

## Le courrier du CNRS 55-56

Auteur(s) : CNRS

### Les folios

En passant la souris sur une vignette, le titre de l'image apparaît.

84 Fichier(s)

### Les relations du document

Ce document n'a pas de relation indiquée avec un autre document du projet.□

### Citer cette page

CNRS, Le courrier du CNRS 55-56, 1984-06

Valérie Burgos, Comité pour l'histoire du CNRS & Projet EMAN (UMR Thalim, CNRS-Sorbonne Nouvelle-ENS)

Consulté le 24/02/2026 sur la plate-forme EMAN :

<https://eman-archives.org/ComiteHistoireCNRS/items/show/149>

Copier

### Présentation

Date(s)1984-06

Mentions légalesFiche : Comité pour l'histoire du CNRS ; projet EMAN Thalim (CNRS-ENS-Sorbonne nouvelle). Licence Creative Commons Attribution - Partage à l'Identique 3.0 (CC BY-SA 3.0 FR).

Editeur de la ficheValérie Burgos, Comité pour l'histoire du CNRS & Projet EMAN (UMR Thalim, CNRS-Sorbonne Nouvelle-ENS)

### Information générales

LangueFrançais

CollationA4

# Informations éditoriales

N° ISSN0153-985x

## Description & Analyse

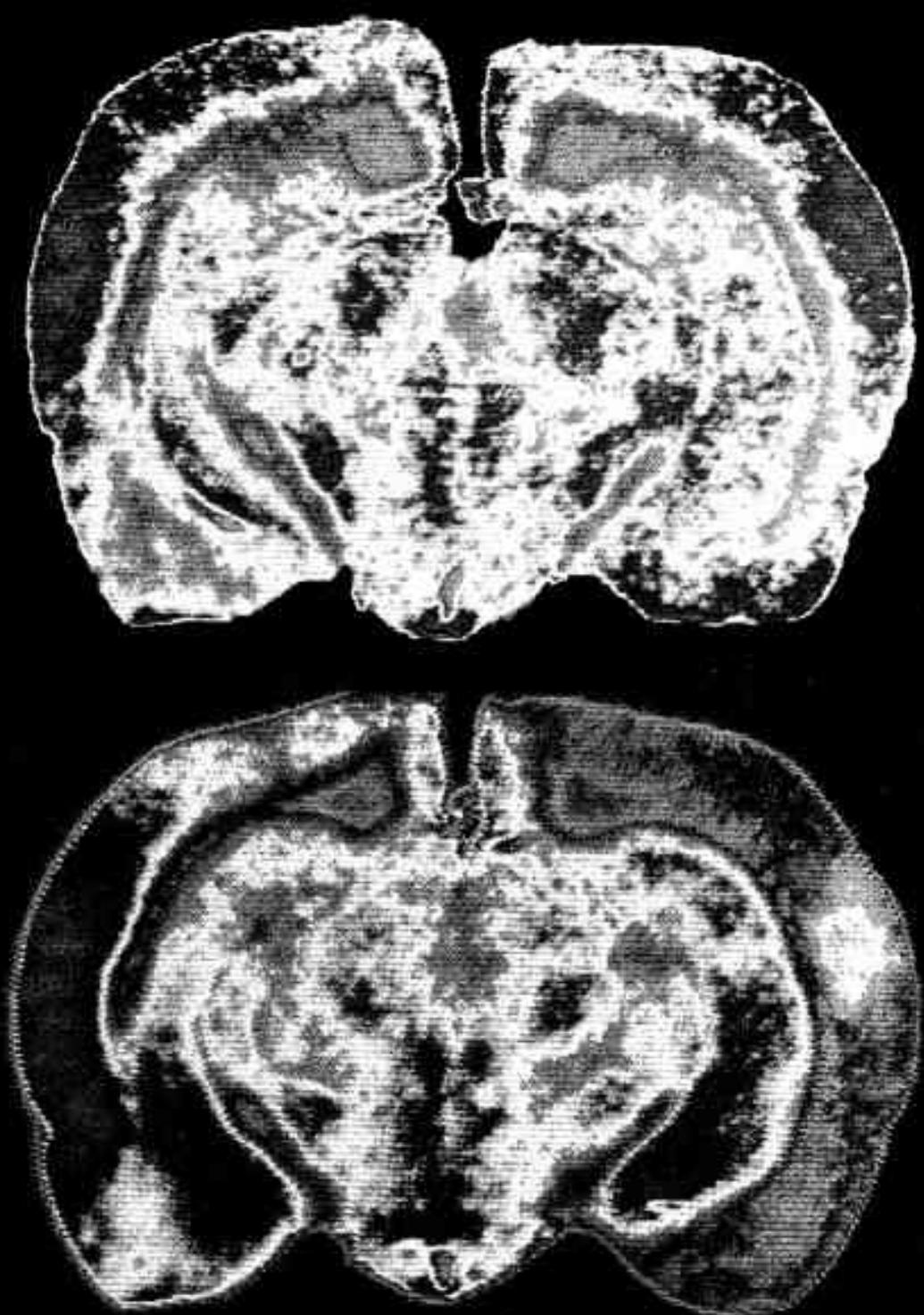
Nombre de pages84

Notice créée par [Valérie Burgos](#) Notice créée le 05/10/2023 Dernière modification le 10/12/2024

---

LE COURRIER DU  
**CNRS**

55-56



NEUROSCIENCES

Avril-Juin 1984 - 36 F



**Page 1 de couverture :**

Exemples de détermination multirégionale de débit sanguin cérébral par autoradiographie (coupe frontale de cerveaux de rat). Le marquage en tracéur ( $^{14}\text{C}$ -iodo-ansipyrine injecté par voie intraveineuse) est mesuré par densitométrie à partir de coupes de 20  $\mu\text{m}$  exposées sur film bâta-sensible.

Partie supérieure de la figure : cerveau normal ; on observe en jaune-rouge (débit élevé) les zones correspondant à la substance grise ; le cortex et certains noyaux centraux ; en bleu-vert (débit faible) les régions correspondant à la substance blanche.

Partie inférieure de la figure : cerveau dont on a modifié la circulation sanguine cérébrale par stimulation de centres vasomotrices cérébraux. L'on observe une asymétrie marquée de la distribution du débit sanguin cérébral en particulier une hypoperfusion du côté stimulé.

Travail réalisé en collaboration avec le Laboratoire de neurobiologie et de microscopie quantitative (U.E.R. biomédicale de Bobigny). La lecture densitométrique a été réalisée à l'aide d'un histopéniometer (Numelac). (Voir article p. 71).

**Page 4 de couverture :**

1

2

3

3

1. Chimères de moelle épinière entre caisse et poulet âgés de 10 et 12 jours. Le tube nerveux d'un embryon de caisse a été substitué à celui de poulet hôte de la souche non pigmentée « White Leghorn » sur une longueur de quatre segments dans la région brachiale. L'opération réalisée au cours du deuxième jour de l'incubation (stade de 20-25 somites) est suivie, dans les meilleurs cas, par une incorporation parfaite du fragment de moelle épinière greffée au système nerveux central de l'hôte. Les connexions nerveuses de l'implant avec les organes périphériques et les centres nerveux du poulet s'établissent correctement puisque les chimères peuvent éclore, sont viables et ont un comportement moteur normal. Les cellules contenues dans la crête neurale du greffon migrent dans les tissus de l'hôte et forment les ganglions périphériques au niveau de la greffe. Elles sont aussi responsables de la pigmentation des plumes des ailes du poulet ainsi que d'une bande transversale de duvet qui revête extérieurement le niveau de la greffe. (Institut d'embryologie - Nicole M. Le Donarin, Masaé Kinutani, Josiane Fontaine-Péru). (Voir article p. 26).

2. Graft d'ébauche cérébelleuse d'un rat de 14 jours, trois mois après transplantation dans une large cavité pratiquée dans le cortex cérébral d'un rat adulte. Mis en évidence des cellules de Purkinje par réaction immunocytochimique. (Cliché RM. Alvarado Maffart). (Voir article p. 33).

3. Coupe transversale de l'oesophage d'un embryon de poulet de 14 jours ayant subi au stade de 9 somites la greffe du tube neural de caisse au niveau vagal (niveau des somites 1 à 7).

Immunodétection de la substance P dans les ganglions du plexus myénierique qui montrent des cellules immunoréactives. Les mêmes cellules sont ensuite colorées par l'orange d'acridine (en haut) ; on peut alors voir que le ganglion est entièrement constitué de cellules de caisse qui ont migré à partir du greffon. C'est en particulier le cas des cellules contenant de la substance P. (Institut d'embryologie - Nicole M. Le Donarin, Masaé Kinutani, Josiane Fontaine-Péru). (Voir article p. 26).

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
15, quai Anatole-France, 75700 Paris. Tél. : 555-92.25

**Directeur de la publication :** Gérard Delarue. **Secrétaire de rédaction :** Véronique Brossollet-Condé. **La vie des laboratoires :** Véronique Brossollet-Condé. **Entretiens :** Monique Mourier

**Comité de rédaction :** Jean Bourdon, Georges Chapeauquier, Robert Clarke, Michel Crozon, Bernard Dormy, Catherine Fuchs, Philippe Genet, Elisabeth Gordon, James Hiebeler, Daniel Jacquot, Claudine Laurent, Jean Leca, Jacqueline Mirabel, Janine Rosset, Dominique Simonnet, Jean Tasliński, Hervé Théry, Maryvonne Tissier

**Membres correspondants :** Nadine Chalam-Gouzin, Gérard Lillmand, Jean-Pierre Petit

Abonnement au numéro : 30 F. Abonnement annuel : 65 F - 75 F pour l'étranger (voir bulletin pp. 43-46 pour l'année 1984). Tout changement d'adresse doit être signalé au secrétariat de rédaction. Revue bimestrielle comportant cinq numéros par an. Nous remercions les auteurs et les organismes qui ont participé à la rédaction de ce numéro. Les intitulés et les chapitres introductifs ont été rédigés par le secrétariat de rédaction. Les textes et illustrations peuvent être reproduits sous réserve de l'autorisation du directeur de la publication. Direction artistique : ODT, 12-14, Rond-point des Champs-Elysées, 75008 Paris. Réalisation : Roto France Impression, boulevard de Beaubourg, Émerainville, 77200 Torcy.

C.P.A.D. 303 - ISBN 2-222-03500-0 - ISSN 0153-985 X. © Centre national de la recherche scientifique.

**CNRS**  
Délégation du Siège  
de la biologie  
Dépôt des archives - bâtiment 19  
1, avenue de l'Observatoire  
75231 Paris Cedex 05  
Tél : 01 44 82 39 17

**LE COURRIER DU**  
**CNRS**  
Bimestriel - Avril-Juin 1984

**CNRS**  
Délégation des archives  
Bâtiment 19  
1, avenue de la Terrasse  
91198 Gif-sur-Yvette

## Sommaire

4	Les neurosciences au CNRS	Roger Monier
5	« Les sciences du système nerveux vivent aujourd'hui une révolution »	Entretien avec Jean-Pierre Changeux
12	Les neurosciences : unité et diversité	André Holley
16	Neurone et transmission synaptique	Alain Traulmann
21	La génétique moléculaire appliquée au système nerveux	Jacques Mallet
25	Les migrations cellulaires dans le développement du système nerveux périphérique	Nicole M. Le Douarin
33	Les greffes de neurones	Rosa-Magda Alvarado-Mallart
35	Le développement du système nerveux : maturation du système visuel	Michel Imbert
40	Éveil, sommeil, rêve	Michel Jouvet
49	Les processus préparatoires à l'activité motrice	Jean Bequin
55	Les mécanismes qui sous-tendent l'attention	Arlette Rougeul-Buser
58	La communication neuro-hormonale	Jean-Didier Vincent
63	Un exemple de succès thérapeutique : La L-DOPA	Yves Agid
66	Les morphines endogènes	Jean Rossier, Georges Chapouthier
71	Exploration de la circulation sanguine et du métabolisme du cerveau	Jacques Soylez
75	Le fonctionnement dissymétrique du cerveau chez le nourrisson	Scania de Schonen
79	Les processus du langage	Jacques Mehler
82	D'où vient notre cerveau, d'où vient notre esprit ?	Yves Coppens, Claudine Cohen

## Les neurosciences au CNRS

**L**es neurosciences que présente ce numéro spécial du Courrier du CNRS offrent l'exemple de l'heureuse rencontre entre une longue tradition de recherches et les acquisitions des disciplines les plus modernes. Les études sur le système nerveux qui se sont développées régulièrement depuis la fin du siècle dernier connaissent actuellement une phase de croissance rapide et de grande diversification. Les approches traditionnelles de la neuroanatomie et de la physiologie se voient désormais complétées et enrichies par les méthodes et les concepts de la chimie, de la biologie moléculaire, de la génétique, de l'immunologie et de la biologie du développement.

Les laboratoires français contribuent pour une part honorable à l'effort international dans ce domaine et certains d'entre eux se trouvent bien placés dans une compétition qui pourtant est vive. Aider au développement des recherches sur le système nerveux a été dans le passé et reste aujourd'hui une préoccupation majeure du CNRS. Le thème des neurosciences est l'un des thèmes privilégiés du schéma directeur de la politique scientifique du département des sciences de la vie. Cette politique s'exprime à travers le financement des unités du CNRS, par l'attribution de chercheurs et par plusieurs actions thématiques programmées (ATP) et actions de soutien spécifiques. Environ 900 chercheurs, dont la moitié sont des chercheurs du CNRS, consacrent tout ou partie de leur activité à l'une des branches des neurosciences dans sept laboratoires propres et plusieurs dizaines d'autres unités associées. En 1983, seize nouveaux chercheurs ont été recrutés sur des programmes de neurosciences.

La fascination qu'exercent les remarquables propriétés du cerveau, le désir de connaître de mieux en mieux son fonctionnement, l'espoir de parvenir à guérir ses maladies spécifiques constituent de puissants moteurs psychologiques et sociaux de l'essor des neurosciences. Au plan proprement scientifique, la vitalité de ce domaine et ses réussites s'expliquent en outre par le fait que plusieurs disciplines biologiques ont su opérer leur rencontre sur un même objet d'étude et se féconder mutuellement en houssant les cloisons disciplinaires.

Cette constatation oriente la politique que le CNRS entend poursuivre et développer. Il s'agit de favoriser l'introduction dans le champ des neurosciences, des méthodes d'étude les plus fondamentales qui ont montré l'efficacité de leur pouvoir d'analyse dans d'autres secteurs de la biologie. C'est à ce titre, par exemple, que sont soutenus des programmes visant à appliquer au système nerveux les méthodes de la biologie et de la génétique moléculaires. On peut attendre de ces approches qu'elles éclairent, en liaison avec d'autres disciplines neurochimiques et neurobiologiques, les processus élémentaires du fonctionnement des neurones et de leurs interactions. On peut attendre qu'elles éclairent également l'origine de certaines maladies neurologiques et fournissent les moyens de les prévenir et de les traiter.

La neurophysiologie a fait de brillantes découvertes sur les propriétés que leur haut degré d'organisation confère aux ensembles neuronaux. Mais la tâche qui reste à accomplir est encore immense car le cerveau contient un grand nombre de tels ensembles, avec chacun sa propre architecture. Le progrès dans ce domaine passe inévitablement par l'accroissement du nombre d'individus, simultanément recueillis, sur les états d'activité du cerveau, dès lors que l'ordinateur fournit, pratiquement sans limitation, le moyen de les traiter. Il convient donc de soutenir la recherche de nouvelles techniques de recueil de données. Il faut également développer les liens entre neurosciences et informatique que rapproche naturellement leur commun intérêt pour les procédures de traitement de l'information. Des groupes de réflexion étudient actuellement comment le CNRS pourrait aider ces domaines à s'interfondre.

Un fossé profond a longtemps séparé l'étude physiologique du cerveau de celle de ses activités les plus intégrées. Un heureux rapprochement s'amorce maintenant et devient sensible dans les travaux sur le comportement et sur la psychologie des activités cognitives. Le département des sciences de la vie a lancé récemment deux actions incitatives, l'une sur le langage, l'autre sur le développement sensoriel, moteur et cognitif du jeune enfant, afin d'encourager cette évolution. L'effort doit être poursuivi pour réduire les obstacles que l'inévitable pluralité des niveaux d'étude du système nerveux oppose à l'unité des neurosciences.



Roger MONIER  
Directeur scientifique du département  
des Sciences de la Vie

# Entretien avec Jean-Pierre Changeux : « Les sciences du système nerveux vivent aujourd'hui une révolution »

Jean-Pierre Changeux démontre la nécessaire solidarité entre toutes les disciplines contribuant au progrès des neurosciences, des approches moléculaires ou des approches globales. Dans l'intérêt de la recherche, il souhaite la création d'un espace scientifique européen.

**Monique Mounier-Kuhn** — « Un cerveau en pièces détachées » ou bien « l'organe de l'âme » ? Dans votre livre, « L'homme neuronal », figurent, parmi d'autres, ces deux images. Laquelle préférez-vous ?

**Jean-Pierre Changeux** — L'une et l'autre me plaisent. Je ne choisirai pas l'une de ces images plutôt que l'autre, car elles illustrent deux modes d'approche complémentaires du cerveau et de ses fonctions. « Le cerveau en pièces détachées » signifie découpage, clivage, de l'organisation cérébrale en éléments plus simples, suffisants pour rendre compte d'une fonction particulière. C'est la démarche analytique, très générale, dans les sciences de la nature. On la qualifie quelquefois de « réductionniste », un mot que je n'utilise jamais, car il est employé, le plus souvent, avec un sens péjoratif qui, à mon avis, porte sur les erreurs de la méthode plutôt que sur la méthode elle-même. En effet, l'approche analytique qui consiste d'abord à « réduire » la complexité s'est montrée au fil de l'histoire extrêmement fructueuse et a conduit à des progrès spectaculaires de la connaissance.

Deux niveaux d'analyse se sont avérés pertinents dans l'étude du cerveau : la cellule et la molécule. Le XIX<sup>e</sup> siècle a montré que le tissu nerveux se compose de deux principaux



ensembles cellulaires : les cellules nerveuses proprement dites ou neurones et les cellules gliales qui jouent surtout un rôle de soutien. Les neurones possèdent une propriété unique dans l'organisme : celle d'établir entre eux un réseau défini de câbles, axones et dendrites, à raison d'en moyenne 10 000 contacts par cellule (parfois beaucoup plus, parfois beaucoup moins). Les contacts établis entre neurones appelés synapses, sont « discontinus » : ils résultent de la juxtaposition des surfaces cellulaires en présence (et non de leur fusion) avec, bien entendu, des différenciations locales. Cela nous conduit au niveau d'analyse plus fin, le niveau moléculaire.

Des signaux électriques ou influx nerveux circulent le long des axones. Que se passe-t-il au niveau des synapses ? L'action conjointe des pharmacologues, des physiologistes et des biochimistes a conduit à démontrer que, dans la plupart des cas, la chimie prend le relais de

l'électricité. Des molécules de petite taille, des neuro-transmetteurs interviennent dans cette communication inter-cellulaire. Un champ entier de connaissance s'est ouvert sur la base de cette découverte avec un cortège de multiples incidences fondamentales et aussi, bien entendu, d'applications médicales et industrielles. Sans aucun doute, la démarche analytique est un vecteur très sûr du progrès de la connaissance.

**M.M.-K.** — Pourquoi également « organe de l'âme » ?

**J.-P.C.** — Cela nous amène à une approche complémentaire de la précédente. Dans cette image, le mot âme doit être pris dans le sens qu'il avait au XVIII<sup>e</sup> siècle, avec un contenu psychologique plutôt que théologique, disons, fonctions supérieures du cerveau, « mind » pour les auteurs anglo-saxons. Il ne s'agit pas seulement d'établir un lien causal entre le neurobiologique et le

Jean-Pierre Changeux est Professeur au Collège de France et Professeur à l'Institut Pasteur ; depuis 1983 il est Président du Conseil scientifique de l'INSERM ; Directeur du Laboratoire de neurobiologie moléculaire à l'Institut Pasteur et co-directeur du Laboratoire associé au CNRS « Interactions moléculaires et cellulaires » (LA 270), 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris.

psychologique, tentative qui s'inscrit dans une brillante tradition nationale depuis Gull et Broca avec Charcot, Déjerine et plus près de nous, Henry Hecan et bien d'autres. Il s'agit aussi de reconstituer le tout fonctionnel à partir de ses parties dissociées, de ses pièces détachées. Au niveau moléculaire, on sait déjà réassortir les composants d'une membrane synaptique en lui faisant rééquiper sa fonction dans la communication chimique entre cellules nerveuses. De même, on réussit à reproduire des comportements élémentaires comme la nage de la sangsue ou le chant du grillon à partir d'activités neuronales élémentaires. On en est encore à des « modèles » très frustes pour des conduites ou opérations cérébrales plus évoluées... Les « pièces détachées » et surtout leur assemblage sont encore trop mal identifiés pour aborder une synthèse réaliste. C'est un champ de recherche voué à un avenir considérable.

**M.M.K. — Comment étudie-t-on actuellement le cerveau ?**

**J-P.C. —** L'un des traits les plus saillants de la recherche contemporaine sur le cerveau est son caractère multidisciplinaire. Lorsque j'étais étudiant, les travaux sur le cerveau étaient dominés par trois disciplines majeures extrêmement cloisonnées : l'anatomie relevait de la zoologie, l'électrophysiologie était enseignée dans le cadre des sciences physiologiques (avec la physiologie végétale !). Ne parlons pas de la psychologie qui relevait des disciplines littéraires, absurdité dont on paye encore les conséquences. Quant à la chimie du système nerveux, elle n'existe pas. Résultat déplorable, un cloisonnement sociologique de chercheurs regroupés autour de thèmes très « pointus » plus intéressés à défendre leur territoire méthodologique qu'à aborder des problèmes généraux. Fort heureusement, la tendance est inversée. On ne conçoit plus de physiologie sans anatomie, de chimie sans physiologie, de psychologie sans biologie. De jeunes chercheurs de plus en plus nombreux possèdent, à la fois, une formation et une expérience dans ces diverses disciplines. Le même phénomène s'est produit vers les années 50 au moment de la naissance de la biologie moléculaire. A cette époque, les chercheurs sont devenus, à la fois, bactériologues, généticiens et biochimistes. Les sciences du système nerveux vivent aujourd'hui une

révolution du même ordre, avec l'entrée spectaculaire des méthodes immunologiques, de la génétique moléculaire, mais aussi l'application de méthodes physiques très performantes comme la RMN, la scannographie X, la caméra à positrons...

**M.M.K. — L'essor des neurosciences au cours de la dernière décennie est considérable. Quel en est le bilan ? Et quelles perspectives sont offertes ?**

**J-P.C. —** Il n'est pas possible de dresser un bilan en quelques lignes. Les progrès les plus spectaculaires portent, sans aucun doute, sur la chimie et la biologie moléculaire du système nerveux, comme la découverte d'une panoplie nouvelle de neurotransmetteurs, avec en tête les neuropeptides, encéphalines, endorphines... L'isolement et l'identification des récepteurs de neurotransmetteurs, de leurs enzymes de dégradation, également la caractérisation biochimique du canal ionique qui intervient dans la génération de l'flux nerveux : ce progrès va de pair avec l'entrée en force de la génétique moléculaire avec le clonage des gènes codant pour divers neuropeptides, pour des enzymes de synthèse de neurotransmetteurs, pour un récepteur de neurotransmetteur. Sur ces bases, une « nouvelle pharmacologie » se développe *in vitro* : des sondes moléculaires sont mises au point pour identifier le ou les gènes responsables de maladies neurologiques comme la Chorée de Huntington : des mécanismes auto-immuns dirigés contre des protéines spécifiques sont démontrés dans plusieurs maladies dégénératives du système nerveux...

**La biologie du développement** progresse également avec la mise en culture de la cellule nerveuse, l'analyse de la régulation des synthèses de neurotransmetteurs, la dissection, par la génétique de l'organisation du système nerveux en général et du cerveau en particulier. Enfin et surtout, le déchiffrage de la connectivité cérébrale, sa mise en place chez les vertébrés supérieurs, en particulier chez le singe, avec, bien entendu, la démonstration des effets de l'environnement sur ce développement dont l'importance est symbolisée par le prix Nobel attribué à Huhel et Wiesel.

**La recherche des bases neurales des conduites et comportements** progresse à la fois sur systèmes simples (aplysie, sangsue, poisson rouge...)

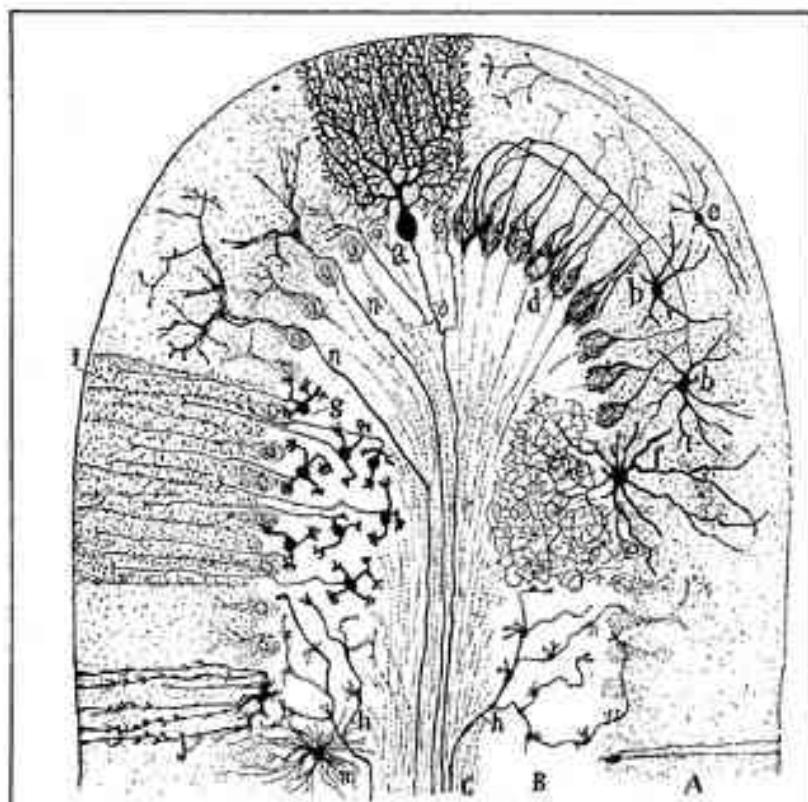
et sur le cortex cérébral du chat ou du singe, par l'enregistrement d'activités unitaires de neurones bien identifiés. En parallèle, des méthodes nouvelles d'observation de l'encéphale humain apparaissent, produisant des images spectaculaires de ses états d'activité « internes » normaux et pathologiques.

De ce fait, les idées évoluent. Les sciences du comportement deviennent de plus en plus solidaires des neurosciences. La neuropsychologie acquiert ses lettres de noblesse dans le monde, la psychiatrie biologique prend progressivement la place des « mythologies » freudiennes. On envisage désormais avec sérieux la naissance d'une éventuelle biologie de l'esprit.

**M.M.K. — Quels sont les thèmes de recherche de votre laboratoire ?**

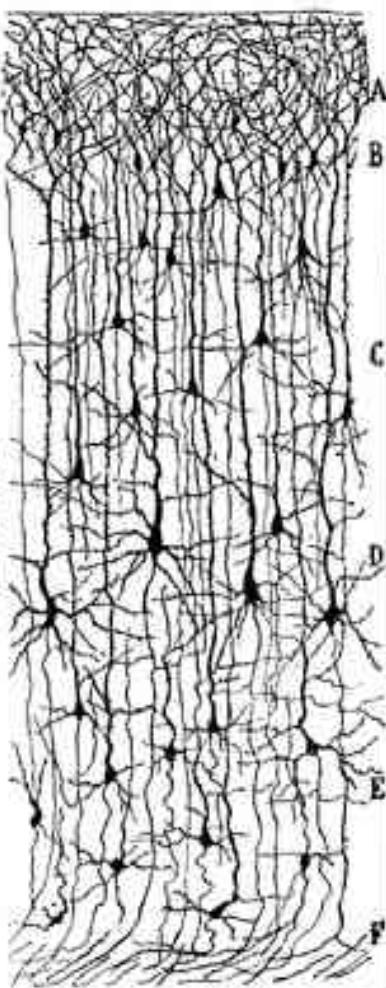
**J-P.C. —** L'activité des chercheurs du laboratoire s'oriente vers trois pôles distincts mais interdépendants. Premier pôle : la structure et les propriétés moléculaires d'un récepteur engagé dans la transmission de signaux chimiques au niveau de la synapse, le récepteur de l'acétylcholine. C'est le thème le plus ancien. Il débute en 1966 par les premières tentatives d'isolement de cette molécule alors très mystérieuse. En 1970, elles réussissent. La protéine est purifiée en 1972-1974, et depuis un an ses gènes sont clonés et complètement séquencés. Les recherches s'orientent maintenant vers l'étude de l'organisation « atomique » de la molécule à travers la membrane cellulaire et l'analyse par des méthodes physiques sophistiquées de ses propriétés régulatrices. En 15 ans, les méthodes employées pour étudier cette protéine ont évolué de manière prodigieuse au fur et à mesure que l'on progressait. D'abord pharmacologiques et physiologiques puis biochimiques, elles sont devenues de plus en plus « moléculaires » : séquences de protéines, d'ADN, clonage de gènes, cinétiques rapides... Il a fallu improviser, s'adapter, et très vite.

Deuxième pôle : la genèse de l'une des deux moitiés de la synapse, la membrane post-synaptique. Cette membrane spécialisée, située sous la terminaison nerveuse, se compose presque exclusivement de récepteurs de neurotransmetteurs. Il s'y condense sous la forme d'une sorte de petit cristal à deux dimensions. Pourquoi cette accumulation locale de molécules de récepteur ? Pourquoi ne se trouve-t-il que là ? C'est



Coupe transversale et demi-schématique d'une circonvolution cérébelleuse chez les mammifères, d'après les renseignements fournis par la méthode de Golgi. A : zone moléculaire ; B : zone des grains ; C : couche de substance blanche ; a : cellule de Purkinje vue de face ; b : petites cellules étoilées de la couche moléculaire ; d : arborisations terminales axiles descendantes ; e : cellules étoilées superficielles ; f : grandes cellules étoilées ; g : grains avec leur cylindre axe ascendant et bifurqué en i ; h : fibres moussues ; i : cellule épithéliale ; m : cellule névroglique de la couche des grains ; n : fibres grimpantes. (D'après Cajal, 1919).

Écorce cérébrale : souris âgée de vingt jours. Méthode de Golgi. A : couche plexiforme ; B : couche des petites cellules pyramidales ; C : couche des cellules pyramidales moyennes ; D : couche des grandes cellules pyramidales ; E : couche des corps cellulaires ovales ou polymorphes ; F : substance blanche. (D'après Cajal, 1919).



un problème passionnant d'assemblage moléculaire, de développement d'un mini-organes que le neurone utilise dans la communication chimique entre cellules.

**M.M-K. — Pouvez-vous expliquer ce processus, pour les non-initiés ?**

**J.-P.C. —** J'y viens avec le troisième pôle : le développement de réseaux de neurones. Après être passé de la molécule à la synapse, nous abordons les ensembles de neurones et de synapses. Au cours du développement embryonnaire et postnatal, il y a d'abord prolifération de contacts synaptiques puis une sorte de « sélection » de synapses a lieu. Certains sont stabilisés, d'autres régressent. Il s'agit de comprendre les mécanismes de cette stabilisation sélective, de distinguer contraintes génétiques et effets de l'activité nerveuse dans le processus de sélection.

Question importante qui retient mon attention depuis des années, en particulier travaillant à l'Institut Pasteur dont une des vocations est précisément de réaliser ce transfert. Les thèmes de recherche du laboratoire, comme la plupart de ceux qui concernent des questions « fondamentales » originales, se prêtent immédiatement à l'application dès qu'ils portent des fruits. Bien entendu, l'application ne peut pas précéder la connaissance fondamentale ! Nécessairement, elle la suit, le plus souvent, de manière inattendue, non programmée ! C'est la responsabilité des chercheurs d'être attentifs, en permanence, aux possibilités d'application. Mais c'est aussi la responsabilité, non moins grande, des cliniciens ou des industriels de les accueillir et surtout de les mettre en pratique. Malheureusement, ces deux mouvements complémentaires n'ont pas toujours lieu au même moment, quand ils ont lieu...

Un accroissement des échanges d'information, le développement d'authentiques intérêts réciproques, la mise en route de collaborations efficaces, permettront, il faut l'espérer, de faire tomber des barrières particulièrement hermétiques dans notre pays !

Les travaux de notre laboratoire se prêtent à l'application dans plusieurs directions. La pharmacologie d'abord, par la conception de composés dont les propriétés tiennent compte des connaissances que nous avons actuellement des récepteurs, et en particulier de leurs propriétés « allostériques ». La pharmacologie de demain ne sera plus le fait seule-

ment des chimistes et des pharmacologues mais également des biologistes moléculaires. Le vent tourne !...

Autre domaine d'application, l'immunologie. L'injection chez le lapin ou le singe du récepteur de l'acétylcholine préparé à partir de l'organe électrique de poisson déclanche une paralysie auto-immune très semblable à une maladie très grave chez l'homme, la myasthénie. Il y a production d'anticorps qui inactivent ses propres récepteurs chez l'animal ou le sujet myasthénique. D'où le tirage des anticorps anti-récepteurs comme diagnostic de la maladie et surtout comme paramètre d'évolution de la maladie avec, bien entendu, l'espérance d'une thérapeutique, d'une « vaccination » contre la maladie. Le transfert de connaissances du poisson électrique à l'homme s'est fait sans transition ! Bien entendu, le clonage de gènes qui déterminent la structure des protéines spécifiques du système nerveux a potentiellement de multiples applications pratiques : diagnostic prénatal, conseil conjugal, mais également développement de méthodes qui règlent ou compensent les effets de lésions génétiques à conséquences pathologiques.

Enfin, je suis convaincu que le progrès des connaissances sur le fonctionnement cérébral, particulièrement sur les ensembles de neurones, aidera à une conception de nouvelles machines informatiques, de nouvelles générations d'ordinateurs. On assiste en ce moment à la naissance de la « neuro-informatique ». L'intelligence « artificielle » a fait trop longtemps fausse route en ne reprenant pas suffisamment en compte les progrès des neurosciences. Les « solutions » employées par notre cerveau diffèrent radicalement de celles utilisées dans la conception des premières générations d'ordinateurs... Les mettre en pratique représenterait une révolution complète dans ce domaine et il faut s'attendre à de fortes tensions tant de la part des théoriciens que des industriels.

**M.M-K. — Quelle place occupe la recherche française sur le cerveau dans la compétition internationale ? Où sont les points forts ?**

**J.-P.C. —** La position de la France est bonne mais vulnérable. Bonne, car il existe un nombre raisonnable de laboratoires d'excellence qui travaillent dans divers domaines des neurosciences et se situent en tête dans la compétition internationale. On les rencontrera, je cite au hasard,

dans les recherches sur le comportement d'attention chez le rat ou le chat, le clonage de gènes impliqués dans la synthèse des neurotransmetteurs, dans l'observation du cerveau par la caméra à positrons, ou la pharmacologie des récepteurs d'opiacés. La liste est, fort heureusement, assez longue. Toutefois, ces positions de pointe me paraissent vulnérables. Il existe en effet beaucoup de thèmes de recherche qui sont peu ou insuffisamment représentés dans notre pays et qui peuvent devenir majeurs dans quelques années. Citons par exemple : l'apprentissage au niveau cellulaire, la neuro-psychologie, l'anatomie et la physiologie du cortex cérébral chez les primates, l'éthologie, la psychologie cognitive, sans parler de la psychiatrie biologique qui se relève difficilement de l'impératisme du discours psychanalytique. D'autre part, les équipes de pointe sont soumises en permanence à une très forte compétition principalement américaine et japonaise ; du jour au lendemain, elles peuvent perdre leur place, si leur effort n'est pas soutenu, particulièrement en assurant un flux suffisant de jeunes chercheurs et bien entendu de crédits. Il faut également penser à l'émergence de nouvelles équipes qui prendront progressivement le relais, et il est capital de les y préparer en leur donnant le maximum de moyens si elles sont de qualité. Enfin il est prévisible que d'importantes mutations technologiques vont bouleverser la recherche sur le cerveau. Aurons-nous le dynamisme et les moyens de les mettre efficacement en œuvre face aux États-Unis et au Japon ?

**M.M-K. — Y-a-t-il des collaborations particulièrement fécondes entre votre groupe et diverses équipes tant en France qu'à l'étranger ?**

**J.-P.C. —** La question des collaborations entre équipes me tient beaucoup à cœur. La mise en œuvre de collaborations efficaces permet souvent de progresser de manière très fructueuse et très rapide sur un projet de recherche particulier. J'ai eu, bien des fois l'occasion de le vérifier. Par exemple, nous poursuivons depuis plus de dix ans avec le groupe de microscopie électronique de Jean Cartaud et Lucien Benedetti une collaboration extrêmement productive. Même chose avec le groupe de chimie organique de Bernard Roques. Nous n'aurions pas débuté notre travail sur le récepteur sans l'emploi d'une toxine de venin de serpent pré-

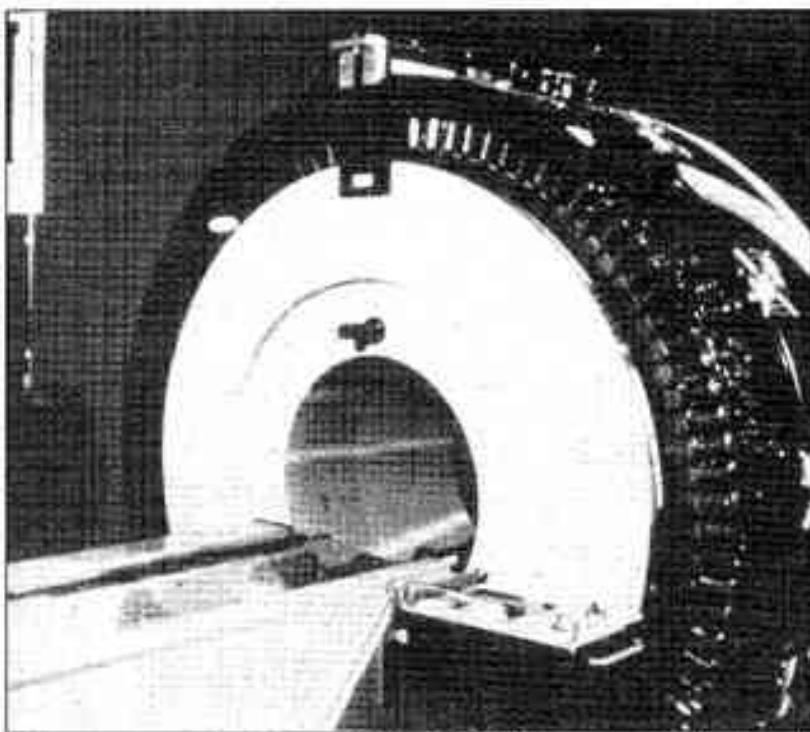
paré par Paul Boquet à l'Institut Pasteur et rendue radioactive par Menez et Fromageot au Commissariat à l'énergie atomique (CEA). Bien d'autres seraient à mentionner.

Une collaboration ne réussit que s'il y a mise en commun de compétences différentes et complémentaires de sorte que chacun y trouve son compte. Bien entendu, cela ne peut avoir lieu que dans un climat de confiance totale et d'amitié. A cet égard, l'état d'esprit des chercheurs français ainsi que leurs statuts, en particulier le plus récent, en favorisant collaboration et mobilité sans l'angoisse de l'insécurité de l'emploi, constituent un atout considérable face à d'autres pays où une compétition farouche entre chercheurs et un individualisme farouche s'y opposent.

Avec l'étranger, des relations d'une autre nature s'établissent. Ma propre expérience de post-doctorant aux États-Unis a été extrêmement enrichissante d'abord sur le plan intellectuel et méthodologique, mais aussi par la vie quotidienne dans un milieu scientifique très différent du nôtre, avec ses règles, ses problèmes, et surtout son extraordinaire dynamisme. L'expérience culturelle est irremplaçable.

A cette occasion, des liens d'amitié se nouent, des contacts sont pris pour l'éventuel séjour de collègues en France. Par la suite, plusieurs scientifiques de divers pays sont venus se joindre, eux-mêmes comme post-doctorants, au groupe que j'essayais de constituer à mon retour en France. Depuis, il y a toujours eu au moins un chercheur américain et un chercheur japonais associés à mon groupe, plus quelques européens : allemands, anglais, israéliens, italiens, mais trop peu à mon gré. Les contacts avec les voisins proches tant par la géographie que par la culture, en principe, devraient se développer naturellement. Ils auraient la grande vertu de créer une communauté scientifique de taille comparable à celle des États-Unis, ce qui éviterait les « trous » dont je parlais tout à l'heure. Mais, le plus souvent, chacun préfère traverser l'Atlantique plutôt que le Rhin ou les Alpes. Toutefois, grâce à des organisations européennes comme l'EMBO, l'European Brain and Behavior Sciences, un rapprochement privilégié des chercheurs lente-ment, se dessine.

**M.M-K. — Croyez-vous possible d'avoir un jour un véritable « espace scientifique européen » ?**



Caméra à positrons mise au point par le laboratoire d'électronique et de technologie de l'informatique (LETI) CEA, centre d'études nucléaires de Grenoble, installée au service hospitalier F. Joliot du CEA à Orsay (© Photothèque CNRS. Cliché Mazière).

J.-P.C. — Je pense qu'il est possible et je le souhaite très vivement. Cet « espace » existe déjà en physique avec le Centre européen pour la recherche nucléaire (CERN) et il vient de faire ses preuves à plusieurs reprises. Dans le domaine de la physique des hautes énergies, les progrès de la connaissance sont liés directement à la construction d'appareils extrêmement chers. Ils ne pouvaient plus être construits par une seule nation. Cela a été en quelque sorte la « chance » de la physique. Car, bien entendu, il ne suffisait pas de disposer d'un gigantesque instrument : avec celui-ci sont venus des scientifiques (les meilleurs), de chaque pays européen ; ils ont coopéré sur des projets communs retenus par une commission d'experts internationaux, en se situant en bonne position face aux pays les plus avancés États-Unis, Union Soviétique...

Je suis convaincu que la même émulation intellectuelle doit pouvoir être créée dans tous les autres domaines de recherche. Il y a au moins deux manières d'y parvenir : d'abord multiplier les échanges de chercheurs, en particulier les jeunes travaillant sur des projets corrélatifs et soutenir la création de réseaux de laboratoires au niveau européen. Également accroître la participation de chercheurs européens aux instan-

ces d'évaluations scientifiques. De l'expérience que j'en ai, la participation de chercheurs étrangers à des conseils et commissions scientifiques a souvent des effets très positifs sur l'objectivité de l'évaluation. A mon avis, la création d'un « espace scientifique » européen ne peut avoir que des conséquences favorables sur le développement de la science française.

M.M.-K. — Quel a été votre itinéraire scientifique ? De votre travail avec Jacques Monod et des recherches de vos débuts, de vos séjours aux États-Unis, qu'est-ce qui vous a le plus marqué, avec le recul du temps ? Et pourquoi en êtes-vous arrivé à l'étude du cerveau ?

J.-P.C. — Comme celui de tout scientifique, mon itinéraire a été riche d'imprévus. Après une brève expérience de zoologie marine au laboratoire Arago de Banyuls-sur-Mer, alors que j'étais étudiant, je décidais de m'orienter vers la recherche en biochimie du développement. Je fis un séjour de quelques semaines chez Jean Brachet à Bruxelles, revins avec un sujet de thèse et essayais de me débrouiller par moi-même de retour à Paris. Sans aucun succès. Jacques Monod, rencontré par hasard dans un couloir, m'a sauvé de ce pas difficile. Travailler à l'Institut Pasteur dans son groupe et sous

son autorité eut un impact décisif dans ma formation de chercheur. Avec du recul, j'apprécie la leçon : de la rigueur et de la logique avant toute chose, avoir la pratique de plusieurs méthodes expérimentales (génétique, immunologie, biochimie...), associer sans relâche théorie et expérience, et surtout se consacrer à plein temps à la recherche en réduisant au maximum les activités annexes (comme les tâches d'enseignement et d'administration).

L'expérience américaine me donna le goût de créer un groupe indépendant. Elle me donna aussi la possibilité de changer d'orientation, d'aborder des problèmes de neurobiologie très nouveaux par rapport à ceux de ma thèse. A cet égard, David Nachmansohn, chez qui j'ai travaillé pendant près d'un an à l'Université Columbia, joua un rôle décisif par son enthousiasme et ses encouragements sans limites.

Les vraies difficultés apparaissent à mon retour en France. Je disposais de moyens privilégiés, certes, mais il fallait tout organiser, trouver un aquarium tropical pour le gymnopte, former une technicienne et un jeune chercheur, rédiger des demandes de crédits, etc., tout en survivant scientifiquement sur un sujet, le récepteur de l'acétylcholine, déjà extrêmement compétitif. Epreuve très dure partagée avec beaucoup de courage et d'enthousiasme par la petite équipe que nous étions. Et puis les premiers succès sont venus, effaçant, instantanément, l'ameretume de l'épreuve, incitant à de nouveaux envols théoriques, à de nouvelles expériences mais aussi à de nouvelles épreuves... De fil en aiguille, l'intérêt s'étendit du récepteur à la synapse, de la synapse aux ensembles de neurones... jusqu'à l'Homme neuronal !

M.M.-K. — Quel rôle ont joué les institutions scientifiques dans le développement de vos recherches ?

J.-P.C. — Il n'y a pas de recherche possible, ne serait-ce que financièrement, en dehors des institutions. Celles-ci ont effectivement joué un rôle critique dans le développement de mes recherches. L'Institut Pasteur a été le lieu géographique de ma formation scientifique mais aussi et surtout le lieu d'accueil à mon retour des États-Unis. Milieu intellectuel très vivant et critique avec la double orientation donnée par son illustre fondateur : recherche fondamentale au plus haut niveau, et souci de mise

en application médicale dans les plus brefs délais. Doctrine que je partage. Concrètement, disposer de locaux et de moyens minimum pour développer ma recherche de manière indépendante à mon retour en France a tout simplement permis à notre groupe d'exister !

L'Institut Pasteur ne pouvait tout m'offrir. Le CNRS et l'Institut national de la santé de la recherche médicale (INSERM) jouèrent et jouent toujours un rôle majeur en associant de jeunes chercheurs à notre équipe et aussi, bien entendu, en apportant une aide financière importante. Les jeunes chercheurs ont constitué et constituent toujours la charpente du laboratoire. Leur séjour plus long (5 à 7 ans) que celui des post-doctorants étrangers (2 ans) a permis le développement des programmes à long terme et surtout en profondeur, (ce qui étonne toujours nos collègues américains habitués à un va-et-vient incessant de chercheurs qui « superficialise » le travail). Sans la présence de ces chercheurs du CNRS et de l'INSERM notre laboratoire s'écroulerait, purement et simplement.

Une autre institution qui joua un rôle important a été la défunte Direction générale à la recherche scientifique et technique (DGRST). Dès mon installation avec un groupe indépendant à l'Institut Pasteur, Jacques Monod me suggérait de déposer une demande de subvention devant le comité de l'Action concertée biologie moléculaire. Ce fut l'occasion de définir, clarifier, préciser mon projet de recherche. L'accueil positif reçu de la part d'un comité d'experts spécialisés de très haut niveau constitua un premier encouragement, assorti bien entendu d'une aide financière substantielle. L'expérience se poursuivit avec l'Action concertée « membranes biologiques » que présidait François Morel. Faire le point tous les deux ans, se soumettre au jugement de collègues (parmi eux plusieurs étrangers) que je savais honnêtes mais sans complaisances, avoir son travail suivi avec une attention critique pendant plusieurs années au plus haut niveau international, tout cela a eu un impact très positif sur le développement de notre recherche.

Enfin, « last but not least », l'Université. Je suis fonctionnaire de l'Éducation nationale depuis 25 ans, dans des conditions exceptionnellement favorables qui m'ont permis de consacrer beaucoup de temps à la recherche.

**M.M-K.** — Vous êtes professeur au Collège de France ; que représente pour vous l'enseignement de la recherche dans ce haut lieu de l'histoire intellectuelle de notre pays ?

**J-P.C.** — L'enseignement au Collège me passionne et je m'y donne corps et âme plusieurs mois par an ! C'est une épreuve très dure mais aussi très stimulante. Le public des cours se compose d'une majorité de chercheurs. Ils ne se déplacent que si l'enseignement en vaut la peine. Je les sais très exigeants. Je m'efforce donc de faire le point sur des sujets d'actualité brûlants, agrémentés de perspectives historiques, théoriques, voire idéologiques... Le débat qui suit les cours est parfois vif. Il y assiste des chercheurs qui connaissent les thèmes du cours pour les avoir abordés dans leur propre travail, commentent mes interprétations ou prises de position avec aperçus. Le dialogue est toujours intéressant.

Mais la préparation des cours demande un travail considérable. Chaque année, le sujet du cours change. Je choisis quelquefois, avec un certain risque, des domaines que je connais mal mais qui m'intéressent. Cela me donne l'occasion de les approfondir, d'y réfléchir. J'apprends beaucoup en enseignant. On considère trop souvent la recherche sous l'angle des techniques, des applications, du financement... Il ne faut pas oublier que c'est d'abord une aventure intellectuelle. Pour moi, l'enseignement au Collège illustre cet aspect primordial de la recherche. Je crois que cela a toujours été la tradition du Collège de France.

**M.M-K.** — En tant que Président du conseil scientifique de l'INSERM, comment voyez-vous l'évolution de la recherche médicale ?

**J-P.C.** — Mon rôle de Président du conseil scientifique est avant tout de coordonner, rassembler, faire une synthèse des opinions et avis des membres du Conseil. Je ne souhaite pas avoir de doctrine distincte de celle du Conseil. Or celle-ci est en cours d'élaboration. Je ne puis donc en faire une synthèse aujourd'hui. La vocation de l'INSERM est, par définition, la recherche médicale et la recherche en santé publique. C'est claire mais pas aussi simple que l'on pourrait le croire. En effet, la recherche médicale est prise entre deux pôles d'attraction, à première

vue, très différents : la recherche sur les mécanismes biologiques fondamentaux qui se trouvent à la source des principaux progrès de la recherche médicale, la recherche sur les maladies propres à l'homme et sur les problèmes de santé publique avec l'urgence qui s'impose.

Je n'établis aucune relation hiérarchique entre ces deux pôles mais plutôt une relation de complémentarité et d'enrichissement réciproque. Inciter les chercheurs de vocations fondamentales à s'intéresser plus directement à l'homme et à ses maladies, à ne pas laisser s'échapper les applications médicales dès qu'elles peuvent se présenter. Réciproquement, inciter les cliniciens à la recherche du mécanisme fondamental à l'origine de la maladie.

Nous avons la chance, en France, d'avoir deux excellents modèles de ce double mouvement : Louis Pasteur, ancien élève de la section de physique de l'École Normale Supérieure devenu le champion de la lutte contre les maladies infectieuses ; Claude Bernard, ancien interne à l'Hôtel Dieu et docteur en médecine, qui s'interrogeant sur les causes du diabète découvre la fonction glycogénique du foie et propose le concept de milieu intérieur.

Espérons qu'il ne s'agit pas de cas isolés d'une histoire révolue ! Créer le maximum d'échanges, de liens, d'authentiques collaborations entre recherches clinique et biologique me paraît être un préalable indispensable à toute réflexion sur la recherche médicale.

La vocation première du Conseil scientifique est d'être une instance de réflexion et de proposition en matière de politique scientifique. Or s'il est un domaine où l'avenir ne se programme pas facilement c'est bien celui du développement de la connaissance. Conscient de cette difficulté, le Conseil scientifique a adopté une attitude résolument pragmatique. Demander aux Commissions scientifiques spécialisées, aux chercheurs eux-mêmes, de faire le bilan de leurs résultats (ce sera le *Rapport de Conjoncture*) et, en laissant libre cours à leur imagination, critiques, suggestions, commentaires, de fournir documents et propositions sur ce qu'ils considèrent le plus souhaitable pour l'avenir de leur proche recherche. Sur cette base, le Conseil scientifique, rassemblant suggestions communes et ouvertures nouvelles, élaborera un *Rapport de Prospective global* où



devront se dessiner les axes de recherches à privilégier dans les prochaines années, sans pour autant négliger le reste !

Autre vocation essentielle du Conseil scientifique : animer la recherche. Combien de scientifiques français ont rencontré leur voisin de palier en Californie ou en Australie... et décidé d'une collaboration qu'ils auraient pu lancer bien plus tôt, s'ils s'étaient rencontrés en France. Les scientifiques français s'ignorent beaucoup trop et sans raisons. Afin de créer plus de contacts, de favoriser des échanges d'idées et des collaborations entre équipes, le Conseil scientifique a ainsi souhaité que chaque année ait lieu un Colloque national auquel les chercheurs et techniciens dépendant de l'INSERM puissent participer par une présentation scientifique autour d'un thème général d'actualité. Ce thème sera d'ailleurs choisi afin de permettre le développement de liens et d'échanges allant du plus fondamental au plus appliquée (clinique, industriel) et réciproquement.

Il est aussi prévu des ateliers et conférences technologiques pour inciter à l'emploi de nouvelles méthodes et assurer une formation permanente à ces techniques. Le Conseil scientifique espère ainsi animer la recherche médicale.

**M.M-K.** — Dans le cadre de la politique scientifique, quel programme, selon vous, convient-il de mettre en œuvre pour assurer une dynamique des recherches et de leurs retombées, dans le domaine des neurosciences ?

**J-P.C.** — L'enjeu des recherches sur le cerveau, ou d'une manière générale, en neurosciences est considérable. Sur le plan médical, le coût des dépenses de santé en neurologie et psychiatrie constitue une part importante des dépenses totales. Sur le plan fondamental, comprendre les bases matérielles de la pensée et des conduites humaines a fasciné philosophes et scientifiques depuis des millénaires.

A ces deux orientations, il faut ajouter évidemment l'éducation dont on a depuis trop longtemps négligé les bases biologiques, ainsi que l'informatique, qui s'inspire de plus en plus des modèles biologiques. Rappelons également que les médicaments les plus vendus, analgésiques et tranquillisants concernent le système nerveux. En sciences humaines, malgré les résistances en France d'un certain milieu très « cafés de la rive gauche », le progrès des neurosciences suscite un intérêt considérable. Il est à prévoir que l'impact des neurosciences au XXI<sup>e</sup> siècle se computera à celui de la physique au XX<sup>e</sup>. Dans plusieurs pays du monde, les neurosciences constituent déjà un objectif prioritaire. Pourquoi ne le seraient-elles pas en France, servant de noyau « mobilisateur » d'une recherche aux multiples impacts sociaux, culturels et industriels ?

**M.M-K.** — Le cerveau est un outil de communication. Communication interne, puisqu'il commande l'ensemble de la personnalité. Communication externe, avec la perception sensorielle, puisqu'il établit la liaison entre l'individu et son environnement, l'univers comme le groupe social. Quel type d'approche

va-t-on privilégier à l'avenir : l'étude moléculaire ou l'étude globale du cerveau et de ses multiples fonctions ?

**J-P.C.** — Il y a quelques années encore on s'intéressait à l'organe cerveau un peu de la même manière qu'à l'organe foie ou muscle. Il avait sa physiologie, son anatomie, ses dérèglements. Ses fonctions, quant à elles, faisaient l'objet d'un étonnant clivage. Soit il s'agissait d'insectes, rats ou singes, alors on l'étudiait en Faculté des sciences, soit il s'agissait de l'Homme, et ses fonctions principales, psychisme, langage... quittaient le territoire de la Faculté des sciences et se retrouvaient entre les mains de « littéraires » ! Ce dualisme institutionnel ne s'est pas maintenu si longtemps par hasard. A mon avis, il reflète tout bonnement l'idéologie dualiste et la séparation sans merci du corps et de l'esprit ! Aux biologistes, le corps ; aux philosophes et hommes de lettres, l'esprit... Tout cela est absurde.

Le grave est que ce substrat idéologique, particulièrement vivace dans notre pays, et alimenté de surcroît par divers courants de pensées, a fait passer dans l'ombre les authentiques recherches de psychologie expérimentale et d'éthologie au détriment de discours brillants mais invérifiables. Les sciences du comportement, avec leur approche globale et les méthodes qui leur sont propres, méritent donc d'être soutenues et encouragées. Tout particulièrement lorsque celles-ci suscitent des recherches plus proprement neurobiologiques et s'ouvrent à elles. Si la biologie moléculaire du système nerveux progresse à pas de géant et constitue une priorité majeure, celle-ci prendra d'autant plus d'ampleur qu'elle portera sur des processus cérébraux bien définis et identifiés par l'approche globale. Je pense qu'il faut éviter à tout prix de privilégier une voie de recherche au détriment de l'autre. Au contraire, tout doit être fait pour les réunir.

Des découvertes essentielles sont à attendre, dans les années à venir, sur la biologie du psychisme et des conduites sociales. Le futur appartient à la découverte de bases matérielles des fonctions supérieures du cerveau et à la biologie de leur développement. La révolution sera telle qu'elle changera nos manières de penser et, peut-être, de vivre !

*Entretien réalisé par  
Monique Mounier-Kuhn*

# Les neurosciences : unité et diversité

De quoi sont faites les neurosciences ? Comment collaborent-elles ? Quels sont leurs points de rencontre ? Telles sont les principales questions auxquelles cet article tente de répondre en nous conviant à une promenade dans ce champ d'étude encore récent mais déjà très complexe.

André HOLLEY

Les sciences du système nerveux constituent l'un des grands champs d'étude de la biologie moderne. Le terme de neurosciences dont la dernière décennie a consacré l'usage, renvoie à des disciplines diverses, réunies par un objectif commun : la connaissance du système nerveux, de son fonctionnement et des phénomènes qui émergent de ce fonctionnement. Pluralité des méthodes, diversité des concepts, mais unité de l'objet : voici réunies les conditions propices aux échanges interdisciplinaires et à l'interfécondation des approches. A ce titre, les neurosciences sont exemplaires.

De quoi sont faites ces neurosciences, et comment collaborent-elles ? Puisqu'elles sont diverses, où sont leurs points de rencontre ? Esquisser une réponse à ces questions, c'est prendre du recul par rapport à la réalité quotidienne de la recherche. Mais le recul n'est pas sans risque. A quitter le terrain sûr du discours spécialisé, on s'expose au danger de ne formuler que des généralités vagues et banales. Assumons le risque...

Faisons l'hypothèse minimum que les neurosciences tentent de découvrir comment fonctionne le système nerveux (SN). C'est prendre une perspective physiologique, au sens fort et plein du terme. Selon cette perspective, le SN est une structure organique assurant des fonctions. L'étude du SN réunit donc l'analyse et la description des constituants matériels de la structure organique, l'analyse et la description des fonc-

tions assurées et, enfin, la recherche des processus grâce auxquels le SN assure ses fonctions. Un versant organique, un versant fonctionnel, et la tâche d'identifier, entre les deux, les règles de correspondance d'une explication causale.

## *La constitution du SN*

Côté organe, c'est la **neuro-anatomie** qui prend en charge l'étude analytique : elle recherche les subdivisions naturelles du système. Le microscope, puis les méthodes de coloration, et enfin le contexte de la théorie cellulaire née en d'autres secteurs de la biologie, ont permis, à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, de découvrir l'unité microanatomique fondamentale du SN : le neurone. S'ouvre alors un immense champ d'investigations. Les figures neuronales diffèrent par leurs formes, leurs dimensions, leurs positions relatives, autant de critères utilisables pour distinguer, nommer et classer, bref, découvrir un ordre dans l'indéfini et le multiple de la matière cérébrale.

Mais le neuroanatomiste classique travaille — merveilleusement — dans l'empirisme. Il ignore presque totalement comment opèrent les colorants qu'il emploie. Au contraire, la neuroanatomie moderne connaît de mieux en mieux les fondements de ses méthodes, fécondées par les acquisitions d'autres domaines du savoir biologique. L'immunologie, l'enzymologie, fournissent leur appui pour marquer et classer les neurones, tandis que la physiologie cellulaire de la capture et du transport axonal de molécules-traceurs offre une base rationnelle au tracage des voies suivies par les axones. Ainsi, la neuroanatomie peut se référer à une chaîne identifiée de process-

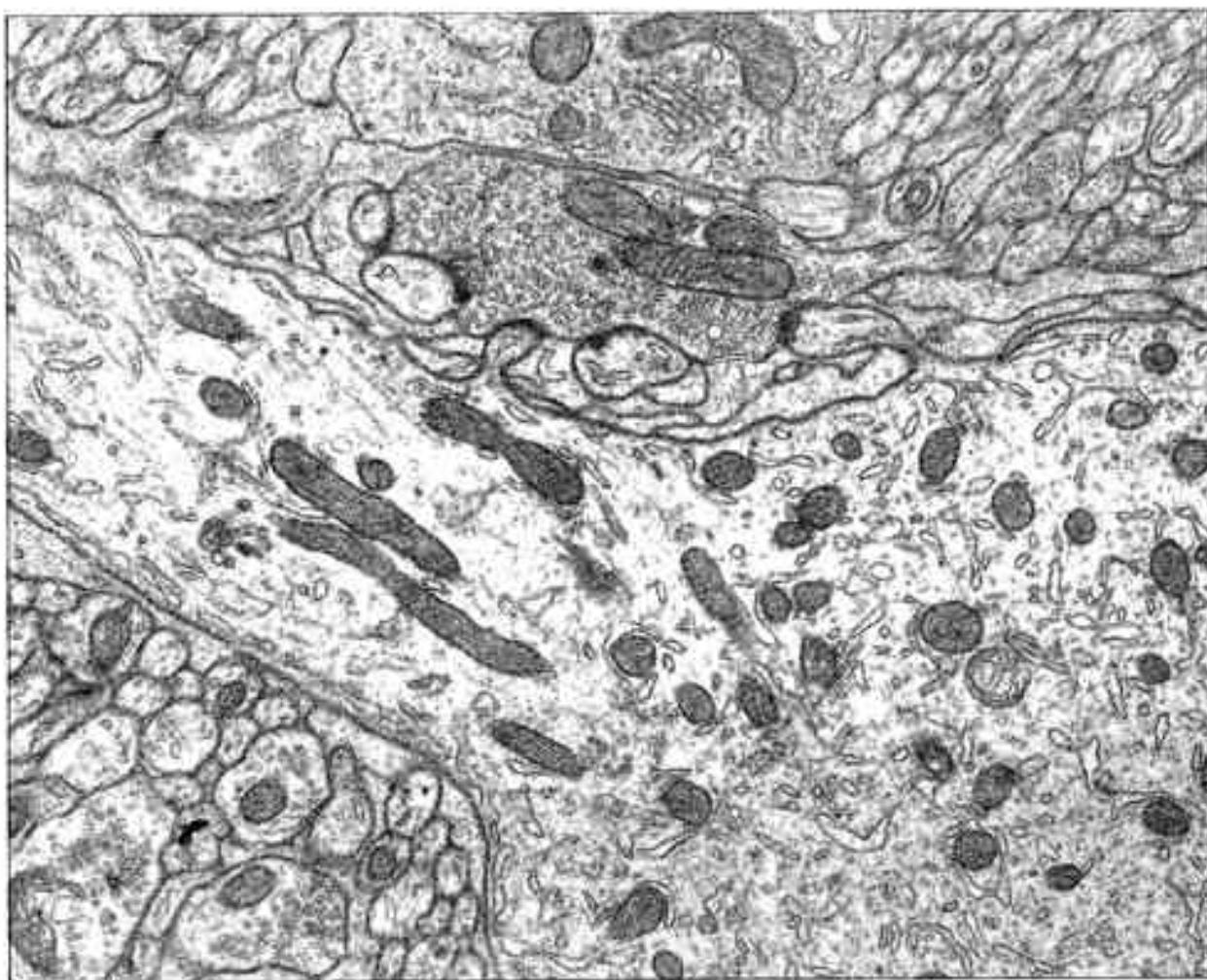
sus connus pour valider la lecture qu'elle propose des signes microscopiques inscrits dans le tissu nerveux.

L'organe nerveux n'est pas simple juxtaposition d'unités indépendantes. Comme le souligne l'expression « système nerveux », l'organe est structuré. C'est un système de systèmes. Sa description ne peut donc être limitée à l'identification des micro-composants individuels. Elle suppose aussi la mise en évidence et le recensement de ce par quoi les éléments, les neurones, participent à la constitution de systèmes : leurs relations.

Nous choisirons de désigner par le terme de communications l'ensemble des relations structurantes entre les unités micro-anatomiques. Elles peuvent être caractérisées par la nature des processus qui leur servent de supports : essentiellement processus électriques et processus chimiques ; le sec et l'humide de la communicologie neuronale. Historiquement, ce sont les processus électriques qui ont été repérés et étudiés les premiers. Le potentiel d'action, qui se propage de l'une à l'autre des extrémités souvent éloignées d'un même neurone, est le prototype des messages électriques. L'électrophysiologie et la biophysique des membranes exploitent depuis plus d'un siècle et, désormais, jusqu'au niveau le plus fin de l'organisation moléculaire de la membrane neuronale, les fondements physiques de cet influx nerveux (1). Quant aux processus chimiques, ils constituent les domaines en pleine expansion de la neurochimie et de la neuropharmacologie. Nous y reviendrons.

Pour découvrir quels systèmes ou sous-systèmes s'inscrivent dans l'espace cérébral, l'anatomie fournit des indices précieux. Dans le cerveau, la disposition morphologique fine porte la présomption d'une

□ André Holley, professeur à l'université Lyon 1, est chargé de mission au département des sciences de la vie du CNRS.



Exemple de micro-organisation du tissu nerveux photographié en microscopie électronique : synapse entre une fibre grimpante et une cellule de Purkinje de cervelet du chat. (Cliché Sotelo - CNRS - INSERM).

organisation fonctionnelle. En effet, la proximité spatiale d'éléments neuronaux suggère qu'ils interagissent, qu'ils communiquent. Suggère seulement, car seule l'identification d'une synapse en apporte la preuve. La notion de synapse occupe une position centrale en neurobiologie (1). C'est un concept à trois dimensions : morphologique, électrique, chimique. En des régions différencieront des neurones en contact, des phénomènes électriques préparent l'émission du message chimique, le neuromédiateur ou neurotransmetteur.

La neurochimie des médiateurs, qui connaît actuellement un essor très considérable, nous fournit une longue liste de substances candidates au rôle de messagers chimiques entre neurones. Ce polymorphisme de la neuromédiation introduit un facteur de complexité supplémentaire dans l'inventaire des systèmes neuronaux. A l'intérieur des réseaux définis par les relations de contact, la diversité des neuromédiateurs impose de créer

des subdivisions, c'est-à-dire désigne de nouveaux sous-systèmes.

Cette complexité est encore multipliée par la découverte d'une nouvelle famille de messagers : les neuuropeptides (2). On connaît l'importance de ces molécules dans les relations entre le cerveau et le système endocrinien (3). Voici que l'on découvre leur rôle dans les communications entre neurones. Qui plus est, certaines de ces molécules agissent à distance, comme des hormones et non comme des médiateurs. Cette communication à longue distance, créatrice de relations interneuronales, est donc génératrice de sous-systèmes, lesquels ne se superposent pas nécessairement aux réseaux neuronaux de la communication synaptique. On voit donc qu'il existe un grand nombre de critères possibles pour opérer des subdivisions dans le SN. L'analyse morphologique et communicologique de l'organe nerveux ne se clôt pas sur elle-même.

#### Les fonctions du SN

Qu'en est-il du côté des fonctions ? Les fonctions du SN sont les formes de sa participation à l'économie générale de l'organisme. Dans les manuels de neurophysiologie, un riche vocabulaire les décrit. Motricité, sensorialité, attention, vigilance, mémoire, affectivité, motivation, langage, cognition, ... Il apparaît que la liste, très longue, de ces modalités fonctionnelles renvoie à des réalités très hétérogènes. C'est que le lexique ainsi exploré est le dépôt d'intuitions, d'idées, de conceptualisations accumulées par des siècles de réflexion, selon des points de vue différents, dans des systèmes de pensée divers. Si les fonctions dites autonomes sont pour l'essentiel du

(1) Voir A. Trouman, p. 16.  
(2) Voir J. Ravier et G. Chaponnier, p. 66.  
(3) Voir J.-D. Vincent, p. 58.

domaine exclusif du physiologiste, c'est parce qu'il n'y a guère à en dire sans l'équipement instrumental et conceptuel de la physiologie. Il en va tout autrement des fonctions dites de relation, et particulièrement de celles que l'on nomme supérieures. Ce champ très vaste, aux limites indécises, est investi de multiples projets explicatifs ou interprétatifs, structuré par des disciplines pour lesquelles la notion même de systèmes nerveux n'est d'aucune nécessité. Une part majeure de la recherche sur le SN et le cerveau en particulier est donc de délimiter et de définir avec précision des entités fonctionnelles pertinentes pour l'analyse explicative. La recherche sur le SN doit donc s'allier, pour cette tâche essentielle, aux sciences du comportement, y compris à celles des formes de psychologie que leur objet et leurs méthodes désignent prioritairement pour cette collaboration.

Mais le domaine des fonctions du SN est, comme l'organe qui assure ces fonctions, un système hautement organisé, dont les composantes sont elles-mêmes des systèmes. L'analyse fonctionnelle la plus objective ne rencontre pas des unités pures et indépendantes : elle ne se clôt pas davantage sur elle-même que ne le fait l'analyse de l'organe.

#### *Les correspondances entre la constitution et les fonctions du SN*

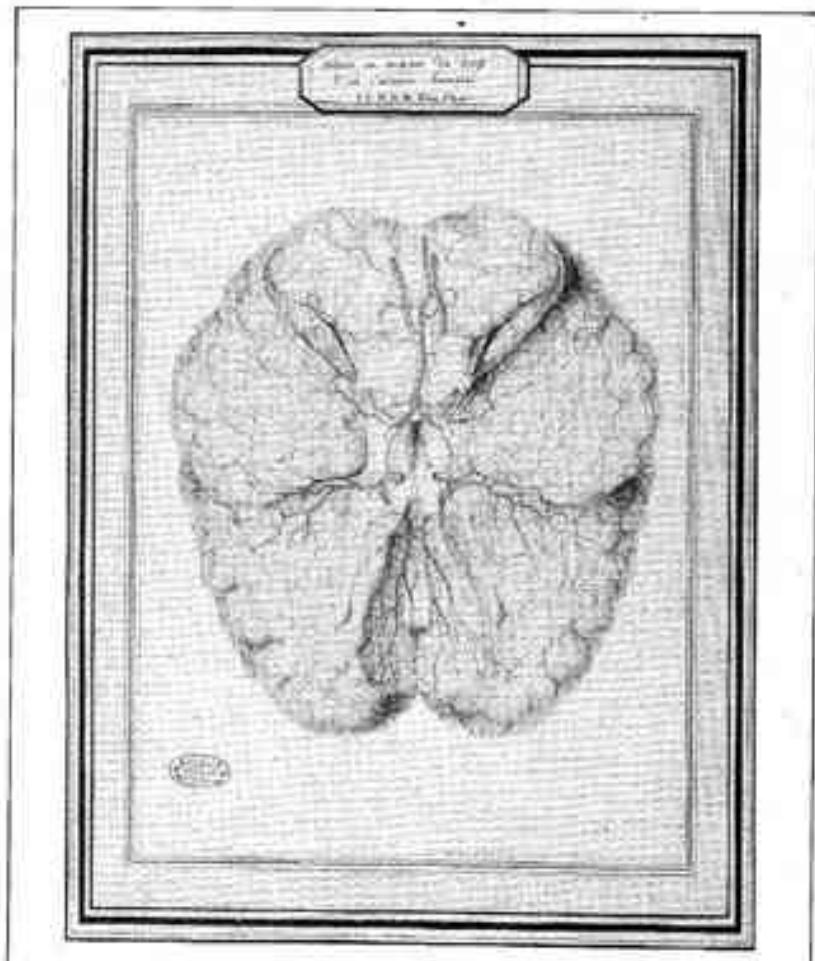
Comment, dans ces conditions, opérer une confrontation entre organe et fonction ? La longue tradition des recherches en neuropsychologie sur les localisations cérébrales fournit un premier exemple de réponse. La correspondance est recherchée en un déficit fonctionnel, défaut de compréhension du langage parlé, du langage écrit, perte de la reconnaissance des visages... et l'atteinte d'une aire plus ou moins bien limitée du cerveau, singulièrement du cortex. Cependant, un déficit ne renvoie jamais à une réalité fonctionnelle simple. Le complexe fonctionnel perturbé doit être soigneusement analysé. S'il s'agit de phénomènes de langage, la neuropsychologie peut désormais trouver un appui pour cette analyse, dans les travaux de la psycholinguistique (4) et de psychologie cognitive. D'autre part, le territoire lésé, dont la localisation est maintenant grandement facilitée par les méthodes d'exploration cérébrale (5), se con-

fond rarement avec un réseau neuronal défini. L'enseignement essentiel de ce type d'approche est qu'on ne saurait situer en une seule zone étroite de l'espace cérébral les éléments organiques responsables d'une fonction nerveuse. La neuropsychologie parle alors de « fonction distribuée », tandis que la neuropsychologie du comportement, pour les mêmes raisons, substitue à la notion de « centre », celle de « système » pour désigner les substrats neuronaux de la faim, de la soif, du plaisir...

Une seconde réponse, d'origine plus récente, à la question de la correspondance organe-fonction, consiste à relier une certaine unité fonctionnelle à un messager particulier de la communication neuronale, neuromédiateur ou neuropeptide. La même démarche conduit à attribuer telle pathologie mentale à l'excès ou au défaut d'activité d'une neurosubstance. Trop strictement interprétée, l'assimilation d'une fonction comportementale à un messager chimique présente les mêmes

difficultés théoriques qu'un localisationnisme étroit, et n'est pas réellement explicative. Il n'en demeure pas moins que la mise en évidence du rôle d'une substance dans la réalisation d'une fonction est d'une très grande importance pratique en clinique humaine. L'histoire de la dopamine et de la maladie de Parkinson en est un bel exemple (6). La recherche sur les médicaments du SN s'appuie sur de tels travaux.

Pour plus de rigueur, il convient de réservé le terme de fonction au produit de l'activité de l'organe nerveux en tant que totalité, et d'introduire une notion intermédiaire, celle d'opération, pour désigner l'activité des systèmes et sous-systèmes neuronaux. Analyser le fonctionnement du SN en référence à une activité physiologique, comportementale ou psychologique revient à rechercher quels systèmes neuronaux sont impliqués et quelles opérations ils réalisent. Considéré sous cet angle, le SN apparaît comme une machine dont le fonctionnement peut être appréhendé à l'aide des notions éla-



Dessin d'anatomie fin du XVIII<sup>e</sup> (© Bibliothèque du Muséum national d'histoire naturelle).

borées pour rendre compte du fonctionnement des machines artificielles qui traitent de l'information. L'analogie avec les circuits électroniques et avec l'ordinateur s'impose tout particulièrement, mais non exclusivement, dans les domaines de la physiologie sensorielle (7) et de la motricité (8). Les réseaux de neurones, modules de la machine cérébrale, analysent, intègrent, amplifient, filtrent, codent, décoden, génèrent des programmes. La fonction réalisée est le produit des transformations opérées par les modules sur les flux d'information qui les traversent.

L'informatique et les disciplines apparentées sont d'une singulière importance pour l'étude du SN. Elles apportent tout d'abord des concepts qui permettent d'organiser rationnellement le donné expérimental. Elles fournissent des instruments puissants pour traiter les informations recueillies sur l'activité cérébrale ou analyser les processus sous-jacents à la réalisation de tâches perceptives ou cognitives. Elles offrent enfin un appui irremplaçable au neurophysiologiste et au psychologue pour tester, sous la forme de simulations et de modèles, la validité de leurs hypothèses sur le fonctionnement des circuits neuronaux ou la structure des opérations mentales (4). Notons aussi que neurosciences et sciences cognitives prêtent réciproquement leur concours aux disciplines informatiques. Cette interaction du naturel et de l'artificiel est à n'en pas douter une voie d'avenir.

#### *L'évolution des neurones*

Une très importante dimension manque encore à notre description de l'objet des neurosciences : celle du temps.

Le temps de la phylogénie d'abord, qui a vu se succéder, de concert avec l'évolution des espèces, d'innombrables variantes de l'organisation nerveuse. Car le système nerveux est une abstraction. Si les systèmes concrets présentent, d'une espèce à l'autre, de remarquables similitudes de structure, ils montrent aussi de non moins remarquables différences. Distinguer ce qui change de ce qui reste stable, constater l'émergence d'un système neuronal ou la disparition d'un autre, sont les tâches patientes auxquelles se livre la neuroanatomie comparée pour découvrir par quels cheminements et sous quelles contraintes l'évolution a

façonné les formes les plus achevées du système nerveux. La dialectique du stable et du changeant s'applique aussi aux processus physiques et aux substances chimiques de la communication neuronale. Peut-être la stabilité l'emporte-t-elle sur la variation en ces domaines. En tout cas, le changement est assez lent pour que la neurophysiologie comparée puisse souvent transposer au SN des Vertébrés supérieurs les données recueillies sur le fonctionnement des neurones du Calmar, de l'Escargot ou de l'Écrevisse (1).

Il y a aussi le temps de l'ontogénèse, celui dans lequel se développe le programme de construction du SN dont les grandes lignes — sinon les détails — sont inscrites dans le matériel génétique de l'œuf. Les recherches en neurobiologie du développement se proposent la description et, si possible, l'analyse causale des événements grâce auxquels le SN se constitue, s'auto-organise, dans le contexte du développement général de l'organisme (9). Il s'agit de déterminer l'origine des futurs neurones, suivre leurs migrations, repérer leurs transformations, découvrir les principes qui régissent l'association de ces unités en ensembles organisés par la mise en place de synapses, situer l'apparition corrélatrice des opérations... Il s'agit enfin, parallèlement, d'analyser comment s'organise le système des fonctions, c'est-à-dire les manifestations perceptives, motrices, comportementales, psychologiques de la maturation de l'organe nerveux (10).

Le domaine du développement est par excellence le lieu de rencontre et d'interaction entre le rigoureux programme génétique et les conditions variables de l'environnement. Bien évidemment, le SN fonctionne longtemps avant d'avoir atteint son organisation adulte. Chaque étape nouvelle de sa construction dynamique s'origine à la fois dans une réalité structurale, biochimique, fonctionnelle déjà présente et dans des instructions génétiques disséminées dans les neurones en transformation (11). Comment s'opère la synthèse de ces déterminismes ? C'est là une des questions majeures auxquelles le neurobiologiste tente de répondre,

par exemple lorsqu'il modifie sélectivement l'environnement sensoriel de jeunes animaux à certaines phases de leur développement (7).

Le temps est encore une dimension essentielle du fonctionnement du SN adulte. Temps des successions rapides, des brusques changements d'état qui caractérisent la communication électrique. Temps plus lent des communications chimiques à distance, des synthèses enzymatiques, des métabolismes, des flux axoplasmiques... Le SN connaît aussi des fluctuations périodiques de ses performances et de ses capacités. Des dispositifs qui lui sont propres modulent, voire transforment profondément, de façon cyclique, les conditions de fonctionnement des ensembles neuronaux. A quelles fins ? La raison d'être de ces rythmes, et notamment de la phase paradoxale du sommeil, reste une énigme de la neurobiologie (12).

En portant l'accent sur les transformations incessantes que connaît le SN au cours de son développement, l'approche ontogénétique invite les chercheurs à s'interroger sur ce qu'il subsiste de plasticité dans le système constitué. Se pose alors, comme au cours du développement, la question de l'influence possible du niveau d'activité des neurones, des sollicitations dont ils font l'objet, sur la micro-organisation des circuits neuronaux, la stabilité ou la mobilité des connexions synaptiques, l'efficacité de la transmission des messages chimiques. Les travaux sur la plasticité neuronale intéressent tout particulièrement la neurobiologie de l'apprentissage et de la mémoire dans sa tentative d'expliquer comment se conserve, à long terme, la trace des opérations réalisées par les systèmes neuronaux.

**S**'il est une conclusion à cette promenade — trop rapide — dans le champ des neurosciences, c'est que la tâche de comprendre ce qu'est le cerveau et comment il fonctionne est une entreprise multidisciplinaire. De ce fonctionnement, nulle découverte ponctuelle — si révolutionnaire que l'on voudra l'imaginer — ne livrera la clé ou le code. Enracinées dans la biologie, les recherches sur le SN se nourrissent, comme les autres recherches biologiques, de brillantes découvertes et de patientes analyses. Les unes et les autres participent à la même aventure, une passionnante aventure.

1 Voir J. Michier, p. 79.  
2 Voir J. Selye, p. 71.  
3 Voir R. Auld, p. 63.  
4 Voir M. Isbister, p. 35.  
5 Voir J. Regan, p. 49.  
6 Voir N. M. Le Douarin, p. 25.  
7 Voir S. De Schonen, p. 73.  
8 Voir J. Maler, p. 21.  
9 Voir M. Jouvet, p. 46.

# Neurone et transmission synaptique

Le système nerveux est constitué de neurones dont la fonction principale consiste à transmettre une information. L'auteur nous décrit quelques-uns des éléments structuraux du neurone, et les mécanismes principaux impliqués dans cette circulation d'information.

Alain TRAUTMANN

**L**e système nerveux est constitué de cellules nerveuses ou neurones, environnées de cellules aux fonctions partiellement éduées, les cellules gliales et des cellules de Schwann. La fonction principale des neurones consiste à transmettre, en la modulant, une information qui est codée sous la forme d'un signal variant essentiellement par sa fréquence, mais peu par son amplitude et sa durée : le potentiel d'action, appelé aussi influx nerveux.

Nous allons décrire quelques-uns des éléments structuraux du neurone, et les mécanismes principaux impliqués dans cette circulation d'information qui se localise essentiellement au niveau de la membrane neuronale. Les neurones possèdent un **corps cellulaire** où se trouve notamment le noyau de la cellule avec les principaux systèmes de contrôle de la synthèse des constituants cellulaires. De ce corps cellulaire part un long prolongement, l'**axone**, et un buisson de ramifications, les **dendrites**, qui confèrent au neurone son aspect « arborescent » (fig. 1). La direction suivie par l'information codée en potentiels d'action, invariable, va des dendrites au corps cellulaire puis descend le long de l'axone. On verra ce qu'est un potentiel d'action, comment il est transmis le long du neurone, comment, arrivé à l'extrémité de l'axone, un autre signal peut être émis, puis reçu par la cellule suivante. Mais pour comprendre l'activité du neurone, il faut examiner d'abord brièvement cette cellule au repos.

## *La membrane cellulaire contrôle les mouvements ioniques par un système de canaux et de pompes*

**Q**uatre ions fondamentaux pour le fonctionnement du neurone sont répartis inégalement de part et d'autre de sa membrane : le potassium, le sodium, le calcium et le chlorure ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  et  $Cl^-$ ). Le milieu intracellulaire est riche en K, comprend un peu de Na et de Cl, et son niveau en Ca est maintenu très proche de zéro. Le milieu extracellulaire est riche en Na et Cl et possède un peu de K et de Ca.

La partie lipidique de la membrane qui sépare les deux milieux est totalement imperméable à tous les ions qui ne peuvent la traverser que par des protéines spécialisées dans ce rôle, les pompes et les canaux (fig. 2). Lorsqu'un canal est en position ouverte, il manifeste sa sélectivité en ne laissant généralement qu'une seule espèce d'ions traverser la membrane selon son propre gradient : ainsi, l'ouverture d'un canal sélectif pour le potassium, ou canal K, déclenche une sortie de K de la cellule. Au contraire, l'ouverture d'un canal Na provoque un influx de Na.

Ces mouvements passifs dissipent une énergie accumulée auparavant, notamment par des enzymes membranaires particulières : les pompes. Par exemple, la pompe dite Na-K accumule le K dans la cellule et expulse le Na vers l'extérieur. Elle crée ainsi les deux gradients ioniques transmembranaires, le gradient (entrant) de Na, et le gradient (sortant) de K. Ce transfert actif nécessite une source d'énergie. Le combustible brûlé par les pompes, l'ATP (adénosine tri-phosphate), est fabri-

qué dans des organites intracellulaires, les mitochondries, qui utilisent notamment, à cet effet, le glucose et l'oxygène fournis par le sang. On sait que la cellule nerveuse, active vingt-quatre heures sur vingt-quatre, subit des lésions irréversibles si elle est privée quelques minutes de ces sources d'énergie.

Les pompes transforment donc de l'énergie d'une forme en une autre tandis que les canaux dissipent cette dernière, en lui donnant une signification.

Dans les cellules transitoirement au repos, les très rares canaux ouverts sont sélectifs pour le K ; ce dernier tend donc à quitter la cellule et crée de ce fait un déficit de charges positives sur la face interne de la membrane qui devient donc négative par rapport à l'extérieur. Un équilibre va être atteint où cette négativité retiendra le K dans la cellule, en contrebalançant le gradient de concentration.

Cette légère différence de potentiel d'environ 60 à 80 mV, constitue le **potentiel de repos** de la cellule. Il est suffisant pour soumettre la faible épaisseur de la membrane (5 à 10 nanomètres) à un champ électrique formidable de l'ordre de 100 000 volts par cm. Ce champ électrique oriente dans la membrane les protéines chargées, dont la position pourra être modifiée par les variations de potentiel de membrane : c'est le cas des canaux sensibles au voltage.

## *Des canaux sensibles au voltage sont la traînée de poudre de l'influx nerveux*

**C**ommençons à décrire la circulation de l'information neuronale au niveau de l'axone. Que recouvre l'image classique de

□ Alain Trautmann, chargé de recherche au CNRS, travaille au laboratoire de neurobiologie de l'Ecole normale supérieure (1.A.295), 46 rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05.

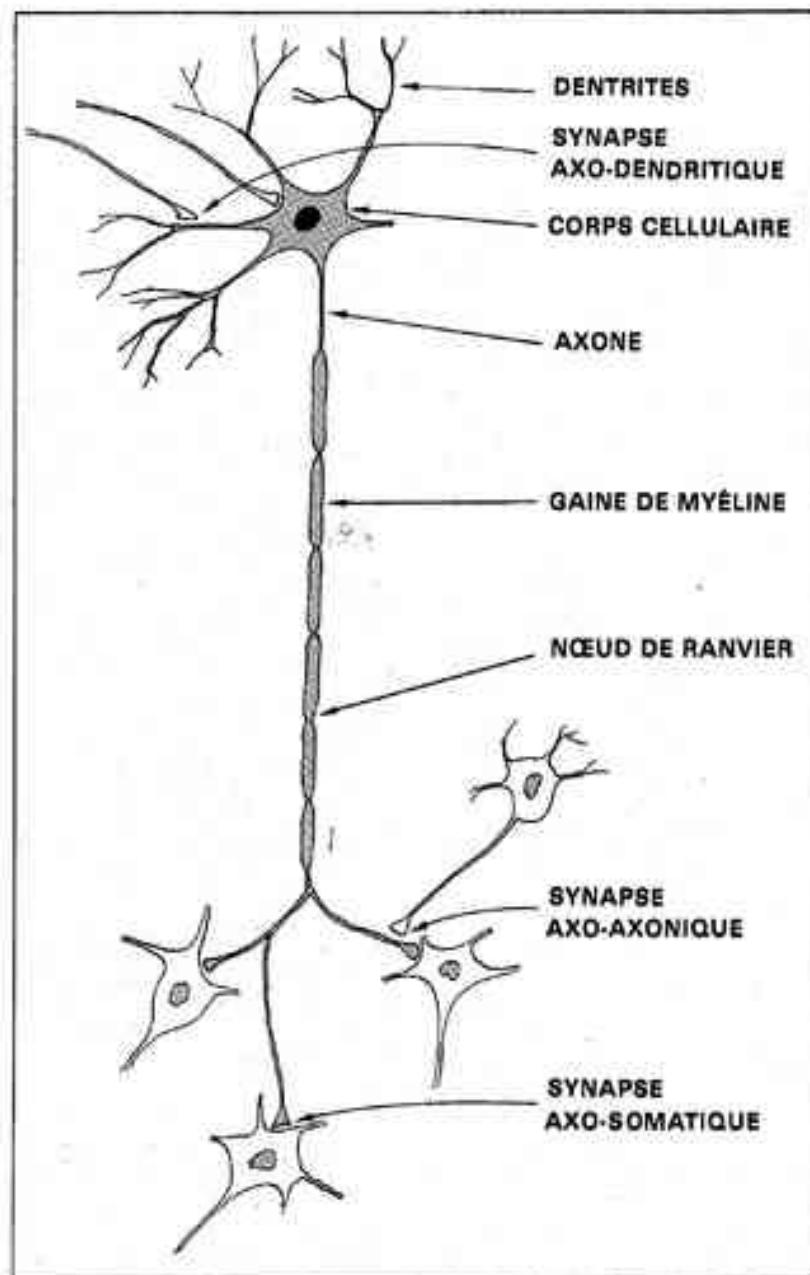


Fig. 1 — Représentation schématique d'un neurone, de ses différentes parties et de ses relations avec les neurones voisins.

l'influx nerveux comparé à une traînée de poudre qui s'enflamme de proche en proche ? Principalement, le comportement de deux populations de canaux activés (ouverts) par la dépolarisation (c'est-à-dire par la diminution de la négativité membranaire) : les canaux Na et les canaux K. Les premiers sont activés rapidement : une dépolarisation initiale en ouvre quelques-uns, le Na se rue dans la cellule, la dépolarisant encore plus, et provoquant plus loin l'ouverture d'autres canaux Na. La membrane ne va pas rester dépolarisée : en effet, l'ouverture des canaux Na n'est que transitoire car la dépolarisation provoque également une inactivation de cette population de canaux qui, après avoir été brutalement ouverts, vont lentement se refermer. La repolarisation qui s'ensuit est consolidée par l'ouverture légèrement décalée de canaux K qui créent un efflux de K (fig. 3A).

La rapidité de propagation du signal régénératif est augmentée sur certains axones par un système qui permet à l'embrasement de progresser par sauts : les canaux sensibles au voltage sont alors confinés dans des zones discrètes, les nœuds de Ranvier, séparées par des tronçons d'axone dépourvus de ces canaux mais entourés d'une gaine isolante, la gaine de myéline formée à partir des cellules de Schwann.

Les canaux sensibles au voltage constituent un vaste ensemble où l'on trouve, en plus des canaux mentionnés ci-dessus, plusieurs types de canaux K qui diffèrent entre eux notamment par leur conductance, et également des canaux Ca. Ces derniers peuvent dans certains cas remplacer le canal Na pour propager un signal régénératif qui sera alors un potentiel d'action calcique. Les canaux calciques dépendant du vol-

tage jouent un autre rôle, électrique plus discret, mais d'une importance biologique considérable : leur ouverture provoque l'entrée de calcium dans la cellule et augmente la concentration intracellulaire de calcium — dont on a vu qu'elle est normalement très basse. Or, de nombreuses protéines (enzymes intracellulaires ou membranaires, canaux) ont leur activité modulée par le calcium. La terminaison nerveuse possédant de nombreux canaux Ca activés par la dépolarisation, on sait que la concentration intracellulaire de Ca s'y élève à l'arrivée de chaque potentiel d'action. Très rapidement, cette concentration retombe pratiquement à zéro, grâce, entre autres, aux pompes à Ca. Cette augmentation transitoire du Ca intraterminal est une étape clef de la transmission synaptique.

*L'environnement de la terminaison nerveuse par le potentiel d'action provoque la libération de neuromédiateur aux synapses chimiques*

Nous en arrivons à la synapse, c'est-à-dire à l'ensemble constitué par une terminaison nerveuse (émettrice) et la partie de la cellule suivante (réceptrice) qui lui fait face : la synapse comprend un élément présynaptique et un élément postsynaptique.

Le processus de transmission d'un élément à l'autre peut être assuré dans certains cas par un couplage électrique direct des deux cellules : on a alors une synapse électrique. Un tel système a l'avantage de pouvoir fonctionner très rapidement, mais il ne permet pas à un signal d'être transmis d'une petite cellule à une cellule d'une taille très supérieure. Il ne permettrait pas non plus à une synapse d'avoir un rôle inhibiteur plutôt qu'excitateur. A la plupart des synapses, la transmission n'est pas électrique mais chimique, et est du coup susceptible d'être finement modulée. A une synapse chimique, le potentiel d'action terminal provoque la libération d'un neuromédiateur (ou neurotransmetteur) qui ira activer des récepteurs spécifiques sur la cellule postsynaptique. A la synapse la mieux connue, la jonction neuromusculaire, le neuromédiateur est l'acétylcholine qui est également le neuromédiateur utilisé à certaines synapses du cerveau. D'autres synapses utilisent la noradrénaline, le glutamate, la dopamine ou des endorphines pour ne citer que quelques-uns des neurotransmetteurs les mieux caractérisés.

Dans la plupart des terminaisons nerveuses, le neuromédiateur est accumulé dans de petites structures sphériques, les vésicules synaptiques. La libération du neuromédiateur se fait vraisemblablement par exocytose, c'est-à-dire par expulsion

hors de la cellule, du contenu de vésicules venues fusionner avec la membrane de la terminaison en des sites fixes, localisés face aux récepteurs postsynaptiques. Le mécanisme précis de la libération est encore très mal connu ; même l'implication de l'exocytose n'est pas certaine à toutes les synapses.

On sait, néanmoins, qu'à toutes les synapses une étape indispensable à la libération de neuromédiateur est l'élévation de la concentration de calcium intracellulaire qui fait suite à l'ouverture des canaux Ca sensibles au voltage. La suppression du calcium extracellulaire est un des moyens pour bloquer complètement le fonctionnement d'une synapse.

*Les neuromédiateurs peuvent ouvrir des canaux dans la membrane postsynaptique*

**L**un des modes d'action possibles des neuromédiateurs est celui que l'on observe à la jonction neuromusculaire : la liaison de l'acétylcholine (libérée par le nerf) aux récepteurs cholinergiques de la membrane musculaire provoque un changement de conformation de ces molécules et l'ouverture d'un canal en leur centre, canal qui laisse passer tous les ions chargés positivement. Ces canaux à sélectivité cationique ne sont pas activables par une

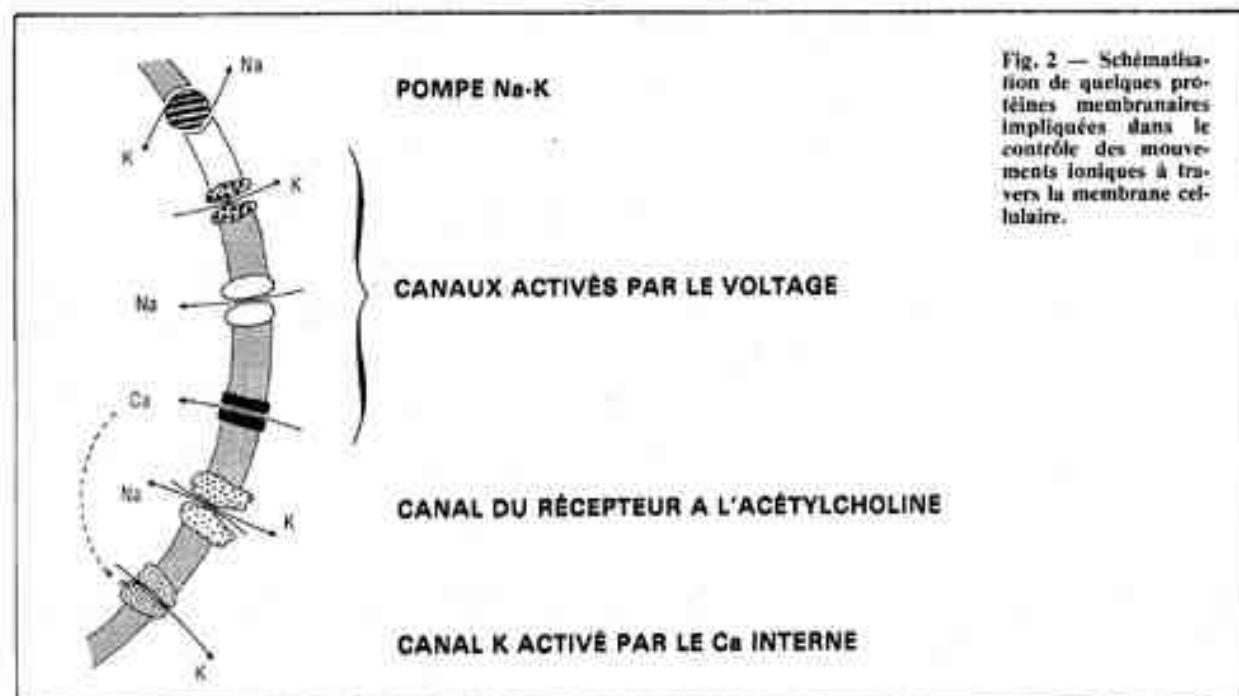


Fig. 2 — Schématisation de quelques protéines membranaires impliquées dans le contrôle des mouvements ioniques à travers la membrane cellulaire.

dépolarisation, mais peuvent être ouverts par une molécule agissant de l'extérieur de la cellule. Leur ouverture provoque un léger efflux de K, mais surtout un influx massif de Na, qui va dépolariser la cellule. Cette dépolarisation locale pourra ensuite activer le groupe de canaux sensibles au voltage, mentionnés plus haut, et qui sont capables de générer le potentiel d'action. La petite terminaison nerveuse (1 micron de diamètre) aura pu déclencher un potentiel d'action dans une cellule au diamètre dix à cent fois plus grand grâce à un système d'amplification très efficace : 2 molécules d'acétylcholine, en provoquant l'ouverture d'un canal, permettront à environ 20 000 molécules de Na d'entrer dans la cellule ; or un potentiel d'action libère environ deux millions de molécules d'acétylcholine et une sur cinq atteint sa cible...

L'acétylcholine libérée n'aura pas le temps d'activer plusieurs récepteurs. En effet, la fente synaptique possède en grande quantité une enzyme — l'acétylcholinestérase — qui détruit (hydrolyse) très efficacement l'acétylcholine, ce qui évite à l'effet excitateur de celle-ci de se prolonger plus de quelques millisecondes. L'hydrolyse fournit des produits de dégradation que la terminaison nerveuse pourra capter et réutiliser pour fabriquer à nouveau de l'acétylcholine. L'inhibition de l'acétylcholinestérase est redoutable pour l'organisme : plusieurs gaz de combat et insecticides sont des anticholinestérasiques.

#### Réalité moléculaire des récepteurs et canaux

Les pompes, récepteurs et canaux sont plus que des images commodes : ce sont des molécules de mieux en mieux connues. Ainsi, le récepteur à l'acétylcholine — qui est aussi un canal — a pu être isolé de l'organe électrique de Torpille. Ce récepteur isolé, injecté à des lapins, provoque chez ces animaux l'apparition d'anticorps anti-récepteurs. Ces anticorps ont permis de montrer qu'au cours de l'évolution, des Poissons à l'Homme, la molécule du récepteur à l'acétylcholine a très peu varié.

Des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine peuvent d'ailleurs apparaître « spontanément », provoquant une maladie humaine (*myasthenia gravis*) caractérisée par une faiblesse et une grande fatigabi-

lité musculaire. Le gène du récepteur a été cloné, c'est-à-dire que des bactéries peuvent le fabriquer en grande quantité. La séquence de ses centaines d'acides aminés a été établie récemment. Cette même molécule est également observable au microscope électronique. Il est enfin possible de la « voir fonctionner » grâce à une méthode électrophysiologique récente, le *patch-clamp* qui permet de mesurer le courant qui traverse cette membrane, lors de l'ouverture d'une seule molécule-canal (voir encadré et fig. 3B).

#### Toutes les synapses ne sont pas excitatrices et rapides

Si, au lieu d'ouvrir des canaux Na, un neuromédiateur ouvre des canaux K, le potentiel de membrane sera maintenu à une valeur négative, qui pourra freiner une dépolarisation éventuellement provoquée par ailleurs : un neuromédiateur ouvrant des canaux K a un effet inhibiteur, bloquant ou réduisant sur le même neurone, l'effet de terminaisons excitatrices.

## L'électrophysiologie moléculaire ou patch-clamp

Il existe en 1984 une seule technique qui permette de « voir » fonctionner une molécule dans une cellule vivante : c'est le *patch-clamp* (mis au point par Neher et Sakmann en 1976-1980) grâce auquel on peut mesurer un courant de quelques milliardèmes de milliampères passant par une molécule-canal ouverte pendant quelques millisecondes dans un fragment de membrane (patch) auquel on impose (clamp) un voltage transmembranaire. Alors qu'en électrophysiologie classique on mesure les courants générés par une cellule ou un groupe de cellules, ici, on isole électriquement un fragment du reste de la membrane, simplement en faisant adhérer cette membrane à l'extrémité très fine d'une électrode en verre remplie d'une solution conductrice, et reliée à une chaîne d'amplification. On ne recueille alors de signaux électriques que dans ce fragment membranaire de quelques microns carrés. Il en résulte bien plus qu'une simple amélioration quantitative du rapport signal/bruit. D'abord la cellule n'est plus empalée par l'électrode, ce qui supprime les inconvénients, voire les artefacts qui étaient liés à la lésion de la cellule par l'électrode, et permet de travailler sur des petites cellules (10 microns de diamètre), auparavant inaccessibles à l'électrophysiologie.

Ensuite, c'est seulement en *patch-clamp* qu'il est possible d'étudier une population hétérogène de canaux actifs simultanément, et de préciser si cette hétérogénéité réside dans la cinétique des canaux, dans leur conductance

ou leur sélectivité ionique : le *patch-clamp* fournit en général des données abondantes et complexes dont l'analyse doit être effectuée à l'aide d'un ordinateur.

On peut également observer le fonctionnement de canaux dans un fragment de membrane toujours collé à l'extrémité d'une électrode, mais arraché à la cellule, ce qui permet d'étudier dans d'excellentes conditions l'influence de la composition des milieux baignant les deux faces de la membrane sur l'activité des canaux. Le *patch-clamp* permet enfin de mesurer le signal unitaire de l'exocytose, c'est-à-dire la fusion d'une vésicule avec la membrane cellulaire : cette fusion provoque une très légère augmentation de la surface cellulaire, et donc un accroissement mesurable de la capacité électrique de la membrane.

C'est d'abord en neurobiologie, le terrain d'élection de l'électrophysiologie classique, que le *patch-clamp* a été fructueusement utilisé, et a permis d'y clarifier nombre de situations confuses. On peut prévoir que dans les années à venir, le *patch-clamp* fournira des résultats importants pour la biologie d'autres types cellulaires (cellules sécrétaires, cellules du système immunitaire par exemple).

Le *patch-clamp*, mis au point à Göttingen (RFA) a eu un développement explosif aux Etats-Unis ces dernières années. Cette recherche ayant une indéniable importance, espérons que son usage se répandra en France sans trop de retard.

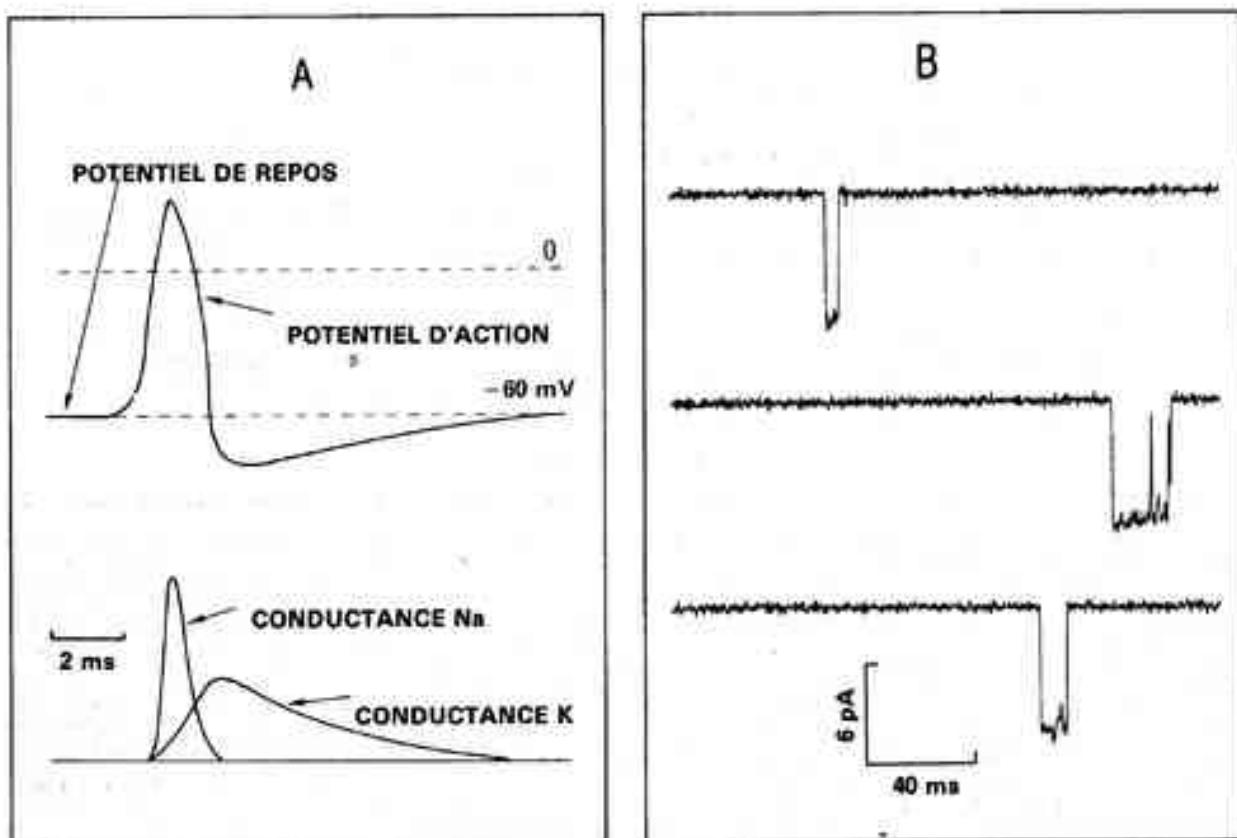


Fig. 3 — A. Représentation schématique d'un potentiel d'action (en haut) et de l'évolution temporelle des conductances qui en sont responsables (en bas).

B. Enregistrement en « patch-clamp » du courant passant par une molécule de récepteur à l'acétylcholine à une jonction neuromusculaire de Rat au potentiel de  $-135$  mV, en présence de  $200$  nM/L d'acétylcholine dans la pipette (enregistrement Takeda et Trautmann).

Par ailleurs, certaines synapses, pour moduler des effets à long terme, transmettent des signaux non pas à l'échelle de la milliseconde mais de la seconde ou même de la minute. Dans les cas les mieux connus de synapses « lentes », récepteurs et canaux sont des molécules distinctes. La liaison du neuromédiateur à son récepteur a pour premier effet de modifier la concentration d'une molécule intracellulaire, qui est souvent l'AMP (adénosine monophosphate) cyclique ou le calcium. C'est cette molécule, ou deuxième messager qui modulera l'activité de canaux membranaires, par exemple de canaux K dépendant du calcium. Nous voyons là, après la dépendance du voltage ou d'un messager extracellulaire, un troisième mode de contrôle de canaux ioniques (fig. 2).

A l'intérieur de la terminaison elle-même, ces deuxièmes messagers peuvent jouer un rôle important : ainsi l'activité d'une terminaison T peut être contrôlée par d'autres terminaisons t qui viennent y faire des synapses axo-axoniques (fig. 1). La libération de médiateur par t sur T,

en modifiant la concentration intraterminale en AMP cyclique, module l'activité des canaux Ca qui sont dépendants à la fois du voltage et de l'AMP cyclique.

**P**lusieurs aspects importants de la biologie du neurone n'ont pas été abordés ici : les problèmes de biosynthèse, de transport de molécules le long de l'axone, de l'évolution des propriétés du neurone au cours du développement, des particularités morphologiques de tel ou tel type de neurone, etc. Ceci nous a permis de survoler de plus près la fonction principale du neurone. Dans les cas les plus simples, la biologie du neurone nous renseigne sur cette fonction, nous permet de répondre partiellement aux questions : d'où vient l'information ? Où va-t-elle ? Comment ? Qu'en résulte-t-il ?

Ainsi, on connaît une partie du fonctionnement des cellules transductrices, capables comme les cônes ou les bâtonnets rétiniens de transformer l'énergie lumineuse en signal électrochimique transmissible de

neurone en neurone. À l'autre extrémité de la chaîne neuronale, on connaît les aspects principaux de la commande nerveuse d'une cellule effectrice comme la cellule musculaire. Ou bien encore, on a pu démontrer le mécanisme par lequel la stimulation d'un neurone qui libère des endorphines (neuromédiateur dont la structure est proche de la morphine) provoque l'inhibition de neurones qui conduisent un message douloureux. Mais entre le fonctionnement d'un neurone et les mécanismes de la pensée, reconnaissons qu'il y a un gouffre d'ignorance dont on a peine à imaginer quand il pourra être un peu comblé. On a vu que la membrane neuronale est un lieu clef de la circulation d'information, que cette dernière provient de l'extérieur de la cellule (neuromédiateur), de l'intérieur (deuxième messager) ou au niveau de la membrane elle-même (variation de potentiel). Il est certain que des problèmes d'information sont traités au niveau membranaire par d'autres types cellulaires que les neurones ; leur élucidation sera un des axes de recherche importants des années à venir.

# La génétique moléculaire appliquée au système nerveux

La neurogenèse constitue un modèle de différenciation particulier en raison du haut degré de spécificité qu'un neurone peut acquérir tout en conservant une certaine plasticité.

C'est sur le système nerveux central que se pose avec le plus d'acuité le problème du rôle respectif de l'hérédité et de l'environnement sur la régulation de l'expression des gènes.

Jacques MALLET

**L**a neurogenèse résulte d'une succession d'étapes de différenciation conduisant à la formation d'un réseau cellulaire dans lequel chaque élément occupe une position déterminée et établit avec d'autres types cellulaires des synapses spécifiques. Le processus de détermination s'effectue par étapes successives : certaines peuvent être inhérentes aux cellules, d'autres sont contrôlées par l'environnement (facteurs solubles externes, interactions membranaires avec d'autres cellules).

La régulation de l'expression de l'information contenue dans le génome des cellules nerveuses ne s'opère pas seulement au cours de l'ontogenèse. Elle est également modulée par la propre activité physiologique du neurone. La persistance d'une régulation quantitative chez l'adulte permet au système nerveux et aux tissus avec lesquels il interagit de s'adapter à l'environnement.

La clé du déterminisme génétique se trouve au niveau des mécanismes régulateurs qui commandent l'expression de certains gènes dans telles conditions ou dans tel type cellulaire. D'éventuels dérèglements de l'expression génétique peuvent conduire à des anomalies ou à des troubles neurologiques ou psychiatriques.

Pour aborder ce genre de problème, il faut pouvoir isoler et caractériser des gènes spécifiques. Nous rappellerons tout d'abord quelques

notions de génétique moléculaire.

## Éléments de génétique moléculaire

**L**e matériel génétique qui contiennent les chromosomes, l'ADN, est un long filament à deux brins composés de nucléotides. Chaque nucléotide contient un des quatre composés chimiques appelés bases. L'enchaînement de ces bases dans la molécule d'ADN détermine, c'est-à-dire code, l'information qui permettra l'élaboration du produit du gène (enzyme ou protéine de structure). On appelle gène un fragment d'ADN chromosomique qui contient la séquence de bases déterminante pour la synthèse d'une protéine donnée. Dans les organismes supérieurs la plupart des gènes sont morcelés par des séquences intermédiaires « non informatives » appelées introns, les exons correspondant aux parties codantes.

L'information n'est pas traduite directement en protéine. Le brin codant de l'ADN est d'abord transcrit en un brin complémentaire d'un acide nucléique semblable mais monocaténaire, l'ARN « messager » (ARNm). Le produit de transcription primaire de l'ARNm fabriqué dans le noyau de la cellule y subit des modifications avant d'être exporté sous forme d'ARN dans le cytoplasme. Au cours de ces opérations, les introns sont excisés et les exons sont reliés les uns aux autres. L'ARNm mature est alors traduit en protéine.

Tous les gènes ne sont pas exprimés dans une cellule ou un tissu donné. La complexité de la population d'ARNm est caractéristique de l'état de différenciation d'une cellule

et de sa spécialisation fonctionnelle. Si la diversité des messages de certaines cellules est de quelques milliers, il y aurait jusqu'à 150 000 espèces différentes d'ARNm dans le cerveau dont, environ 40 000 seraient spécifiques de ce tissu. Ces chiffres reflètent bien la complexité et le haut degré de spécificité des neurones. Chaque neurone est spécialisé dans une fonction donnée, - elle-même assurée par un certain nombre de protéines spécifiques. Plus particulièrement pour que s'établisse le réseau complexe de cellules nerveuses qui constituent le système nerveux, il faut que chaque cellule synthétise un (ou des) neurotransmetteur(s) capables d'assurer des liaisons spécifiques avec d'autres cellules. Cette caractéristique a servi jusqu'alors à classifier les neurones.

Le processus de différenciation conduisant à l'utilisation d'un neurotransmetteur est complexe et dépend de la présence des enzymes de synthèse de ce neurotransmetteur, des mécanismes de stockage et d'excrétion, du système de réabsorption et (ou), des enzymes de dégradation. Le problème peut être simplifié par l'étude d'une seule composante et les enzymes de synthèse sont généralement utilisés pour caractériser un neurotransmetteur.

## L'isolement des gènes

**L**e clonage d'un gène, c'est-à-dire l'isolement d'un fragment du patrimoine génétique qui porte cette information ne peut en général pas se faire directement et exige la maîtrise de nombreuses techniques. Le clonage repose principalement sur la possibilité de remonter de l'ARNm à l'ADN. Prenons

□ Jacques Mallet, maître de recherche au CNRS, département de génétique moléculaire, Laboratoire de neurobiologie cellulaire — Centre d'étude du système nerveux — 91190 Gif-sur-Yvette.

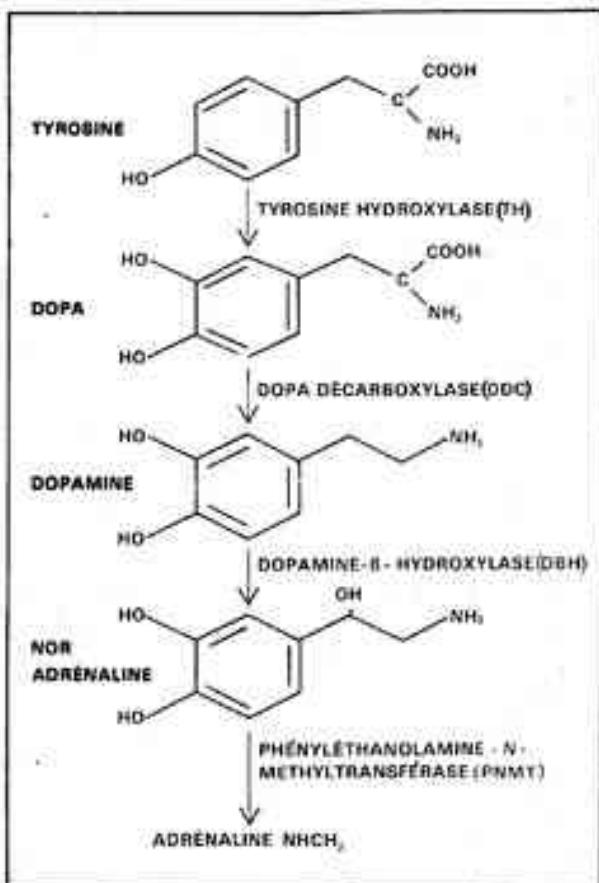


Fig. 1 - La famille des catécholamines représente une classe importante de neurotransmetteurs. Ils interviennent dans plusieurs parties du système nerveux central et périphérique et jouent un rôle fondamental dans la régulation de nombreux systèmes vitaux. Le schéma décrit leur chaîne de synthèse à partir de l'acide aminé tyrosine.

Fig. 2 - Environ 10 000 clones de bactéries, obtenus à partir d'un phéochromocytome humain (tumeur de la glande surrenale) ont été criblés avec un ADN codant pour la tyrosine hydroxylase de rat. Cette sonde, rendue radioactive s'apparie spécifiquement aux ADN homologues contenus dans les plasmides recombinants. Après autoradiographie, l'empreinte des colonies bactériennes correspondantes donne un signal. Deux clones (flèches) contenant des ADN codant pour la tyrosine hydroxylase humaine ont ainsi pu être isolés. (Nous avons choisi de présenter une autoradiographie surexposée afin de visualiser certaines colonies présentes sur la boîte de Pétri).

L'exemple de l'isolement du gène codant pour la tyrosine hydroxylase (TH), enzyme clé de la biosynthèse des catécholamines (fig. 1). D'une manière générale, il faut tout d'abord rechercher le tissu dans lequel le gène considéré est le plus exprimé. La TH est présente en faible quantité dans le tissu nerveux. Toutefois, la lignée cellulaire PC 12, issue d'une tumeur de la médullosurrénale de rat produit des quantités relativement abondantes de cet enzyme (jusqu'à 0,5 % des protéines) et a été utilisée comme matériel de départ.

Les ARNm ont été extraits de ce tissu et copiés en ADNc (ADN complémentaire de l'ARNm) grâce à l'enzyme « Transcriptase Réverse ». L'ADNc est ensuite rendu double brin grâce à l'enzyme DNA polymérase et inséré dans un plasmide bactérien (séquence d'ADN circu-

laire qui se réplique de manière autonome). Ces plasmides sont ensuite introduits dans la bactérie *E. Coli*. On construit ainsi une « banque d'ADNc ».

En résumé, il est possible, à partir d'une solution hétérogène d'ARNm, d'obtenir une banque de colonies bactériennes individualisées, chaque colonie ayant incorporé un plasmide recombinant unique correspondant à un ARNm unique (fig. 2). La proportion des clones correspondant à un ARNm déterminé reflète en général l'abondance du messager de départ. Les différentes techniques sont délicates à manipuler mais elles peuvent être appliquées sur des quantités très faibles de tissu. Plusieurs dizaines de milliers de clones peuvent en effet être obtenus à partir de quelques milligrammes de tissu ou quelques millions de cellules en culture. Des banques représentatives

de régions très précises du cerveau peuvent ainsi être obtenues. Cette méthode permettra ainsi d'aborder l'étude de protéines présentes en quantité infime dans le cerveau et qui ne peuvent être purifiées par des techniques classiques de biochimie.

A partir d'une collection de clones bactériens, il faut ensuite identifier le gène ou un groupe de gènes considéré. Par exemple, dans le cas de la TH il fallait repérer, parmi quelques centaines de clones, celui ou ceux contenant un plasmide ayant inséré le fragment d'ADN correspondant au gène TH. Cette étape est fastidieuse, mais plusieurs stratégies peuvent être utilisées. Tout d'abord une première sélection a pu être effectuée grâce à la spécificité tissulaire de la TH. Cette technique repose sur la reconnaissance entre fragments d'ADN identiques ou même homo-

logues. Dans ce cas, après lyse des bactéries et dénaturation de l'ADN, les fragments d'ADNc hébergés par la colonie bactérienne peuvent s'hybrider avec des ADNc. Une proportion importante des clones de la banque de PC 12 donnaient un signal positif avec des ADNc de foie ; ces clones ne pouvaient correspondre à la TH et ont été éliminés. Il faut noter ici que ce moyen de sélection permet assez facilement d'identifier des clones spécifiques d'un tissu donné ou d'une étape de différenciation ou de fonctionnement donnée.

La sélection finale des clones TH a été fondée sur la capacité de l'ADNc de s'apparier à l'ARNm. Les ADNc TH reconnaissaient un ARNm qui

était traduit *in vitro*, en une protéine reconnue spécifiquement par des anticorps anti-TH. Certaines protéines traduites à partir de l'ARNm *in vitro* peuvent également être caractérisées sur la base de leur activité biologique. Ce fut le cas des interférons  $\alpha$  et  $\beta$  (clonés respectivement par Weissman à Genève, et Taniguchi à Tokyo) qui ont été identifiés après injection du mRNA dans des ovocytes de Xénopes. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'avoir isolé une protéine ou de disposer d'anticorps pour isoler un gène. Cette dernière approche devrait avoir un impact important en neurobiologie. En effet, il existe de nombreuses protéines qui ont une fonction bien établie, qui peuvent être dosées de façon très sensible et qui n'ont pas encore pu être purifiées (récepteur, enzymes).

### Que peut-on faire avec un ADNc ?

Une fois un clone ADNc obtenu, de nombreuses voies sont ouvertes. Tout d'abord la séquence des ADN est relativement facile à obtenir et on peut immédiatement en déduire la séquence protéique correspondante. Les possibilités d'hybridations moléculaires entre un ADNc marqué

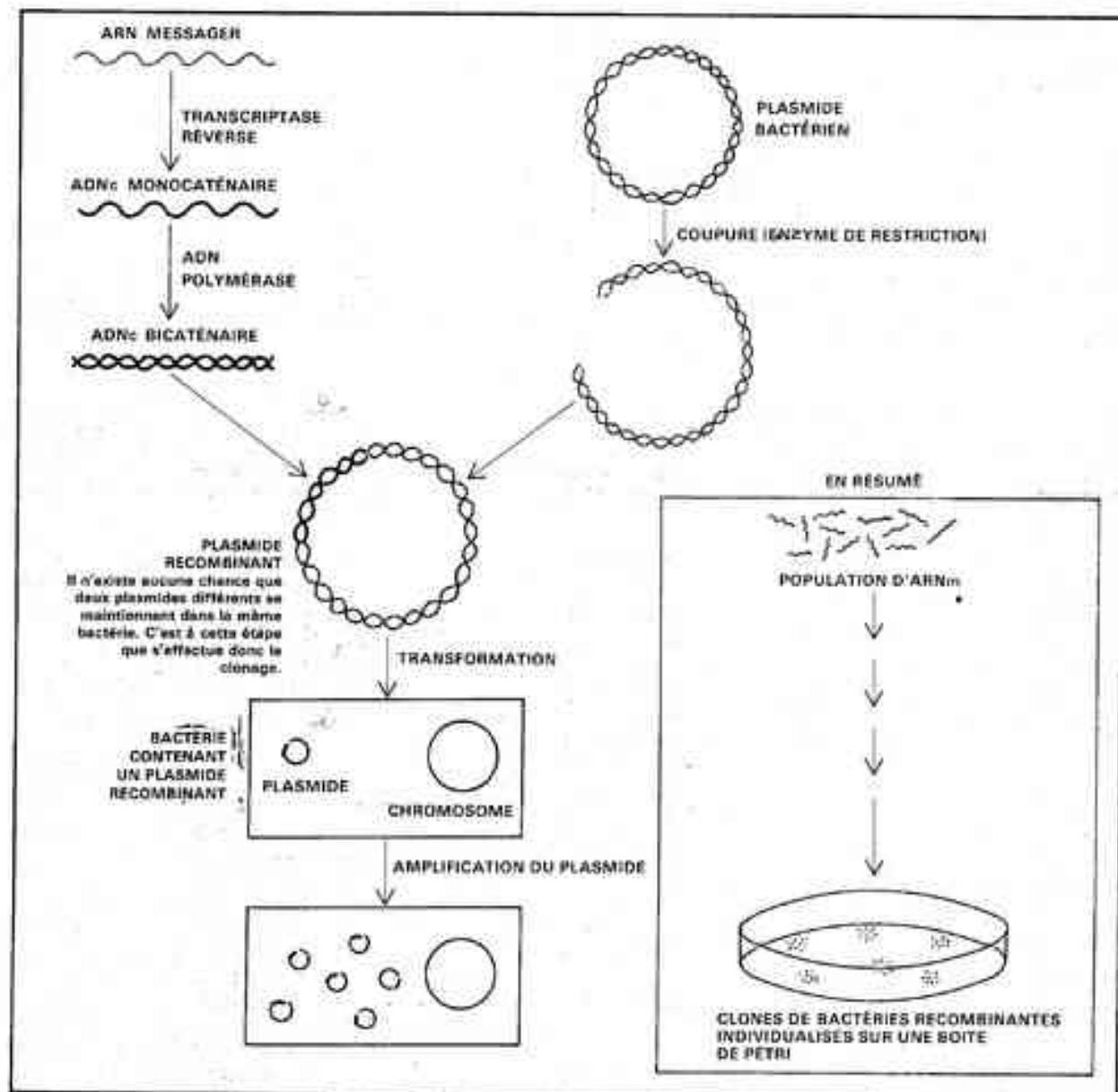


Fig. 3 : Les principales étapes de la synthèse et du clonage d'ADN complémentaires.

radioactivement et l'ARNm complémentaire permettent d'étudier la distribution et la régulation d'un ARNm donné. Ces études peuvent s'effectuer au niveau cellulaire par les techniques d'hybridation *in situ* sur coupes de tissu. Il est ainsi possible, en utilisant comme modèle le système catécholaminergique, d'étudier comment est contrôlée la différenciation conduisant à l'expression d'un neurotransmetteur dans un neurone donné. A quel moment et dans quelles cellules apparaissent les ARNm TH ? Des cellules qui ne synthétisent jamais de catécholamine possèdent-elles à un moment donné des ARNm TH ? Toutes ces questions équivalent finalement à s'interroger sur ce qui détermine l'expression d'un gène au cours de la différenciation et à aborder le problème de la plasticité neuronale.

Le dosage de ARNm TH dans des régions précises du cerveau comme le *locus coeruleus* ou la substance noire permet d'étudier les modulations pharmacologiques de l'expression du gène TH. Cette méthode constitue un outil supplémentaire en pharmacologie et permet de tester le mode d'action de certaines substances ou de concevoir des produits qui peuvent avoir des effets directs sur l'expression de gènes particuliers.

L'ADNc TH a servi de sonde pour sélectionner dans une banque génomique de rat le gène complet d'où provient l'ARNm. On accède ainsi aux domaines qui, situés le plus souvent à l'extérieur des parties codantes sur le même segment d'ADN, peuvent jouer le rôle de site de reconnaissance pour les protéines de régulation.

Une possibilité intéressante consiste à introduire un gène de façon stable dans une cellule de mammifère en culture. L'ADN pénètre jusqu'au noyau et s'intègre dans un chromosome. Une proportion très faible de cellules est ainsi transformée. Le site d'intégration est différent d'une cellule à l'autre et ces gènes « parasites » ne sont en général pas réprimés. Ainsi une cellule de foie peut en principe exprimer des gènes spécifiques du cerveau. Cette approche permet, en modifiant la structure d'un gène et/ou son environnement cellulaire de repérer et d'étudier ses séquences régulatrices. Elle permet également de disséquer un système complexe en faisant exprimer les différents éléments nécessaires au fonctionnement d'un système donné. L'isolement de gènes codant pour des récepteurs, par exemple, dont le

fonctionnement peut alors être étudié de cette façon, apportera des données précieuses. Des études dans ce sens sont effectuées par le groupe de Numa au Japon. Cette méthode permettra également de concevoir de nouveaux médicaments qui agiront spécifiquement sur une cible particulière.

### Génétique humaine

Toujours par hybridation sur colonie, des ADNc TH humain ont pu être isolés à l'aide de la sonde de rat en utilisant une banque obtenue à partir d'un phéochromocytome humain (fig. 3).

Grâce à cette sonde humaine, il est maintenant possible d'étudier, à partir de l'ADN des globules blancs, le polymorphisme du gène TH, c'est-à-dire les différences de structure que présente l'ADN d'individu à individu. Les catécholamines jouant probablement un rôle important dans la physiopathologie de nombreuses maladies mentales, il est important de rechercher d'éventuelles corrélations entre ces variations de structure et des maladies vraisemblablement génétiques telles que la maniacodépression et certaines formes de schizophrénie. Dans certains cas, ces études devraient permettre de mettre en évidence une éventuelle base génétique à la susceptibilité d'une maladie. De manière plus globale, les études de liaison génétique (linkage) peuvent aussi conduire directement du diagnostic sémiologique au gène responsable d'une maladie. Ainsi il est important de réaliser que ces techniques permettront très prochainement d'obtenir un diagnostic prénatal de maladie telle que la chorée de Huntington. Le repérage d'un gène responsable d'un désordre neurologique ou psychiatrique permettra aussi l'étude physiopathologique de celui-ci. Le cas particulier de la chorée de Huntington devrait nous permettre d'apporter une lumière sur les mécanismes de dégénérescence neuronale et, peut-être, d'envisager une thérapeutique.

Les développements récents de la génétique moléculaire permettent d'étudier la structure des gènes, leur régulation, leur polymorphisme. En neurobiologie, ces études apporteront une lumière sur les bases moléculaires de la plasticité neuronale. Les techniques du génie génétique permettront également d'isoler et de caractériser de nouvelles

les protéines spécifiques de certains neurones et qui jouent un rôle dans la transmission nerveuse. Plus particulièrement, nous pensons à des enzymes ou à des récepteurs qui n'ont pas encore été purifiés mais pour lesquels il existe des dosages très sensibles. Le cerveau est un organe très hétérogène. Si l'on considère qu'il est possible d'obtenir un nombre important d'ADNc à partir d'une très faible quantité de tissu, si l'on prend en compte les techniques d'hybridation *in situ*, sur colonies et d'expression des gènes dans les cellules eucaryotes, il est raisonnable de penser qu'il sera plus facile d'isoler (cloner) un gène que de purifier la protéine correspondante. Une nouvelle démarche se fait donc jour : gène → protéine et non plus protéine → anticorps → gène. La génétique moléculaire constitue donc un outil qui permettra de repérer, d'isoler et de caractériser des protéines jouant un rôle important dans le fonctionnement du système nerveux et présentes en trop faible quantité pour être purifiées par les techniques classiques de biochimie. L'étude de l'expression d'un gène dans une cellule hôte permet de disséquer les différentes composantes qui interviennent dans sa régulation et d'effectuer des études pharmacologiques directes. L'isolement d'un gène peut également permettre d'accéder à toute une famille de gènes et donc de protéines qui sont associées à un système ou à une fonction particulière. Enfin, on peut s'attendre à des progrès rapides dans la compréhension des maladies d'origine génétique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. A. Lamouroux, N. Fauchon-Bigot, D. Samoiluk, A. Prétat, J.C. Salomon, J.F. Pujol, and J. Mallet. (1982). *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, vol. 79 pp. 3881-3885. « Identification of cDNA coding for rat tyrosine hydroxylase antigen ».
2. S.L. Wu, A.S. Lissky, F. Githler, T. Chandra, K.J.H. Robins. (1983). « Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria ». *Nature* 306, pp. 151-155.
3. James F. Gusella, Nancy S. Wexler, F. Michael Connolly, Steven L. Naylor, Mary Anne Anderson, Randolph E. Taari, Paul C. Watkins, Kathleen Ouisse, Margaret R. Weller, Alan Y. Sakaguchi, Anne B. Young, Ira Shulman, Ernesto Bonilla, Joseph B. Martin. « A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease ». *Nature* 306, pp. 234-236.
4. Masayoshi Minoda, Toshihiko Kuroaki, Takanobu Tokimatsu, Yuuki Morimoto, Masaharu Noda, Tokao Yamamoto, Minsuke Terao, Jon Lindstrom, Tomoyuki Takashita, Mototsugu Kano & Shosaku Numa. « Expression of functional acetylcholine receptor from cloned cDNAs ». *Nature* 307, pp. 604-608.
5. J. Mallet, M. Buda, N. Fauchon-Bigot, A. Lamouroux, D. Samoiluk. (1983). *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, vol. XI, VII, pp. 305-318. « Detection and regulation of the tyrosine hydroxylase mRNA levels in rat adrenal medulla and brain tissues ».

# Les migrations cellulaires dans le développement du système nerveux périphérique

Les migrations cellulaires jouent un rôle fondamental dans la mise en place du réseau neuronal. Grâce à de nombreuses méthodes de recherche et notamment à la réalisation de chimères, nos connaissances dans ce domaine se sont enrichies considérablement.

Nicole M. LE DOUARIN

Les mouvements et migrations cellulaires constituent un mécanisme de première importance parmi ceux qui assurent la morphogenèse et l'histogenèse au cours du développement de l'embryon. Les mieux connus de ces mouvements ont longtemps été ceux qui, à partir de l'œuf segmenté, conduisent à la formation des feuillets embryonnaires de la gastrula. On sait cependant depuis longtemps que des migrations parfois étendues de cellules isolées ou groupées jouent un rôle fondamental dans la formation de certains tissus et organes après que l'organisation fondamentale de l'embryon a été établie. C'est ainsi que les travaux de pionniers, fondés sur l'observation histologique de l'embryon, ont démontré les migrations des cellules germinales primordiales, précurseurs des cellules sexuelles. Celles-ci sont en effet formées dans des territoires embryonnaires éloignés des gonades qu'elles devront rejoindre en migrant par la voie sanguine ou par la voie interstitielle. La différenciation des organes hématopoïétiques fait aussi intervenir des migrations cellulaires. On a découvert il y a une dizaine d'années qu'aucune des ébauches des organes où se différencient les cellules sanguines ne renferme de cellules à potentialités hématopoïétiques. Ces organes ne constituent en fait que des « milieux » favorables dans lesquels des précurseurs sanguins, venus d'ailleurs, se localisent à des stades précis du développement et se différencient en globules rouges ou en leucocytes.

Il est frappant de constater que lorsqu'elles accomplissent leurs migrations, les cellules ont déjà des potentialités de différenciation restreintes, c'est-à-dire qu'elles ne sont capables que d'exprimer un nombre limité de phénotypes par exemple les phénotypes sanguins à l'exclusion de tout autre pour les précurseurs hématopoïétiques. Cependant, cet état de détermination partielle ne s'accompagne généralement pas de caractères morphologiques ou biochimiques permettant de distinguer ces cellules de précurseurs à potentialités différentes.

C'est donc dans un état encore indifférencié que les cellules accomplissent leurs migrations.

Au cours de l'ontogenèse du système nerveux les migrations cellulaires jouent un rôle particulièrement important. Ceci est vrai, que l'on considère la mise en place de l'architecture compliquée du système nerveux central ou la forma-

tion du réseau nerveux périphérique constitué par les ganglions et nerfs sensoriels et autonomes. La différenciation cellulaire des neurones et de la gile, ainsi que la mise en place des synapses, ne surviennent qu'après une phase de migration affectant les cellules de l'épithélium neural primitif.

## L'ébauche neurale primitive

La totalité de l'ébauche neurale de l'embryon appartient au feutre ectodermique. C'est sous l'influence d'une stimulation inductrice provenant du chondromésoderme qu'une spécialisation apparaît dans l'ectoderme sous la forme d'un épithélium épaisse constituant la plaque neurale. Au niveau de la tête, d'autres différenciations ectodermiques constituent les placodes qui jouent aussi un rôle dans la genèse du système nerveux. La plaque neurale se transforme bientôt en un tube par fusion de ses bords latéraux sur la ligne

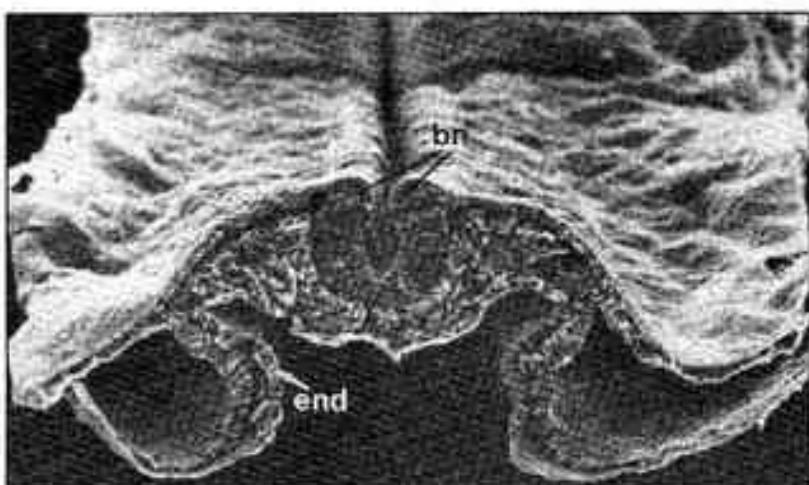


Fig. 1 - Fermeture du tube neural chez un embryon de Poulet de 2 jours d'incubation vue en microscopie électronique à balayage. (Photo Catherine Tosney). end : endoderme, bn : bourellets neuraux qui, en se rejoignant, formeront la crête neurale. Cette dernière est à l'origine du système nerveux périphérique alors que le tube nerveux formera le système nerveux central.

□ Nicole M. Le Douarin, directeur de recherche au CNRS, dirige l'Institut d'embryologie du CNRS, 49 bis, avenue la Belle-Gabrielle, 94130 Nogent-sur-Marne.

méiodorsale (fig. 1). L'épithélium du tube nerveux fournira la totalité du système nerveux central (SNC) alors que les bourrelets neuraux formeront une structure transitoire, la crête neurale qui sera à l'origine du système nerveux périphérique (SNP). Alors qu'au niveau troncal, le SNP dérive entièrement de la crête neurale, au niveau de la tête, les plaques ectodermiques contribuent avec la crête neurale à la formation des ganglions sensoriels de certains nerfs crâniens (voir encadré).

Je me suis intéressée, avec mes collaborateurs, pendant plusieurs années, au développement de la crête neurale et plus particulièrement à celui du SNP. Afin de suivre les migrations des cellules de la crête et de connaître leur devenir nous avons construit des embryons chimères entre deux espèces d'Oiseaux.

*Les chimères de système nerveux : ce qu'elles nous apprennent sur le développement du système nerveux périphérique :*

L'idée de construire des chimères de système nerveux entre la Caille et le Poulet est née de l'observation de différences structurales très évidentes entre les noyaux des cellules de ces deux espèces. Ces différences étant parfaitement stables et communes à tous les types cellulaires, l'association de cellules provenant de Caille et de Poulet au stade embryonnaire permettait d'envisager d'en suivre le devenir au cours de l'ontogenèse. Les cellules des deux espèces peuvent

être identifiées quelle que soit la durée de l'association des tissus et la catégorie de cellules qu'elle intéresse. Les noyaux de Caille et de Poulet se distinguent par la présence d'une quantité importante d'hétochromatine associée au nucléole chez la Caille et absente chez le Poulet. En fait, la disposition observée chez le Poulet est de loin la plus courante dans le règne animal, mais le volumineux nucléole riche en hétochromatine de la Caille n'est pas un cas unique : on retrouve une structure similaire dans un nombre assez grand d'espèces d'Oiseaux qui ne sont d'ailleurs pas particulièrement proches de la Caille sur le plan taxonomique (1, 2, 3) (fig. 2).

La construction de chimères de système nerveux s'effectue selon une technique décrite sur la figure 3. Elle consiste dans la substitution d'un fragment de l'ébauche neurale de Poulet par un fragment équivalent provenant d'un embryon de Caille du même stade (et vice-versa : greffe de l'ébauche neurale de Poulet chez la Caille). L'opération faite à un stade précoce résulte en l'intégration rapide du greffon dans les structures axiales de l'hôte et en son évolution selon un processus si proche de la normale que le seul signe apparent que l'embryon qui se développe est une chimère est la bande transversale de plumes dont la pigmentation est celle de l'espèce du donneur qui apparaît au niveau de la greffe (voir au dos de la couverture).

**La migration des cellules de la crête neurale**

La possibilité de reconnaître les cellules greffées de celles de l'hôte

permet de suivre la migration des cellules de la crête neurale au cours de l'ontogenèse et de découvrir à quelles structures elles donnent naissance chez l'adulte.

Nous avons ainsi pu étudier en détail la formation du SNP et les voies de migration empruntées par les précurseurs des cellules ganglionnaires sensorielles et autonomes. Ceci a permis de construire la carte présumptive des dérivés de la crête neurale telle qu'elle est représentée sur la figure 4 et de montrer que chaque niveau du névraxe fournit des cellules qui se localisent dans des organes embryonnaires particuliers en suivant des voies de migration bien définies. Dans ces sites embryonnaires, les cellules de la crête neurale se différencient en une impressionnante variété de types cellulaires : neurones dont les transmetteurs sont extrêmement divers : acétylcholine, catécholamines, neuropeptides (voir au dos de la couverture), sérotonine, etc., cellules de Schwann, cellules gliales ganglionnaires. Par exemple, la région vagale de la crête neurale est à l'origine de la majorité des cellules du système nerveux entérique (SNE) alors que la région troncale située au niveau des somites 18 à 24 fournit les cellules adrénales de la surrenale, des ganglions sympathiques et des ganglions sensoriels.

Cependant, cette régionalisation de la crête neurale en territoires présumptifs distincts ne correspond pas à une détermination rigide des cellules vers un type particulier de différenciation. En effet, il est possible de remplacer le territoire vagal de la crête neurale de l'embryon de Poulet par le territoire adrénomédullaire provenant de l'embryon de Caille ou l'inverse. Dans ce cas, les cellules implantées suivent les voies de migration qui se présentent à elles au site de la greffe et colonisent les organes qui lui correspondent, quelle que soit leur origine primitive, au niveau du névraxe du donneur. Ainsi, transplantées dans la région vagale, les cellules de la crête neurale adrénomédullaire coloniseront l'intestin et se différencieront en cellules ganglionnaires entériques présentant le même assortiment de neurotransmetteurs (acétylcholine et neuropeptides mais jamais de catécholamines) que les ganglions entériques normaux. Inversement, les cellules vagales transplantées dans la région adrénomédullaire coloniseront la glande surrenale de l'hôte et y fourniront des cellules adrénales.

**Dérivés de la crête neurale**

<b>Cellules nerveuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ganglions sensoriels de certains nerfs crâniens (V, VII, IX, X)</li> <li>- Ganglions rachidiens</li> <li>- Cellules ganglionnaires du système nerveux autonome</li> </ul>
<b>Cellules de soutien du système nerveux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules satellites des ganglions périphériques</li> <li>- Cellules de Schwann</li> <li>- Méninges (en partie)</li> </ul>
<b>Cellules pigmentaires</b>	
<b>Cellules endocrines et paraendocrines</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glande médullosurrénale et autres paraganglions</li> <li>- Cellules à calcitonine</li> <li>- Cellules de type I et II du corps carotidien</li> </ul>
<b>Dérivés mésectodermiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Squelettes facial et viscéral</li> <li>- Papille dentaire - cornée</li> <li>- Parois des arcs aortiques</li> <li>- Tissu conjonctif du thymus de la thyroïde et des parathyroïdes</li> <li>- Derme de la face et du cou</li> </ul>

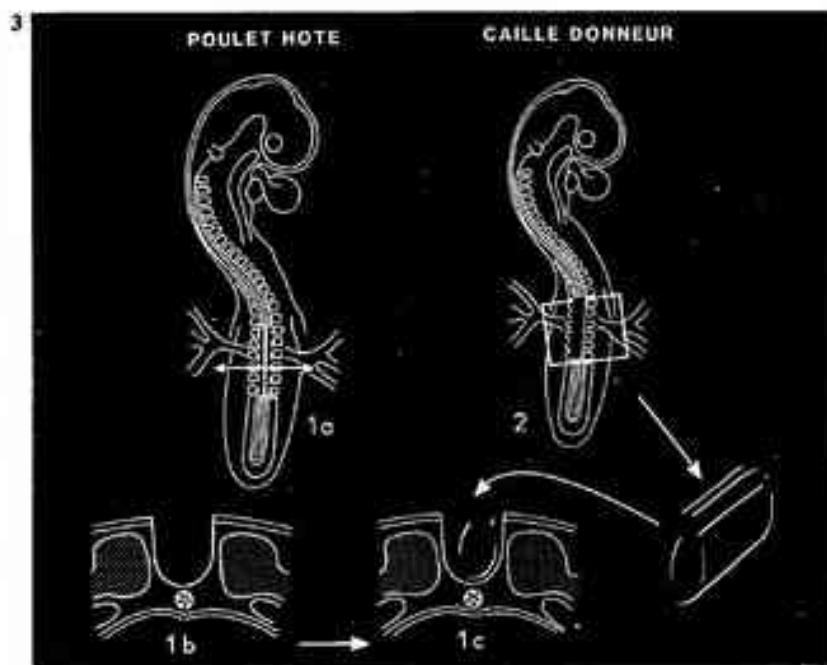
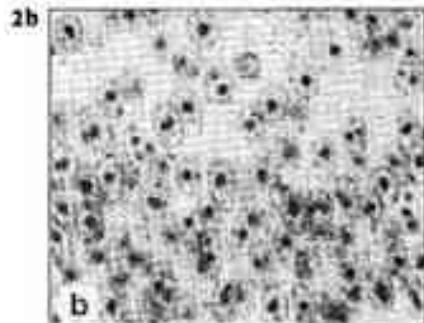
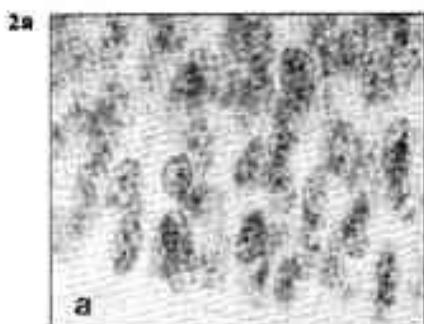


Fig. 2 - Neuroblastes de Poulet (a) et de Caille (b) colorés par la réaction de Feulgen ou par un colorant fluorescent en lumière ultraviolette l'orange d'acridine. Ces colorants permettent de mettre en évidence l'hétérochromatine dans le noyau des cellules de Caille sous la forme d'une masse centrale constituée par l'ADN condensé. Cette masse d'hétérochromatine, qui est absente dans le noyau des cellules de Poulet, constitue la base morphologique de la méthode de marquage par les combinaisons chimiques Caille-Poslet.

Fig. 3 - Réalisation de chimères de tube nerveux. Dans l'exemple indiqué ici un fragment de tube nerveux est excisé chez un embryon de Poulet au niveau des derniers somites formés où les cellules de la crête neurale n'ont pas commencé leur migration. Un fragment équivalent prélevé chez un embryon de Caille de même stade est isolé et greffé chez le poulet. Ce type de greffe est qualifié d'isotopique et d'isochronale à cause de l'identité des stades des embryons concernés et de la position du greffon chez le donneur et chez l'hôte.

L'étude précise du neurotransmetteur synthétisé par les cellules migrantes montre que la différenciation cellulaire s'effectue donc en accord avec le site de migration des cellules de la crête neurale et non avec leur devenir dans le développement normal ou leur niveau d'origine sur le névraxe (4,5).

Ces expériences ainsi que d'autres montrent qu'en fait, les potentialités de différenciation des cellules de la crête neurale sont réparties d'une manière à peu près homogène le long du névraxe. Ce qui veut dire que la crête neurale de chaque niveau considéré peut fournir pratiquement tous les types cellulaires rencontrés dans le SNP à condition que les cellules qui en sont issues rencontrent un environnement embryonnaire capable de promouvoir leur différenciation. Ceci revient à attribuer aux tissus de l'embryon dans lesquels les cellules de la crête neurale se localisent un rôle décisif dans la détermination du phénotype qu'elles exprimeront.

#### Les cellules ganglionnaires rétrotransplantées dans les voies de migration de la crête neurale sont capables de remigrer

Le fait que ce choix s'effectue sur

le site même de la migration est encore attesté par des expériences de rétrotransplantations de ganglions du SNP dans les voies de migration des cellules de la crête neurale d'un embryon plus jeune. Les ganglions proviennent d'embryons de Caille entre 4 jours (stade où les ganglions du SNP commencent à se former) et l'éclosion. Ils sont implantés (soit in toto ou en partie selon leur volume) dans un embryon de Poulet de 2 jours d'incubation selon le schéma expérimental représenté sur la figure 5.

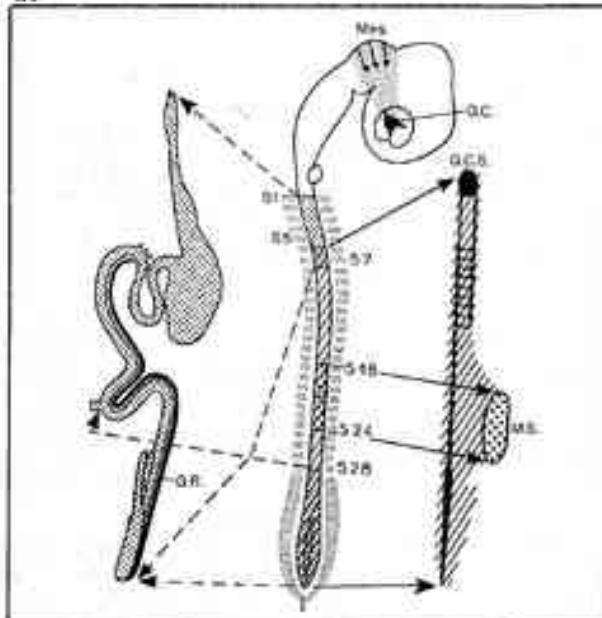
D'une manière assez inattendue, on constate qu'au cours de l'embryogenèse de l'hôte les cellules du ganglion greffé se dispersent, migrent, puis se localisent définitivement dans les sites d'arrêt des cellules de la crête neurale où on les trouve mêlées aux cellules ganglionnaires du Poulet.

La localisation des cellules greffées n'est pas quelconque mais résulte de phénomènes de reconnaissances cellulaires entre elles-mêmes et les cellules neurales et troncales de l'hôte. Cette expérience est donc de nature à fournir des renseignements sur le degré d'hétérogénéité et les capacités de différenciation des cel-

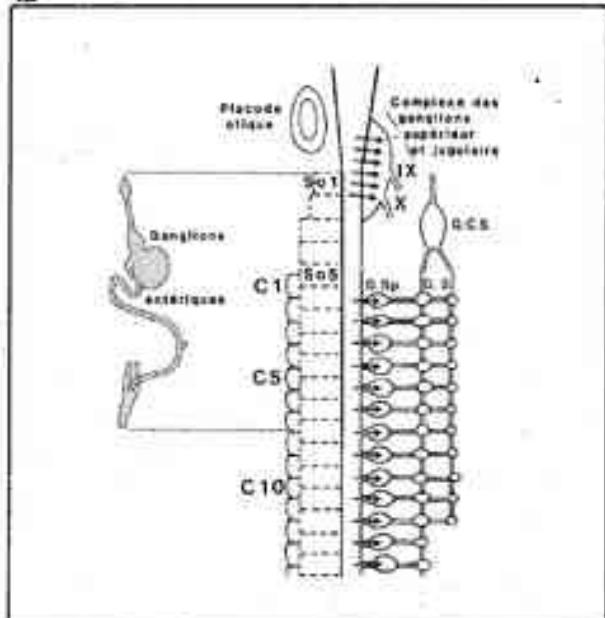
lules ganglionnaires à un moment donné du développement. Il est apparu que certaines cellules des ganglions greffés se divisent activement après l'implantation, notamment au cours des processus de migration qui les amènent à se localiser dans les sites spécifiques de l'hôte où on les retrouve par la suite. De plus, des neurones autonomes (sympathiques et parasympathiques) ainsi que des cellules adrénomédullaires sont obtenus chez l'hôte à partir de greffes de tous les types de ganglions du système nerveux périphérique utilisés jusqu'ici dans nos expériences : ganglions de Remak, ciliaires, sympathiques aussi bien que ganglions spinaux et crâniens (ganglion noueux). Par contre, on ne trouve de neurones sensoriels originaire de la greffe dans les ganglions spinaux de l'hôte que si le ganglion spinal de Caille a été implanté à un stade précédent l'arrêt des mitoses neuronales.

Les cellules ganglionnaires de l'embryon, même lorsqu'elles sont prélevées au stade de l'éclosion, possèdent donc des capacités de prolifération et de différenciation insoupçonnées jusqu'alors et qui ne s'expriment pas au cours du développement

4A



4B



5

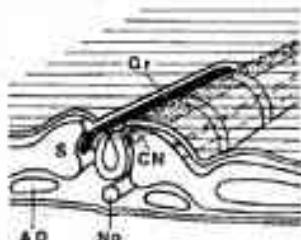
#### GREFFE DE FRAGMENTS DE GANGLIONS DU SNP DE CAILLE ( $\approx 2000$ cellules)

Donneur: embryon de caille entre 5 et 15 jours

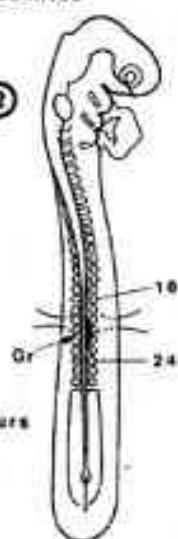
G. sensoriel	spinal
	crânien
G. autonome	sympathique
	parasympathique

Hôte: embryon de poulet entre 24 et 26 somites

1



2



Analyse de la Chimère à 6-8 jours

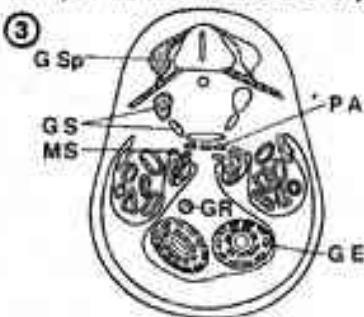


Fig. 4 : A - Origine des ganglions entériques, des chaînes et plexus sympathiques et du ganglion ciliaire. La région vagale (somites 1 à 7) fournit tous les ganglions entériques de l'intestin pré-ombilical et contribue à l'innervation de l'intestin post-ombilical. La région lombosacrée (du arrière du 28<sup>e</sup> somite) fournit le ganglion de Remak et quelques cellules ganglionnaires de l'intestin post-ombilical. Le ganglion ciliaire provient de la crête neurale mésencéphalique. Les chaînes et plexus sympathiques proviennent de toute la région située en arrière du somite 5, le ganglion cervical supérieur dérivant plus précisément du niveau des somites 5 à 10. Les cellules de la médullo-surrénale dérivent du niveau des somites 18 à 24. (GC : ganglion ciliaire ; GCS : ganglion cervical supérieur ; GR : ganglion de Remak ; Mes. : crête mésencéphalique ; MS : médullo-surrénale ; S : somite).

B - Détail des dérivés de la crête neurale dans la région vagale et cervicale antérieure. Les ganglions jugulaire et supérieur proviennent de la crête neurale rhombencéphalique. Le premier ganglion spinal formé correspond au somite 6. Les ganglions entériques proviennent dans leur majorité de la crête neurale correspondant au niveau des somites 1 à 7. (GS : ganglion sympathique ; G Sp : ganglion spinal ; So : somite).

Fig. 5 : Technique des expériences de rétrotransplantation de ganglions du SNP de caille dans les voies de migration de la crête neurale du poulet. Les schémas 1 et 2 montrent l'emplacement de la greffe. Le schéma 3 montre les différents dérivés de la crête de l'hôte où les cellules de caille peuvent être retrouvées dans le poulet-hôte de 6-8 jours. (AD : aorte dorsale ; CN : crête neurale ; GE : ganglion entérique ; GR : ganglion de Remak ; GS : ganglions sympathiques ; G Sp : ganglion spinal ; Gr : greffe ; MS : médullo-surrénale ; No : notochorde ; PA : plexus aortique ; S : somite.)

normal. En effet, au stade de la greffe les neurones contenus dans les ganglions sont déjà postmitotiques et leur nombre n'est pas destiné à augmenter au cours du développement. Les seules cellules mitotiques appartiennent à la population non neuronale du ganglion.

L'interprétation de l'ensemble des données apportées par ce système expérimental nous a amené à considérer que les cellules ganglionnaires capables de remigrer et de suivre une nouvelle voie de différenciation chez l'hôte n'appartiennent pas à la population des neurones postmitotiques greffés, mais à la population des cellules non neuronales dont la destinée normale est d'exprimer exclusivement le phénotype glial.

Ces expériences révèlent donc que, dans cette population pré-gliale, des capacités de différenciation neuronale sont en fait présentes et peuvent s'exprimer dans les conditions de la rétrotransplantation chez un embryon plus jeune. Il faut par conséquent admettre que ces capacités neuronales sont réprimées dans les conditions normales du développement. E. Dupin (6) a réalisé l'étude détaillée de la prolifération cellulaire des cellules du ganglion ciliaire *in situ* et après implantation chez le Poulet. Elle a montré que la multiplication cellulaire est augmentée d'un facteur 25 si les ganglions greffés sont comparés aux ganglions normaux au cours d'une même période lorsque le prélèvement intervient à 4-5 jours du développement. Elle n'est augmentée que de 2,5 fois si les ganglions greffés sont âgés de 8-10 jours. Ceci suggère que le nombre de cellules capables de répondre à la stimulation mitotique de l'embryon de Poulet porte-greffe diminue considérablement au cours du développement. Cette diminution est à mettre en parallèle avec la progression de la différenciation des cellules gliales dans le ganglion soumis à la greffe.

#### Les chimères de système nerveux éclosent et présentent un comportement moteur normal

Les opérations pratiquées sur les embryons d'Oiseau *in ovo* provoquent, quelle que soit leur nature, une forte diminution du taux d'éclosion. Cependant, nous avons obtenu avec le Dr. Masao Kinutani (résultats non publiés) l'éclosion de 37 chimères de système nerveux dans lesquelles un fragment de tube nerveux de Caille correspondant à la longueur de 4 somites a été implanté chez le Poulet dans la région brachiale selon

la méthode indiquée sur la figure 3.

A la naissance, lorsque l'opération a été bien réussie, les poussins sont normaux quant à leur taille et leur comportement moteur (voir au dos de la couverture). Ils marchent, volent et se nourrissent normalement pendant plusieurs mois. Ceci montre que les signaux de différenciation qui président à l'établissement des circuits neuronaux, si complexes et subtils qu'ils soient, sont perçus et interprétés correctement entre cellules d'espèces différentes. Les structures moléculaires responsables de ces phénomènes sont donc uniformes, au moins à l'intérieur d'une même classe de vertébrés.

Les chimères de système nerveux présentent une autre particularité intéressante. La Caille est à la naissance cinq à six fois plus petite que le Poulet (poids à la naissance : caille 8 à 10 gr., poulet 50 gr.), alors que la taille des embryons au stade où est faite l'opération est tout à fait similaire, condition qui permet de réaliser l'opération avec une grande précision.

Cependant le fragment de moelle épinière de Caille greffé chez le Poulet hôte atteint une taille équivalente au fragment correspondant du Poulet. La croissance du système nerveux central n'est donc pas une caractéristique autonome génétiquement programmée. Cette expérience révèle au contraire que la croissance du système nerveux est partiellement dépendante de facteurs extrinsèques, émanant ici du Poulet hôte et dont la nature pour le moment est inconnue.

La viabilité des chimères de moelle épinière n'est que transitoire. Bien que la greffe de tissu nerveux étranger ait été réalisée à un stade très précoce du développement, avant que le système immunitaire de l'hôte n'ait commencé à se développer, la tolérance vis-à-vis de la moelle épinière implantée n'est que partielle. À partir de 3 à 4 mois, les animaux présentent des troubles neurologiques se manifestant notamment par une paralysie des ailes puis par une incapacité à se tenir debout. À ce stade de la maladie, on peut constater une atteinte profonde de la moelle épinière greffée ainsi que des ganglions périphériques qui en sont dérivés et qui sont envahis par des leucocytes de l'hôte. La rupture de la tolérance immunitaire et la maladie auto-immune ainsi produite méritent d'être étudiées d'une manière plus approfondie car elles peuvent constituer un modèle présentant des analogies avec certaines affections neurologiques chez l'homme.

#### Nouveaux marqueurs des cellules de la crête neurale permettant de suivre leur migration sur l'embryon intact

Bien que le système de marquage Caille-Poulet soit un moyen très efficace et précis pour suivre la migration et la différenciation à long terme des cellules de la crête neurale, il était intéressant de rechercher si celles-ci ne présentent pas des marqueurs moléculaires sélectifs qu'on pourrait révéler en cytochimie ou en immunocytochimie à l'aide d'anticorps.

La présence dans les cellules de la crête neurale d'une activité de synthèse de l'acétylcholine (ACh) (démontrée par notre équipe en 1979) (7) nous a conduit à rechercher l'acétylcholinestérase (AChE), enzyme responsable de la dégradation de l'ACh, au cours de l'individualisation et de la migration des cellules de la crête neurale.

L'activité AChE est présente dans environ 90 % des cellules de la crête, à tous les niveaux de l'axe neural. Elle apparaît au moment de la fermeture du tube nerveux, avant que la crête neurale ne soit individualisée et accompagne les cellules durant la majeure partie de leur migration (8).

Etant donné que les cellules du mésenchyme situées le long des voies de migration des cellules de la crête sont pratiquement dépourvues d'activité AChE, il est possible d'utiliser cette caractéristique comme marqueur des cellules de la crête neurale avant et pendant leur migration. Les données résultant de l'utilisation de ce marqueur concordent parfaitement avec celles obtenues par la méthode des chimères Caille-Poulet et avec celles révélées par un anticorps monoclinal (NCI) préparé par trois chercheurs de notre institut (9) (fig. 6). Cet anticorps a été obtenu en immunisant des souris avec le ganglion ciliaire de Caille. Au stade où les cellules de la crête neurale migrent, elles sont les seules à présenter une réaction avec cet anticorps. Par contre, lorsque le CNS et les ganglions périphériques se développent, ils réagissent avec l'anticorps qui, à ce stade, ne réagit plus avec les dérivés non neuraux de la crête tels que le mésectoderme facial par exemple.

On peut donc considérer que l'AChE (qui disparaît aussi dans cer-

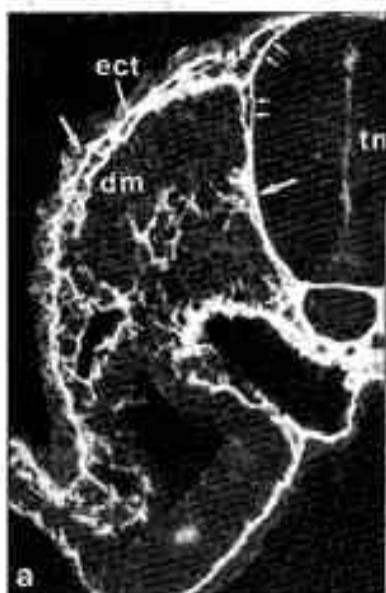
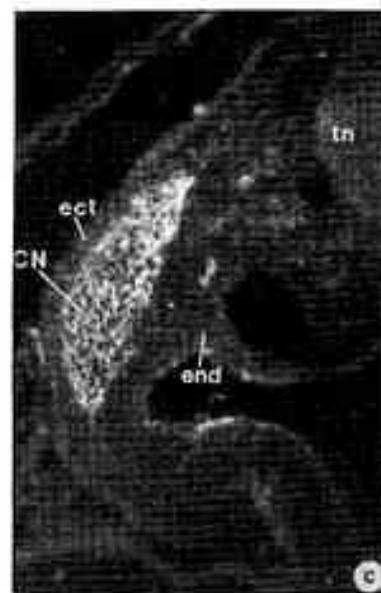


Fig. 6 - Coupes transversales dans l'embryon de poulet au stade de la migration des cellules de la crête neurale. a - Les voies de migration des cellules de la crête neurale ont été mises en évidence au niveau troncal par immunohistofluorescence à l'aide d'un anticorps dirigé contre l'un de leurs constituants majeurs, la fibronectine. Les voies visibles ici sont situées entre le tube nerveux (tn) et le somite et entre le dermomyo-



b - Coupe transversale au niveau du 3<sup>e</sup> somite chez un embryon de poulet. L'acétylcholinesterase a été révélée par une réaction cytochimique. Les cellules de la crête neurale migrant sous l'ectoderme (flèches) sont très riches en enzyme.



c - Migration des cellules de la crête neurale (CN) dans la région mésencéphalique chez un embryon de Poulet traité par l'anticorps monoclonal NC1. Les seules cellules immunoréactives sont les cellules de la crête au stade considéré. (ect : ectoderme ; end : endoderme pharyngien ; tn : tube neural.)

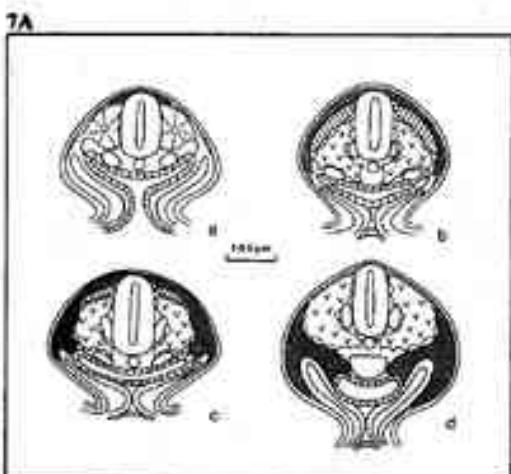
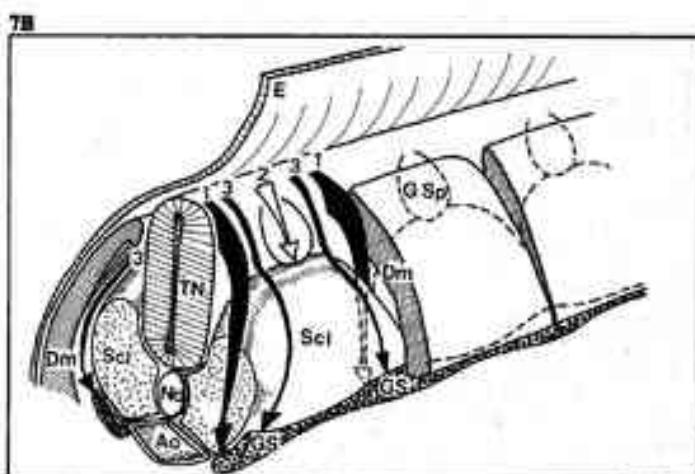


Fig. 7 - Diagramme représentant des voies de migration empruntées par les précurseurs des cellules ganglionnaires du SNP dans les territoires céphalique (A) et troncal (B).

A - Les cellules de la crête neurale céphalique sont représentées en pointillé à divers stades de leur migration. a) Stade 11-somites. Les cellules commencent à migrer sous l'ectoderme. b) Stade 14-somites. Trois heures après, la population cellulaire occupe un espace étroit entre le somite dissocié et l'ectoderme. c) Stade 18-somites. Les cellules ont atteint le bord de l'intestin et se séparent en deux flux. d) Stade 28-somites. Les dernières cellules sont séparées du tube nerveux par l'expansion du sclérotome. Le nombre de cellules augmente rapidement et elles pénètrent entre le mésoderme



splanchnopleural et l'endoderme (les 2 composants de l'intestin) et entre le mésoderme somatopleural et l'ectoderme (D'après Thiery et al., 1982).

B - Représentation schématique de la partie dorsale d'un embryon de 3 jours montrant trois voies de migration des cellules de la crête neurale troncale et la localisation des cellules précurseurs des ganglions sympathiques et spinaux. L'ectoderme (E) et le premier dermomyotome (Dm) ont été supprimés du côté droit. 1<sup>re</sup> voie de migration : (flèches noires épaisses) entre 2 somites consécutifs, les cellules de la crête migrent dans l'espace intersomitique et atteignent rapidement la région de la notochorde (No) et de l'aorte (Ao) où elles forment les ganglions sympathiques primaires

(GS). 2<sup>re</sup> voie de migration : (flèche blanche) les cellules de la crête ne migrent ventralement que sur une courte distance puisque la voie de migration dorsale le long du tube neural (TN) est obstruée par des cellules des sclérotomes (Sci) qui à ce stade tendent à migrer en direction ventrale et médiane. Les cellules de la crête s'agglomèrent au sommet du sclérotome où elles forment les ganglions spinaux. 3<sup>re</sup> voie de migration : (flèches noires fines) à un niveau intermédiaire entre les voies 1 et 2, les cellules profitent d'un espace libre étroit qui apparaît entre le dermomyotome et le sclérotome, contournent le bord externe du sclérotome et atteignent ventralement le niveau aortique où elles participent à la formation des ganglions sympathiques.

tains dérivés de la crête neurale au cours de la différenciation) et l'anticorps NCI sont utilisables pendant les stades précoce de l'ontogenèse du SNP et de la crête neurale en général. Ils présentent sur le système des chimères Caille-Poulet l'avantage d'être applicables sur des embryons intacts et permettent d'étudier dans des conditions particulièrement favorables les voies empruntées par les cellules dès qu'elles quittent l'ébauche neurale. Les voies de migration telles qu'elles sont représentées sur la figure 7 ont ainsi pu être connues avec une grande précision tant en ce qui concerne leur parcours que leur durée pendant le développement. Comme nous le verrons plus loin, il ne s'agit là que de routes disponibles temporairement chez l'embryon et résultant de la production par certaines catégories de cellules de molécules constituant une matrice extracellulaire favorable au déplacement des cellules.

#### Structure et composition de la matrice extracellulaire dans laquelle les cellules des crêtes neurales migrent

**L**orsqu'elles quittent le primordium neural, les cellules de la crête pénètrent dans des espaces acellulaires dont le tracé est maintenant connu avec précision à tous les niveaux de l'axe nerveux. Les figures 7 A et B représentent les différentes routes de migration qui s'offrent aux cellules dans les régions céphalique, vagale et troncale (voir pour plus de détail, 3, 9 à 11). Comme nous l'avons vu, ces voies jouent un rôle capital dans le devenir des cellules de la crête puisqu'elles sont responsables de leur localisation dans tel ou tel site embryonnaire.

Les raisons pour lesquelles ces espaces constituent des voies préférentielles de migration pour les cellules tiennent à leur structure et à leur composition moléculaire. En effet, elles fournissent aux cellules un substrat auquel elles peuvent adhérer. Une cellule qui ne peut adhérer suffisamment ne peut se déplacer, elle s'arrondit, émet des protrusions anarchiques, inefficaces.

La composition de la matrice extracellulaire dans laquelle les cellules se meuvent est maintenant assez bien connue. On sait qu'elle est constituée de macromolécules associées entre elles sous forme d'un

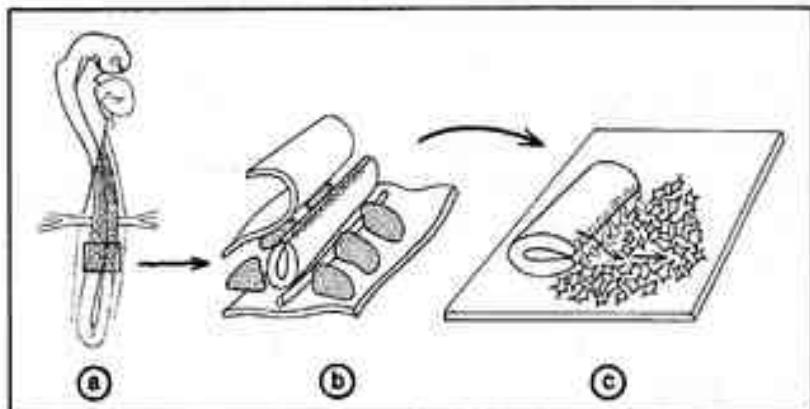


Fig. 8 - Méthode utilisée pour obtenir *in vitro* la migration des cellules de la crête neurale sur un substrat de composition choisie. a-b : Le tube nerveux est prélevé à un niveau où les cellules des crêtes neurales n'ont pas encore commencé à migrer. L'isolement du primordium neural est effectué par l'action modérée d'une enzyme protéolytique. c : étalement des cellules sur le substrat de culture.

réseau de fibres enchevêtrées. Cette matrice contient des polysaccharides comme l'acide hyaluronique (masse moléculaire atteignant  $10^7$  daltons) et des glycoprotéines comme les collagènes, protéines très abondantes chez les vertébrés, la fibronectine, et la laminine. De très nombreux travaux effectués sur ces différentes molécules ont montré que la fibronectine est un élément clé de la matrice extracellulaire car elle interagit avec la surface cellulaire et les autres composants de la matrice.

La présence de fibronectine dans les voies de migration des cellules de la crête neurale a été mise en évidence dans notre laboratoire par J.P. Thiery et ses collaborateurs (fig. 7). Cette substance est synthétisée par les tissus longeant les voies de migration (mésenchyme somatique, tube nerveux, corde dorsale, ectoderme superficiel) mais pas par les cellules de la crête neurale elles-mêmes. Lorsque les cellules s'arrêtent pour s'agréger et former un ganglion elles ne sont plus entourées de fibronectine, mais commencent alors à produire un nouveau composant de la surface cellulaire la N-CAM (pour Neural-Cell Adhesion Molecule) qui a probablement pour rôle de promouvoir et de maintenir la cohésion du ganglion néoformé. La N-CAM est une volumineuse glycoprotéine (poids moléculaire environ 220 000 daltons) très riche en acide sialique et associée à la membrane des cellules de l'ensemble du système nerveux. Elle fut identifiée à l'origine dans le surnageant de culture de cellules rétiniennes embryonnaires de Poulet par Thiery, Brackenbury, Rutishauser, et Edelman (13) (pour plus de détails sur la N-CAM voir l'article de G. Edelman dans *Scientific American*, Avril 1984, vol. 50, p. 80-91).

Le rôle de la fibronectine dans le processus de migration des cellules de la crête neurale a été plus amplement documenté par une série de travaux réalisés en culture par Rovasio et al. (14).

Si le tube nerveux est explanté avant que les cellules de la crête n'aient commencé à migrer celles-ci manifestent nettement en culture le comportement migratoire qui leur est propre. Elles migrent sur la surface du tube puis sur le substrat de la culture formant rapidement une auréole de cellules étoilées autour de l'explant primitif qui reste compact (fig. 8). Il est alors possible de filer les cellules en mouvement et d'étudier leur comportement social. Tout d'abord on constate que le substrat sur lequel les cellules adhèrent le mieux, c'est-à-dire s'étalent le plus, est celui recouvert de fibronectine. Sur le collagène ou la laminine, autres constituants de la matrice extracellulaire des voies de migration, elles n'adhèrent que faiblement (fig. 9). D'autre part, si on fournit aux cellules un substrat hétérogène constitué de bandes recouvertes de fibronectine alternant avec des bandes de plastique nu, elles se localisent et migrent exclusivement sur la fibronectine (fig. 10) montrant ainsi une préférence nette pour ce type de substrat.

Un substrat recouvert de fibronectine peut perdre totalement sa capacité de stimuler la migration cellulaire s'il est lui-même recouvert d'un anticorps dirigé contre la fibronectine, alors qu'un anticorps dirigé



Fig. 9 - Microscopie électronique à balayage de cellules de la crête neurale sur différents substrats. a - fibronectine, la cellule adhère fortement et s'étale sur le substrat. Au contraire sur la laminine (b) et le collagène (c) les cellules adhèrent peu. Ces deux derniers types de substrats ne sont pas favorables à la migration des cellules neurales (d'après Rovasio et al., 1983).

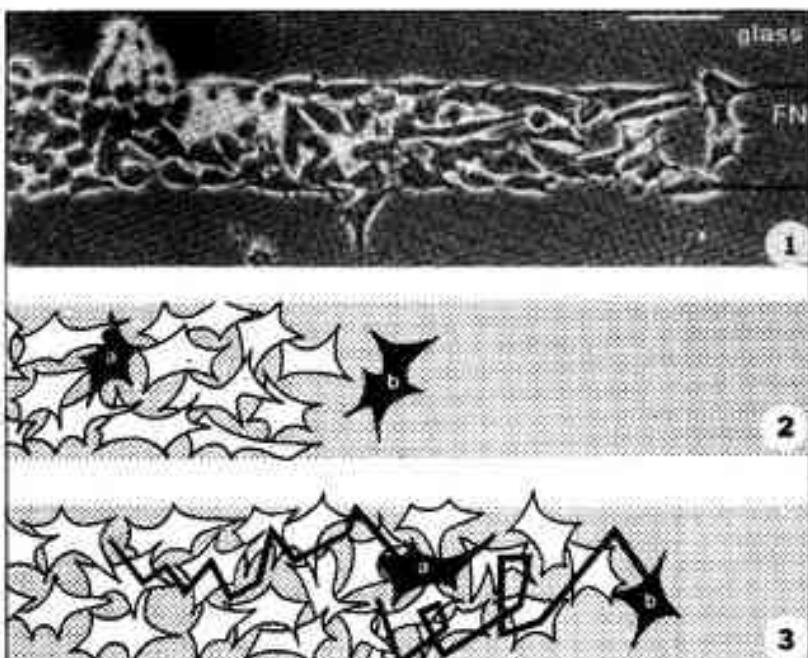


Fig. 10 - Un segment de tube nerveux a été déposé perpendiculairement à des zones alternativement riches ou dépourvues de fibronectine (FN). Après 24 heures de culture on constate que les cellules de la crête neurale respectent scrupuleusement la frontière entre fibronectine et verre ; elles migrent exclusivement dans la région riche en fibronectine en restant en permanence au contact des autres. L'analyse faite par vidéomagnétoscopie entre 8 heures et 24 heures de culture, indique que les cellules situées au front de migration sont beaucoup plus hésitantes que celles prisonnières au sein des autres cellules. La progression de l'ensemble des cellules résulte d'une prolifération rapide et de propriétés de motilité particulières.

contre une autre protéine ne produit pas cet effet inhibiteur.

Le modèle expérimental fourni par les bandes alternantes de substrat recouvertes ou non de fibronectine mime d'une manière intéressante les conditions de la migration *in vivo*. En effet, il permet d'imaginer les forces entrant en jeu pour imprimer aux cellules un déplacement directionnel qui se traduit *in vivo* par un mouvement allant du primordium neural vers la périphérie. En fait, si les cellules sont placées en culture à faible densité elles se meuvent d'une manière désordon-

née sans direction stable. Par contre, si elles sont confrontées à des substrats alternés lorsqu'elles quittent le tube neural, elles se pressent sur ces voies de migration étroites. Bien qu'elles émettent de façon anarchique de nombreux filopodes, éléments essentiels pour leur migration et qu'elles entrent en collision avec leurs voisines, la pression de la population croissante des cellules issues du tube les oblige à maintenir un mouvement directionnel orienté d'une manière centripète par rapport à la source dont elles sont issues. On peut donc penser qu'*in vivo*, les cel-

lules de la crête neurale atteignent leur site d'arrêt avec précision grâce à la formation de voies de migration étroites, transitoires et riches en fibronectine et en acide hyaluronique. La direction de la migration est assurée par une augmentation rapide du nombre des cellules quittant le tube nerveux et dont le cycle de division est particulièrement court à ce stade.

Quels sont les mécanismes responsables du début et de l'arrêt des migrations dans le système de la crête neurale ?

Il s'agit là de problèmes d'une grande importance mais dont la solution semble encore hors d'atteinte. Cependant, quelques voies de recherche intéressantes sont en vue.

Le départ des cellules de la crête est caractérisé par la perte de l'arrangement épithéial qu'elles présentaient dans le bourrelet neural. Les cellules s'individualisent, deviennent libres de leur mouvement par suite de la disparition de la membrane basale et de la matrice extracellulaire (contenant notamment de la NCAM) qui les unissait. Elles se déplacent alors à condition qu'elles trouvent ces voies de migration riches en acide hyaluronique et fibronectine qui viennent d'être décrites. Que ces voies viennent à s'obstruer, les cellules de la crête s'accumulent alors en amont de l'obstacle et ne peuvent ensuite reprendre leur route que lorsqu'elles trouvent le champ libre. Des exemples de cette sorte sont visibles lors de la migration des cellules des crêtes neurales céphaliques qui sont bloquées transitoirement par les placodes optiques et otiques qu'elles doivent contourner pour progresser.

Les facteurs entrant en jeu dans la « libération » des cellules de la crête neurale des attaches que leur imposait la structure épithéiale seraient intéressants à connaître. On a proposé que des enzymes protéolytiques pourraient jouer un rôle à ce stade critique en détruisant les molécules adhésives de la membrane basale et des espaces intercellulaires. Avec le DR. J. Valinski et Ed. Reich de l'Université Rockefeller (New York) nous avons récemment montré que les crêtes neurales produisent en abondance l'activateur du plasminogène, enzyme catalysant la transformation du plasminogène en plasmine, elle-même enzyme protéolytique à large spectre d'action. On sait grâce aux travaux du Pr. Reich et de

ses collègues que l'activateur du plasminogène intervient dans de nombreux processus physiologiques faisant intervenir des migrations cellulaires. Les macrophages par exemple ainsi que certaines cellules cancéreuses métastasiques en produisent. D'autre part, on a démontré l'intervention de l'activateur lors de remodelages tissulaires se produisant au cours du développement. Il est raisonnable de penser que ce mécanisme de protéolyse peut jouer un rôle décisif dans l'initiation du phénomène migratoire.

En ce qui concerne les causes provoquant l'arrêt des cellules migratrices dans des territoires embryonnaires précis, on peut proposer plusieurs hypothèses. L'une d'entre elles est l'interposition d'un obstacle permanent sur la voie de migration des cellules de la crête. Une telle explication pourrait rendre compte de la formation du ganglion rachidien dont les cellules sont arrêtées par le développement du mésenchyme vertébral (voir fig. 7 B).

Une autre possibilité est que les cellules trouvent sur leur chemin des structures pour lesquelles elles ont une affinité particulière, qu'elles « reconnaissent » en quelque sorte et auxquelles elles adhèrent préférentiellement, ce qui provoque leur aggrégation, et la formation d'un ganglion. Enfin, l'existence de chémioattractant émanant des tissus

cibles où les cellules doivent se localiser ne peut être totalement exclue, notamment en ce qui concerne les cellules pigmentaires, un dérivé de la crête neurale, qui manifeste un « tropisme » particulier pour certains tissus tels que la peau.

Cette brève revue montre que les migrations cellulaires jouent un rôle fondamental dans la mise en place du réseau neuronal. Bien que, loin d'être encore

éucidées, des phénomènes extrêmement complexes entrent en jeu dans l'établissement de ce réseau, nos connaissances dans ce domaine ont considérablement progressé au cours de ces dernières années grâce à la mise en jeu d'une approche pluridisciplinaire. Les études relatives ici illustrent bien que la confrontation des résultats obtenus par des méthodes appliquées chez l'embryon *in vivo* et en culture *in vitro* a été particulièrement efficace et est encore prometteuse.

## BIBLIOGRAPHIE

- Le Douarin N.M., "Particularités du système interphérique chez la couleuvre japonaise (Crotalus horridus japonicus). Utilisation de ces particularités comme "marqueur biologique" dans les recherches sur les interactions cellulaires et les migrations cellulaires au cours de l'ontogenèse", *Bull. Biol. Fr. Belg.* 80 : 435-452, 1969.
- Le Douarin N.M., "A fowl neural crest marker", *Exp. Cell Res.* 77 : 459-468, 1973.
- Le Douarin N.M., *The neural crest*. Cambridge University Press, Cambridge, 1982.
- Le Douarin N.M. et Trillet M.-A., "Experimental analysis of the migration and differentiation of neuroblasts of the avian ectoderm nervous system and of neuroectodermal mesenchymal derivatives, using a biological cell marking technique", *Dev. Biol.* 61 : 162-184, 1974.
- Fontaine-Péan J.C., Charentenot M. et Le Douarin N.M., "Differentiation of peptidergic neurons in quail-chick chimaeric embryos", *Cell Dif.* 11 : 181-193, 1982.
- Deglin E., "Cell division in the chicken ganglion and quail embryo *in situ* and after back-transplantation into the neural crest migration pathways of chick embryo", *Dev. Biol.* 100, in press, 1984.
- Smith J., Fauguet M., Ziller C. et Le Douarin N.M., "Acetylcholine synthesis by mesencephalic neural crest cells in the process of migration *in vitro*", *Nature*, 282, 853-855, 1979.
- Cochard P. et Colley P., "Cholinergic traits in the neural crest : acetylcholinesterase in crest cells of the chick embryo", *Dev. Biol.* 98 : 221-238, 1983.
- Vincent M., Duband J.-L. et Thiery J.-P., "A cell surface determinant expressed early in migrating avian neural crest cells", *Dev. Biol. Res.* 9 : 233-258, 1983.
- Thiery J.-P., Duband J.-L., Rutishauser U. et Edelman G.M., "Cell adhesion molecules in early chicken embryogenesis", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79 : 6737-6741, 1982.
- Duband J.-L. et Thiery J.-P., "Appearance and distribution of fibronectin during chick embryo gastrulation and neurulation", *Dev. Biol.* 94 : 337-350, 1982.
- Le Douarin N.M., Cochard P., Vincent M., Duband J.-L., Turner G.C., Trillet M.-A. et Thiery J.-P., "Nuclear, cytoplasmic and membrane markers in fowl neural crest cell migration : a comparative study", in "The role of extracellular matrix in Development", The 42nd Annual Symposium of the Society for Developmental Biology, June 19-22, Irvine, in press, 1983.
- Thiery J.-P., Brackenbury R., Rutishauser U. et Edelman G.M., "Adhesion among neural cells of the chick embryo. II. Purification and characterization of a cell adhesion molecule from neural retina", *J. Biol. Chem.* 252 : 6845-6848, 1977.
- Morvan R.A., Deloix A., Yamada K.M., Timpl R. et Thiery J.-P., "Neural crest cell migration : requirements for exogenous fibronectin and high cell density", *J. Cell Biol.* 96 : 462-473, 1983.

## Les greffes de neurones

Rosa-Magda ALVARADO-MALLART

La transplantation de tissu est un acte chirurgical qui semble actuellement maîtrisé pour la plupart des organes. Cependant, parler de transplantations au niveau cérébral — siège de commande de toutes les fonctions de relation et de l'intellect — apparaît encore tout à fait irréel et rappelle les expériences du Dr. Franckenstein.

Les cellules nerveuses qui composent l'ensemble des centres nerveux sont reliées entre elles par des fibres

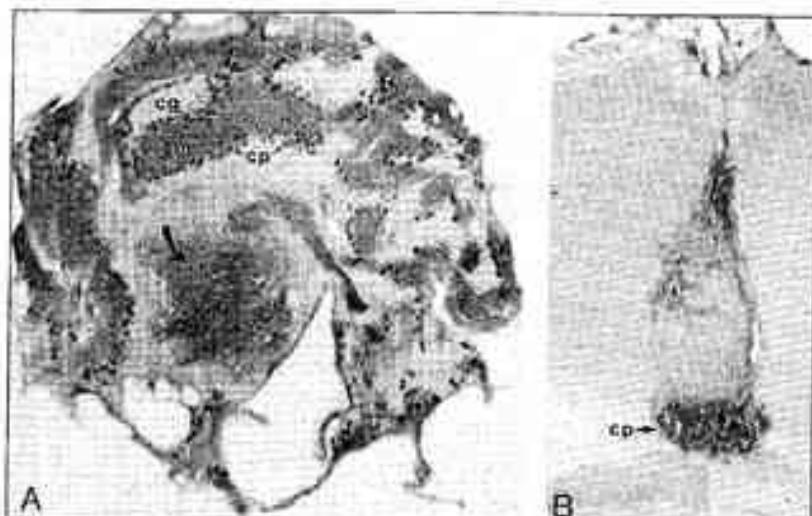
nerveuses formant un réseau d'une extrême complexité. Aussi, le prétraversement de neurones ou de centres nerveux en vue de leur transplantation implique-t-il toujours la section d'une partie de ce réseau. Sans l'établissement de nouvelles interconnexions, le transplant ne peut être fonctionnel. Or, les capacités régénératives chez les vertébrés supérieurs sont très faibles. Notons qu'il en va différemment pour les stades embryonnaires chez tous les vertébrés et les amphibiens, même adultes, chez qui les capacités de régénération des fibres nerveuses sont importantes. Dans ces deux cas, les transplantations neuronales ont été pratiquées fréquemment pour l'étude des facteurs intervenant dans

la formation des circuits neuronaux (1).

La transplantation de neurones sur des mammifères adultes a été envisagée dès le début du siècle. Un des premiers auteurs à avoir tenté cette approche expérimentale a été Nageotte (2) au Collège de France, qui a obtenu pour la première fois la survie des neurones de ganglions sensoriels transplantés au niveau de divers organes chez le Lapin.

Mais des transplantations neuronales au sein du système nerveux central des mammifères n'ont été réussies que très récemment, grâce à l'utilisation de greffons contenant des précurseurs neuronaux ou des neurones très immatures : les ébauches foetales de centres nerveux, sus-

□ Rosa-Magda Alvarado-Mallart, chargée de recherche au C.N.R.S., travaille au Laboratoire d'Histologie Normale et Pathologique du Système Nerveux (U 106 INSERM), 42 rue Desbassyns de Richemont, CMC Foch, 92150 Suresnes.



Deux exemples de greffes d'ébauches cérébelleuses de rat (fetus de 14 jours) trois mois après transplantation chez un rat adulte. Les deux coupes passent approximativement par le centre des greffons et ont été colorées par une réaction immunocytochimique spécifique des cellules de Purkinje et de leurs prolongements.

Fig. A — Le greffon a été placé dans une large cavité pratiquée dans le cortex cérébral. L'ébauche s'est développée en absence totale des connexions avec le cerveau hôte. Elle a formé un micro-cervelet folié comprenant une région corticale et une région des noyaux cérébelleux (flèche). Dans la région corticale, on peut remarquer l'organisation trifilamentaire caractéristique d'un cervelet normal. Elle est composée par une couche moléculaire (cm) et une couche granulaire (cg) séparées par la couche des cellules de Purkinje (cp). Ces dernières envoient leurs axones vers la région des noyaux cérébelleux où ils se terminent (flèche).

Fig. B — Le greffon a été placé directement dans le cortex cérébral de l'hôte. Notez qu'après ce type de transplantation, l'ébauche cérébelleuse développe une structure moins bien organisée où des gros amas de cellules de Purkinje sont visibles (cp).

ceptibles de continuer leur développement chez le cerveau hôte. Au cours des dix dernières années, de nombreuses études ont été réalisées selon cette approche. Les capacités d'interconnexions entre le transplant et l'hôte ont été particulièrement recherchées, dans le but, encore lointain, d'utiliser les greffes de neurones pour compenser certains déficits neurologiques (3). Dans l'état actuel des connaissances, nous ne pouvons pas penser que les transplantations de neurones puissent être utilisées, dans un futur proche, en neurochirurgie, mais elles deviennent un outil extrêmement puissant pour analyser divers aspects du développement du système nerveux central. C'est dans ce contexte que de telles transplantations sont réalisées au Laboratoire d'Histologie Normale et Pathologique du Système Nerveux à Suresnes (U.106 de l'INSERM).

En premier lieu, la question que nous nous sommes posée a été de savoir si au cours du développement, l'arrivée de fibres nerveuses au cervelet joue un rôle essentiel pour la différenciation de ce centre. Pour répondre à cette question, nous

avons transplanté l'ébauche cérébelleuse d'un foetus de rat dans un environnement cellulaire différent (au contact du cortex cérébral d'un rat adulte). L'analyse des greffons avec diverses méthodes neuroanatomiques, trois mois après transplantation, a permis de montrer que le cervelet peut se développer à partir de son ébauche d'une façon autonome en absence de toute afférence extrinsèque (4).

D'autre part, au cours des trois dernières années, nous avons mis au point une toute autre approche expérimentale permettant d'aborder d'autres questions, en l'occurrence la formation des voies nerveuses. Des translocations d'ébauches de centres nerveux entre le Poulet et la Caille ont été réalisées aux tous premiers stades du développement embryonnaire, bien avant la formation des fibres nerveuses. Nous voulions étudier sur les embryons chimères si des connexions nerveuses sont possibles entre ces deux espèces et, dans le cas affirmatif, si des centres nerveux déplacés sont capables d'attirer leurs afférences spécifiques, ce qui impliquerait une déviation de ces fibres de

leur trajet habituel. En pratique, la transplantation de l'ébauche du toit optique de Caille (région de l'encéphale recevant des projections directes de la rétine) à la place de la même ébauche chez le Poulet nous a permis de répondre à la première question. En effet, en combinant le marqueur biologique Caille/Poulet — pour la distinction entre le tissu greffé et celui de son hôte (voir article de Nicole Le Douarin) — avec des techniques neuroanatomiques, pour le tracage des voies nerveuses, nous avons montré que les fibres visuelles du Poulet sont capables d'identifier le toit optique greffé de Caille comme leur propre cible. La validité de cette approche démontrée, la translocation de l'ébauche du toit optique de Caille à différents niveaux du tube neural de Poulet a permis la formation de toits optiques surnuméraires entraînant dans certains cas la déviation des fibres visuelles (5). Les facteurs impliqués dans la formation des voies optiques, sont à l'étude actuellement.

Les transplantations de tissu nerveux doivent donc être considérées comme un outil de recherche de la neurobiologie. Toutefois, les travaux réalisés avec cette technique dans plusieurs laboratoires, dont le nôtre, apportent jour après jour des données importantes sur les capacités de survie des neurones greffés et sur les interrelations qu'ils établissent avec le cerveau hôte. Il est essentiel de comprendre que les progrès accomplis dans ce domaine sont indispensables si nous voulons utiliser un jour les greffes de neurones comme chirurgie « réparatrice ».

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) Gaze, R.M. 1970 — *The Formation of Nerve Connections* (Gaze R.M. ed. J Academic Press — Londres).
- (2) Nigrostrit, M.J. 1911 — *Notice sur les travaux scientifiques de M.J. Nigrostrit* — Paris.
- (3) Björklund, A & Stevns, U. 1979 « Reconstruction of brain circuitries by neural transplants ». *Trends in Neurosciences* 2 : 301-306.
- (4) Alvarez-Buylla, R.M. & Sotelo, C. 1982 : « Differentiation of Cerebellar Anlage Heterotopically Transplanted in Adult Rat Brain : A Light and Electron Microscopic Study ». *J. Comp. Neurol.* 212 : 247-267.
- (5) Alvarez-Buylla, R.M. & Sotelo, C. 1984 : « Heterotopic and Heterotopic Transplantations of Quail Tectal Primordia in Chick Embryo : Organization of the Retinotectal Projections in the Chimeric Embryo : Developmental Biol. n. (sous presse).

#### BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE PROPOSÉE PAR LE CINT

Le Centre de documentation scientifique et technique du CNRS propose de fournir aux lecteurs intéressés une bibliographie comportant les 100 références les plus récentes signalées dans la base de données PASCAL (voir bon de commande p. 46).

# Le développement du système nerveux : maturation du système visuel

Le système nerveux se développe-t-il de façon autonome ou dépend-il de stimulations externes ? Une étude sur le développement du système visuel chez la souris et chez le chaton fournit à cet égard de précieuses réponses.

Michel IMBERT

**L**e une des caractéristiques les plus remarquables du cerveau est l'extraordinaire précision de ses connexions internes. Les informations recueillies par les cellules réceptrices, mises en forme dans certains cas par des appareils sensoriels d'une très grande complexité, sont transmises par des systèmes de fibres sensorielles afférentes dans diverses régions du cerveau. Ces fibres se distribuent de façon ordonnée dans leurs structures cibles particulières, où elles réalisent des « cartes » qui représentent les récepteurs tels qu'ils sont disposés à la périphérie sensorielle (1). C'est ainsi par exemple que l'optique oculaire forme sur le fond de l'œil une représentation plane du champ de vision ; cette carte, analysée et codée par la rétine, est ensuite transférée dans les diverses zones visuelles du cerveau. Les fibres optiques issues d'un œil vont en effet se distribuer, notamment au niveau des tubercules quadrijumeaux antérieurs (colliculus supérieurs) et des corps genouillés latéraux, de façon rétinotopique, c'est-à-dire selon une disposition spatiale des terminaisons axoniques qui maintient, avec une grande précision, la position relative des corps cellulaires des cellules ganglionnaires, dont l'ensemble constitue la voie finale commune, l'unique « sortie », de la rétine. Si l'on peut observer des changements d'échelles, des grandis-

sements différents, par exemple pour la région centrale du champ de vision et pour la région périphérique, l'ordre topologique global de la structure origine est toutefois maintenu dans les structures cibles.

Ces dernières apparaissent comme des entités anatomiques généralement bien différenciées : amas plus ou moins denses de cellules nerveuses disposées régulièrement dans des noyaux ou dans des couches strictement délimitées. Ces entités sont à leur tour reliées entre elles par des connexions qui respectent l'arrangement spatial caractéristique de la structure de départ. Il convient en outre de remarquer que les liaisons entre les entités distinctes du système nerveux sont précises dans la mesure même où la structure intime de ces entités, c'est-à-dire les catégories morphologiques des neurones qui les composent, leur nombre moyen, leur forme générale, est elle-même parfaitement régulière. Enfin, les communications fonctionnelles entre cellules nerveuses individuelles, voisines ou éloignées, s'effectuent au niveau des contacts synaptiques dont, ici encore, le nombre, la forme et la disposition sont caractéristiques d'un neurone donné et des fibres qui le contactent.

## Les étapes du développement

Ces régularités, typiques d'un cerveau adulte examiné à tous les niveaux de complexité, sont le produit final de processus dynamiques qui opèrent pendant le développement embryonnaire et les premiers stades de la vie post-natale. De nombreuses questions se posent à qui veut comprendre la construction d'un cerveau adulte : qu'est-ce qui détermine la migration des neurones vers leur position finale définitive à

l'issue de leur dernière mitose ? Quels mécanismes gouvernent leur assemblage ordonné ? Comment est achevée la constance remarquable des proportions des différentes catégories de neurones et l'apparition de celles-ci ? Quels processus guident les prolongements cytoplasmiques des neurones en croissance vers des cibles précises et comment les terminaisons axoniques identifient-elles leurs partenaires appropriés une fois arrivées à destination ?

Si ces premières étapes du développement du système nerveux peuvent être influencées par des facteurs extrinsèques, elles obéissent cependant à des règles très rigides dans lesquelles le rôle des facteurs génétiques est primordial. Elles suivent également un calendrier très précis (2). Ce n'est qu'à certaines périodes de celui-ci, périodes dites sensibles ou critiques, qu'une perturbation extérieure peut entraîner des altérations graves, parfois définitives. On sait l'importance considérable qu'il convient d'accorder aux facteurs « nutritionnels » au cours du développement du cerveau. On sait également qu'une hypothyroïdie, induite dès les stades précoces de la vie, entraîne un ralentissement spectaculaire des processus de croissance des prolongements des neurones grâce auxquels un réseau de connexions peut se construire.

Le cerveau n'est pas seulement sensible aux influences du milieu dans lequel il se développe, dans sa seule phase de maturation embryonnaire et fœtale. À la naissance, et bien au-delà de celle-ci, sur des périodes pouvant s'étendre jusqu'à plusieurs années chez l'homme, les réseaux de connexions interneuroniques initiales ne sont pas stables : cette instabilité joue un rôle essentiel dans le processus normal de déve-

□ Michel Imbert, professeur à l'Université de Paris sud, est responsable du GRECO « Interactions sensorielles et motricité oculaire » (GRECO 17), codirecteur du laboratoire de physiologie cellulaire et des ensembles neuronaux (LA 89) - Université de Paris XI - Laboratoire de neurobiologie du développement, Bât. 440 - 91405 Orsay cedex.

loppement. Au début de ce siècle, W. Roux (3) a le premier formulé l'hypothèse selon laquelle le développement du système nerveux se ferait selon deux modes différents de différenciation, autonome et dépendant, dans deux périodes successives. Pendant la période initiale, les neurones, le tissu nerveux et les grandes divisions du cerveau se mettent en place en anticipant les fonctions qu'ils seront appelés à remplir. Ils évoluent donc de façon autonome par rapport au fonctionnement. Dans la période qui suit, essentiellement post-natale, les étapes finales de la différenciation impliquent non seulement le fonctionnement normal et intégré des diverses parties du système nerveux, mais surtout une activation cohérente par des stimulations extérieures. Ces deux périodes ne sont pas mutuellement exclusives. Il existerait, toujours selon W. Roux, une phase intermédiaire au cours de laquelle les deux classes de causes, endogènes et exogènes, coexisteraient. Cette idée est très féconde en ce qu'elle offre des méthodes expérimentales permettant de distinguer, jusqu'à un certain point, les facteurs génétiques de maturation des facteurs épigénétiques exogènes imposés par l'histoire individuelle de l'organisme. L'étude du développement du système visuel est à cet égard exemplaire.

#### Perturber le développement

Il est en effet relativement facile d'intervenir de façon contrôlée sur le type d'interaction qu'un animal immature peut entretenir avec son environnement visuel. La démarche générale consiste à perturber, de façon limitée et ponctuelle, le déroulement normal du développement. On peut pour cela intervenir chirurgicalement ou fonctionnellement. Chirurgicalement, en effectuant, par exemple, une énucléation ou une déafférentation qui prive une zone donnée du cerveau de ses afférences visuelles ou encore en utilisant la dissection « naturelle » que réalisent les mutations neurologiques qui portent sur le système visuel. Ces mutations éliminent certaines classes de neurones, certaines classes de contacts synaptiques. Elles peuvent également bouleverser la mise en place des neurones ou dérouter les fibres de leur trajet normal (4). Fonctionnellement, une méthode couramment utilisée consiste à priver, pen-

dant une période plus ou moins longue, un animal immature d'expérience visuelle, soit totalement, en l'élevant dès sa naissance dans l'obscurité complète ; soit de façon sélective, en ne lui permettant d'utiliser par exemple qu'un seul œil à la fois. En intervenant de la sorte, et en supposant que les règles qui gouvernent les réorganisations structurales et fonctionnelles consécutives à la perturbation sont identiques à celles qui président à la mise en place normale du système visuel au cours de son développement, on peut espérer avoir accès, jusqu'à un certain point, aux relations causales qui lient les divers moments du développement. Nous avons suivi cette démarche expérimentale d'un part chez la souris, d'autre part chez le chaton : chez la souris (5), pour étudier les premières étapes, essentiellement prénales, qui conduisent à l'établissement des connexions précises reliant les diverses entités du système visuel ; chez le chaton (6), pour étudier les étapes plus tardives, essentiellement post-natales, au cours desquelles voir devient indispensable pour que se développe le système visuel.

#### Le développement du système visuel chez la souris

En combinant techniques morphologiques et électrophysiologiques, nous avons étudié chez la souris le développement de la voie optique primaire, et ses modifications notamment en réponse à des énucléations pratiquées à des âges s'étendant entre le 13<sup>e</sup> jour embryonnaire et la fin de la première semaine post-natale, en réponse également à une mutation qui entraîne la disparition précoce, plus ou moins complète, des yeux (souris anophthalmiques de la souche ZRDCT). Les principaux résultats, qu'il serait peu raisonnable de vouloir résumer ici, démontrent cependant que la plupart des caractéristiques topographiques des relations entre les différentes structures visuelles sont conservées chez les souris dont le développement du système visuel est profondément altéré.

Chez la souris pigmentée « normale », la grande majorité des fibres optiques croisent au niveau du chiasma optique ; seulement 5 à 10 % vont innérer les centres visuels situés du même côté : colliculus supérieur et corps genouillé latéral dorsal. Une énucléation unilat-

rale provoquera donc une réduction massive des afférences optiques au niveau des centres visuels contralatéraux. Ces centres, privés de leurs afférences optiques, vont-ils être réoccupés par les fibres optiques ipsilatérales issues de l'œil restant ? L'absence d'un œil entraîne bien une augmentation importante du champ des terminaisons des fibres optiques de l'œil restant. Toutefois la densité des terminaisons est nettement plus forte dans les zones qui correspondent à l'innervation normale, c'est-à-dire non croisée. Les zones privées de leurs afférences rétinianes, à la suite de l'énucléation précoce, ne sont pas totalement réoccupées par les fibres optiques restantes. Celles-ci restent confinées dans leurs sites normaux de terminaison, ce qui montre l'existence de limites importantes à la réorganisation possible du système nerveux (5) (fig. 1).

Chez la souris anophthalmique, le développement de l'œil est altéré dès le 10<sup>e</sup> jour de la vie foetale ; les nerfs optiques, qui se développent à partir du 13<sup>e</sup> jour, sont absents, ainsi que le chiasma et le tractus optique : une souris anophthalmique (fig. 2) est donc une souris chez laquelle le système visuel « débute » au niveau des colliculus supérieurs et des corps genouillés latéraux qui, dans ce cas,

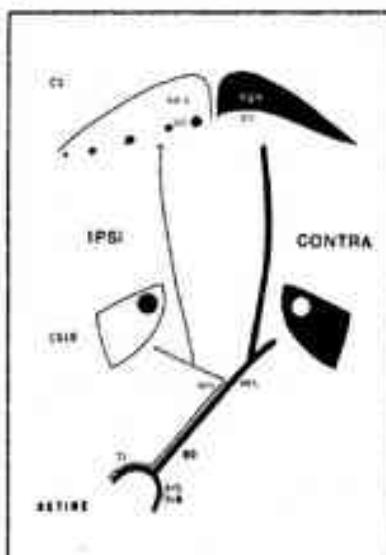


Fig. 1 — Les voies visuelles de la souris. Représentation schématique de l'organisation des voies visuelles primaires chez la souris normale pigmentée. Un seul œil, et ses projections vers le corps genouillé latéral dorsal (CGLD) et vers le colliculus supérieur (CS) sont représentés. 90 % des axones optiques, issus de la rétine supérieure et inférieure, se dirigent vers le CGLD et le CS contralatéral ; 10 % des axones optiques, issus de la rétine temporelle inférieure (TI), se dirigent du côté ipsilatéral. (Voir réf. 5).



Fig. 2 — La souris sans yeux. Souris anophthalmique. Elle ne fait pas exprès de fermer les paupières, celles-ci sont soudées et il n'y a pas d'œil derrière. (Voir réf. 5).

n'ont jamais été en contact avec des fibres optiques. Le corps genouillé latéral cependant est en relation avec le cortex visuel primaire, par des liaisons ordonnées selon un arrangement topographique qui ne diffère pas, sinon quantitativement, de l'arrangement normal, c'est-à-dire de celui observé chez des animaux contrôlés non porteurs de la mutation et dont le système visuel débute au niveau de la rétine (5). Ainsi l'ordre topologique qui caractérise la liaison entre le corps genouillé latéral et le cortex visuel primaire, qui rend compte chez l'animal normal de l'existence d'une « carte » rétinienne au niveau du cortex, est maintenue chez l'animal sans yeux. Cette « rétinotopie » sans rétine montre que l'ordre des connexions internes obéit à une logique propre, indépendante du fonctionnement des appareils sensoriels distaux : la carte que tracent les projections du corps genouillé sur le cortex « anticipe », au sens de W. Roux (3), celle que dessinent les fibres optiques dans le corps genouillé ; elle est donc autonome par rapport à une fonction importante du système visuel qu'elle rendra possible : localiser des objets et des événements dans l'espace.

#### *Le développement du système visuel chez le chaton*

Les recherches neurophysiologiques de ces deux dernières décennies, principalement sous l'impulsion de Hubel et Wiesel, ont montré que les neurones du cortex visuel du chat sont capables d'extraire de l'environnement visible des traits distinctifs simples, petits segments rectilignes, qui définissent

néanmoins objets et événements donnés à voir avec un minimum d'ambiguïté (7). Le développement de cette capacité d'analyser l'image visuelle par le cortex primaire s'étend, chez le chat, sur les premières semaines et les premiers mois de la vie post-natale. On peut espérer découvrir les facteurs, internes ou externes, qui déterminent ce développement en intervenant, notamment par des privations sensorielles, sur les conditions dans lesquelles il s'effectue. L'expérience visuelle est-elle indispensable à la mise en place des propriétés de codage des cellules du cortex visuel ?

Dans l'aire 17 proprement dite, les neurones sont activés lorsqu'on projette sur une région limitée de la rétine, région appelée « champ récepteur », des barres sombres ou des fentes lumineuses. Ces stimulus rectilignes, pour être pleinement efficaces, doivent être précisément orientés à l'intérieur du champ récepteur. Les orientations préférées varient de cellule à cellule, mais, globalement, toutes seront cependant également représentées dans le cortex visuel primaire.

Une autre propriété importante des neurones de l'aire 17 résulte du fait qu'ils sont situés « au premier point du trajet rétino-genouillé-cortical où les fibres transportant l'information issue des deux yeux convergent sur des cellules uniques » (7). De la sorte, les cellules du cortex visuel primaire sont influencées, dans leur grande majorité, par les deux yeux. Cependant, si les paramètres du stimulus efficace, notamment son orientation, sont identiques pour les deux rétines, les réponses évoquées par la stimulation de l'un ou l'autre œil peuvent être

quantitativement différentes : certains neurones sont dominés par un œil, d'autres par l'autre. Chez le chat adulte, élevé normalement, 85 % environ des neurones de l'aire 17 sont « binoculaires », 15 % seulement sont strictement « monoculars ». Il convient cependant de remarquer qu'il existe des variations locales dans cette répartition de dominance oculaire : la proportion de cellules dominées par un œil est plus importante dans la couche du cortex qui reçoit les terminaisons des fibres du corps genouillé latéral (la couche IV) ; elle semble également plus importante dans la zone corticale où est représentée la région centrale du champ de vision. Il faut garder présente à l'esprit cette remarque, car la principale méthode pour étudier le développement du cortex visuel fait l'hypothèse d'un milieu homogène : elle consiste à comparer les propriétés caractéristiques, comme la dominance oculaire et la sélectivité à l'orientation, dans des populations de neurones enregistrées chez des animaux de différents âges ou ayant eu des expériences sensorielles différentes. Des comparaisons illicites, dues à des biais d'échantillonnages de cette sorte, ont souvent été à l'origine de vives controverses : il faut être très prudent avant d'attribuer une signification causale à une manœuvre expérimentale qui provoque un changement dans la distribution statistique des propriétés des neurones visuels (fig. 3 et 4).

#### *Les privations visuelles*

Les expériences de privation sensorielle sont généralement conduites pour tenter de répondre à plusieurs types de questions connexes portant sur la compétence innée, l'assimilation du milieu, la relation structure-fonction (8).

#### *La compétence innée*

Les propriétés spécifiques des neurones du système visuel existent-elles avant toute expérience visuelle ? Cette question a d'abord été posée par des psychologues en termes de comportement bien avant que les méthodes de l'électrophysiologie permettent de la poser en termes de fonctionnement de neurones individuels. Un nouveau-né, sans expérience, est-il capable de localiser et de reconnaître des formes ? Souvent l'immaturité motrice ne permet pas l'expression d'un comportement visuel. L'expérimentateur retardé

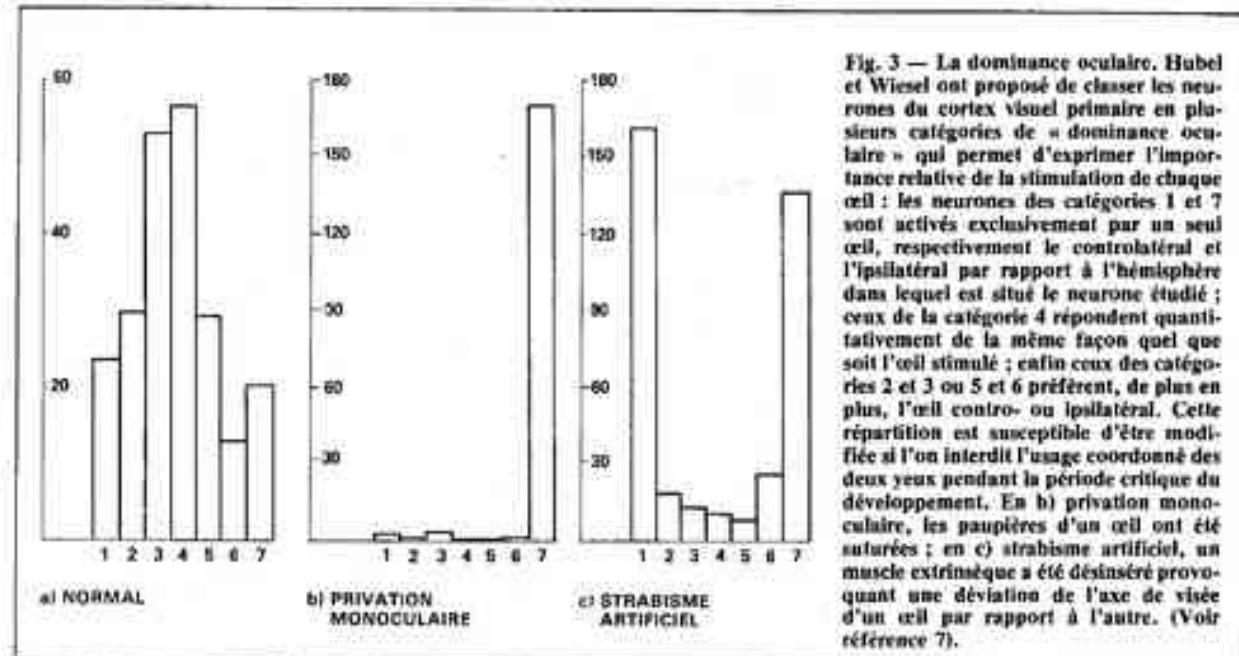


Fig. 3 — La dominance oculaire. Hubel et Wiesel ont proposé de classer les neurones du cortex visuel primaire en plusieurs catégories de « dominance oculaire » qui permet d'exprimer l'importance relative de la stimulation de chaque œil : les neurones des catégories 1 et 7 sont activés exclusivement par un seul œil, respectivement le contralatéral et l'ipsilatéral par rapport à l'hémisphère dans lequel est situé le neurone étudié ; ceux de la catégorie 4 répondent quantitativement de la même façon quel que soit l'œil stimulé ; enfin ceux des catégories 2 et 3 ou 5 et 6 préfèrent, de plus en plus, l'œil contralatéral ou ipsilatéral. Cette répartition est susceptible d'être modifiée si l'on interdit l'usage coordonné des deux yeux pendant la période critique du développement. En b) privation monoculaire, les paupières d'un œil ont été suturées ; en c) strabisme artificiel, un muscle extrinsèque a été désinséré provoquant une déviation de l'axe de visée d'un œil par rapport à l'autre. (Voir référence 7).

alors le moment du premier test, en privant totalement l'animal de vision jusqu'à ce qu'il atteigne un développement moteur suffisant pour manifester sans ambiguïté qu'il voit et reconnaît des formes. Les résultats de ces expériences sont bien difficiles à interpréter : si le comportement visuel est normal, c'est-à-dire comparable à celui d'un animal du même âge élevé normalement, on ne peut conclure à son « innéité », on ne peut dire qu'il était déjà là, dès la naissance et qu'il est demeuré inchangé pendant tout le temps de la privation ; si au contraire le comportement est perturbé, ou même totalement absent, lors de la première expérience visuelle, on ne peut malgré tout, de cette mauvaise performance, conclure à un déficit de compétence innée : la privation peut avoir seulement modifié ou supprimé la traduction dans un comportement des indices visuels correctement analysés mais incorrectement utilisés. L'exploration électrophysiologique a permis de lever, dans une large mesure, ces difficultés. Elle a permis de mettre en évidence l'existence d'une population relativement importante de neurones corticaux possédant les propriétés spécifiques qui caractérisent le fonctionnement cortical des animaux plus âgés qui ont pu exercer normalement leur vision. Cette population de neurones visuels spécifiques apparaît et se développe donc indépendamment de toute expérience visuelle. Ce n'est qu'à partir de trois semaines que le système visuel manifestera sa dépendance vis-à-vis de l'expérience visuelle : la sélectivité initiale disparaîtra progressivement si l'animal est maintenu dans l'obscurité totale ; elle se complétera et s'affinera s'il peut au contraire pratiquer sa vision.

#### L'assimilation du milieu

Existe-t-il dans l'environnement visuel du jeune animal des éléments « nourriciers » dont l'assimilation serait nécessaire au maintien et au développement de la compétence initiale ? Cette question est fréquemment abordée en pratiquant des privations visuelles, plus ou moins sévères, totales ou partielles, de durées variables. On établit ultérieurement le fonctionnement visuel, au niveau du comportement ou de la physiologie : on étudie sa détérioration ainsi que sa capacité de récupération. La restauration des fonctions est d'autant meilleures que la durée de la privation est plus courte. Il est de la sorte possible de fixer les limites de la période sensible ou critique à l'intérieur de laquelle la privation peut avoir un effet. Après un certain âge, environ trois à quatre mois chez le chat, le système visuel est fixé, insensible dans une très large mesure à la privation visuelle totale ou partielle. Un résultat paradoxal, qui a suscité de nombreuses recherches fructueuses, réside dans le fait que, dans la plupart des cas, la privation visuelle monoculaire a des effets délétériques plus graves que la privation binoculaire. Ce résultat indique que le déficit visuel résulte davantage

d'un déséquilibre dans l'utilisation coordonnée des deux yeux que de la réduction quantitative globale de stimulation visuelle.

#### La relation structure-fonction

Ne peut-on transposer dans le domaine fonctionnel la méthode des ablations qui permet d'éliminer les afférences visuelles d'une entité particulière ? Il est en effet possible de pratiquer une espèce de « chirurgie environnementale » en soustrayant du monde visuel accessible à un animal un ou plusieurs attributs définis, normalement présents, et spécifiquement codés par le système visuel. C'est ainsi que l'on peut « immobiliser » les images sur la rétine, en éclairant la scène visible par une lumière stroboscopique ou encore réduire à une orientation verticale, horizontale ou oblique, les contours rectilignes de l'espace extérieur, en élévant par exemple le chaton dans des cylindres tapissés de bandes d'une orientation unique. Il résulte de ces manipulations une atrophie fonctionnelle, la disparition de la détection du mouvement ou du clavage des orientations supprimées. Toutefois, ce qui est mis en évidence ici, c'est moins le rôle instructif de l'expérience sensorielle qui construit progressivement les interconnexions synaptiques complexes qui donnent aux neurones leurs propriétés tellement remarquables, que la nécessité de stabiliser celles-ci par le fonctionnement, faute de quoi elles dégénèrent. Au cours de la neurogénèse

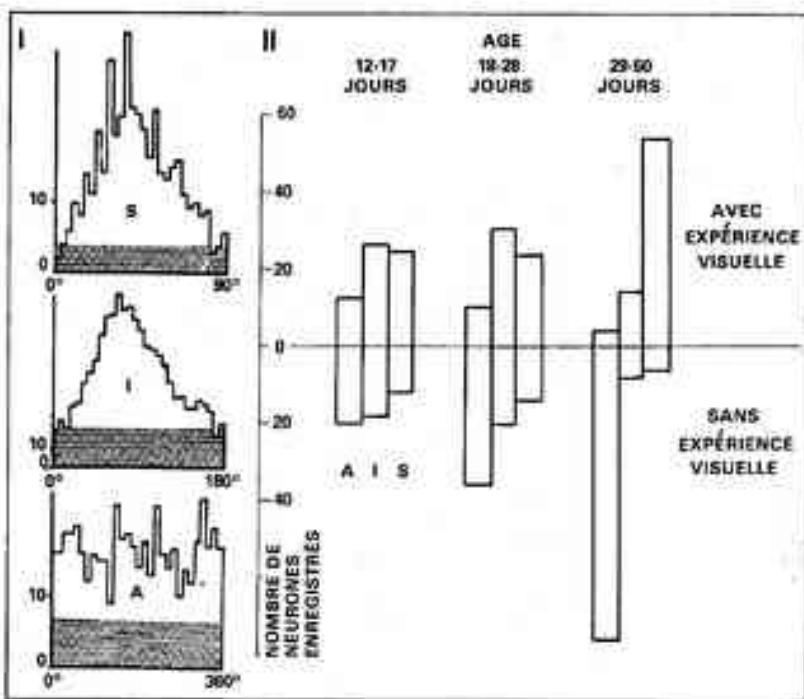


Fig. 4 — La sélectivité à l'orientation.

I. - En portant le nombre de potentiels d'action émis en fonction de l'orientation du bord contrasté utilisé comme stimulus, on trace la courbe d'accord du neurone étudié, courbe qui traduit son degré de sélectivité : celle-ci sera d'autant plus grande que la courbe sera plus étroite. Pour estimer cette sélectivité on peut prendre la valeur de l'angle à l'intérieur duquel le neurone répondra par un nombre significatif de potentiels d'action, par exemple supérieur à la moitié du nombre maximum. Cet angle est d'environ 45° pour le neurone S et de 90° pour le neurone I. Une cellule est dite aspécifique « A » si, quelle que soit l'orientation du stimulus sur 360°, elle émet un nombre de potentiels d'action significativement plus grand que le nombre émis spontanément, dont la valeur moyenne est indiquée par la bande grisée. (Voir ref. 6).

II. - Ces trois catégories de neurones « S » pour spécifiques, « I » pour immatures et « A » pour aspécifiques peuvent être enregistrées dès l'ouverture des paupières chez un chaton sans expérience visuelle. L'évolution de ces trois catégories est indiquée sur le schéma II. On peut voir que si le chaton est privé de toute expérience visuelle le nombre de cellules A devient majoritaire après 4 semaines, alors que s'il est élevé normalement ce sont les cellules S qui vont alors dominer. L'expérience visuelle est nécessaire pour que se développe la sélectivité à l'orientation, non pour qu'elle apparaisse. (Voir ref. 6).

nième des connexions, le programme génétique organise une croissance synaptique excédentaire ; des terminaisons présynaptiques occupent un nombre d'espaces synaptiques supérieur au nombre final de contacts suivant une enveloppe génétique dont les limites sont assez étendues. Lorsque le système commence à fonctionner, lors du premier exercice de la vision par exemple, l'activité du réseau provoque une sélection de certains contacts qui sont alors confirmés, pendant que d'autres disparaissent. S'il est vrai que l'ordre global des connexions n'est que l'expression phénotypique correcte du programme génétique, les connexions initiales sont cependant labiles ; c'est le fonctionnement lui-même qui en stabilise certaines au détriment de celles qui ne sont pas utilisées. Cette théorie de la stabilisation sélective, développée notamment par Changeux et Danchin (9)

est bien établie dans certains systèmes où le stade final est caractérisé par une mono-innervation : motoneurone — fibres musculaires ou fibres grimpantes — cellules de Purkinje du cervelet par exemple. Elle ne permet cependant pas d'éliminer définitivement d'autres possibilités dans des systèmes qui, comme les cellules du cortex visuel, restent multi-innervées à la fin de leur croissance. Les caractéristiques de mise en jeu des cellules du cortex visuel sont donc susceptibles d'être changées, si les modifications de l'environnement visuel interviennent pendant la phase de libilité, la période critique, des systèmes neuronaux au cours du développement.

**I**l faut beaucoup de temps, après la naissance, pour qu'un cerveau atteigne son plein épanouissement. Pendant cette période, très longue par rapport à la période pré-

natale, puisqu'elle dure au moins une dizaine d'années chez l'enfant, l'émergence de l'organisation du système nerveux adulte, remarquable par sa très grande complexité structurale, par la précision rigoureuse de ses connexions internes et par la spécificité fonctionnelle des éléments qui le composent, dépend non seulement des forces de croissance mais encore de l'interaction entre ces forces et les effets sur le cerveau lui-même des comportements et de l'apprentissage. Cela signifie que le cerveau n'est pas inexorablement forgé selon les règles immanentes du développement, oubliées des conditions externes. Au contraire, se manifeste pendant les premières années une remarquable plasticité, limitée cependant en extension et dans le temps, qui permet au système nerveux immature de remédier à certaines lésions et carences de l'environnement qui, chez l'adulte, produisent des déficits insurmontables.

#### BIBLIOGRAPHIE:

- 1) Baulier, J., « Les cartes du cerveau ». *La Recherche*, 1983, 148 : 1202-1214.
- 2) Imbert, M., « La neurobiologie de l'image in vivo ». 1983, 144 : 509-533.
- 3) Jacobson, M., *Developmental Neurobiology*. Plenum Press, New York & London, 2nd ed., 1978.
- 4) Riedl, W., « Die Entwicklungsgenetik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft ». In *Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsgenetik der Organismen*, ed. W. Riedl, pp. 1-105. Leipzig : Englemann, 1905.
- 5) Caviness, V.S., Jr., Rakic, P., « Mechanisms of cortical development : a view from mutations in mice ». *Annu. Rev. Neurosci.*, 2 : 297-326, 1973.
- 6) Godement, P., Sallée, P., Imbert, M., « Thalamic afferents to the visual cortex in congenitally anophthalmic mice ». *Neurosci. Letters*, 13 : 271-274, 1979.
- 7) Godement, P., Sallée, P., Imbert, M., « The ipsilateral optic pathway to the dorsal lateral genicul nucleus and superior colliculus in mice with prenatal or postnatal loss of an eye ». *J. Comp. Neurol.*, 190 : 611-626, 1989.
- 8) Buisseret, P., Imbert, M., « Visual cortical cells : their developmental properties in normal and dark reared kittens ». *J. Physiol.*, London, 255 : 531-535, 1976.
- 9) Frégnac, Y., Imbert, M., « Early development of visual cortical cells in normal and dark reared kittens. Relationship between orientation selectivity and ocular dominance ». *J. Physiol.*, London, 278 : 27-44, 1978.
- 10) Frégnac, Y., Trinquier, Y., Binsse, E., Buisseret, P., Gori-Bobo, E., & Imbert, M., « Effect of neonatal unilateral enucleation on the development of orientation selectivity in the primary visual cortex of normally and dark reared kittens ». *Eur. J. Brain Res.*, 42 : 453-466, 1981.
- 11) Hubel, D.H., Wiesel, T.N., « Receptive fields, binocular interactions and functional architecture in the cat's visual cortex ». *J. Physiol.*, London, 160 : 106-154, 1962.
- 12) Hubel, D.H., Wiesel, T.N., « Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial visual field ». *J. Neurophysiol.*, 28 : 1041-1059, 1965.
- 13) Wiesel, T.N., Hubel, D.H., « Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens ». *J. Neurophysiol.*, 28 : 1029-1040, 1965.
- 14) Frégnac, Y., Imbert, M., « Development of neuronal selectivity in primary visual cortex of the cat ». *Physiol. Rev.*, 64 : 325-434, 1984.
- 15) Changeux, J.-P., Danchin, A., « Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks ». *Nature*, 264 : 705-712, 1976.

# Éveil, Sommeil, Rêve

Notre cerveau subit l'alternance de trois états de vigilance principaux : l'éveil, le sommeil et le rêve. Si les fonctions du sommeil et de l'éveil sont connues, en revanche la fonction de ce troisième état du cerveau qu'est le rêve demeure l'une des énigmes les plus irritantes de la biologie.

Michel JOUVET

**L**'alternance activité-repos appartient au monde vivant végétal ou animal et nous semble ainsi naturelle. L'éveil est nécessaire à notre survie et s'accompagne des dépenses d'énergie demandées par la satisfaction des besoins immédiats de l'individu ou de l'espèce. Deux notions intuitives expliquent le sommeil : la première est écologique et rend compte d'un héritage génétique que nous tenons de nos ancêtres, les premiers vertébrés à sang chaud (Homéothermes). Comme ils étaient placés dans des conditions où la nourriture leur était insuffisante, l'évolution a d'abord « inventé » l'hibernation, puis la torpeur. Ainsi, la diminution de température centrale permettrait une économie d'énergie et une survie prolongée en l'absence de nourriture. Le sommeil serait l'héritier de ces mécanismes. La seconde notion est fondée sur le concept subjectif de fatigue : l'activité cérébrale ou musculaire entraîne la fatigue et nécessite donc une période de « repos » cérébral pendant lequel les cellules nerveuses pourraient devenir inactives. Activité-repos, éveil-sommeil apparaissent ainsi rentrer dans un cadre naturel logique. En fait, ce schéma est trop simple et ne tient pas compte de la réalité. Il faut admettre, d'une part, que notre cerveau (comme celui de tous les Homéothermes : des oiseaux à l'homme) subit l'alternance non de deux mais de trois états de vigilance prin-

paux : l'éveil, le sommeil et le rêve. D'autre part, nous savons que le sommeil n'est pas un repos du cerveau, *stricto sensu*, mais un phénomène actif puisque celui-ci consomme au moins autant de glucose et d'oxygène que pendant l'éveil.

## *L'éveil et ses degrés*

**L**'aventure de l'homme pourrait être celle de la conquête de l'éveil. La tendance naturelle de l'homme est, en effet, de s'endormir spontanément si aucune tâche physique ou intellectuelle ne lui est proposée. C'est pour conquérir un éveil plus durable et plus efficace que l'homme a découvert le thé, le café qui augmentent l'efficacité du système d'éveil. Ce système d'éveil est situé au niveau du tronc cérébral (dans la formation réticulaire du mésencéphale) : les cellules réticulaires reçoivent, par l'intermédiaire de collatérales des voies sensorielles, des informations du milieu extérieur. Ces informations peuvent venir converger sur un seul neurone. Elles perdent alors leur signe spécifique d'origine pour acquérir la propriété non spécifique de mettre en jeu le réseau de neurones qui va venir exciter le cortex cérébral et déclencher la réaction d'éveil qui se caractérise par une accélération du rythme de l'activité électrique du cortex cérébral. D'autres cellules réticulaires augmentent le tonus musculaire. Ainsi, les mécanismes de base de l'éveil sont effectués par ce système nécessaire, mais non suffisant, pour l'attention, l'apprentissage ou l'exécution d'un geste. En effet, si on enlève le cortex cérébral d'un animal, il conserve la possibilité d'être éveillé, mais ne peut apprendre. On admet actuellement que la formation réticulaire mésen-

céphalique accélère l'activité corticale par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine. Celle-ci est contrôlée au niveau réticulaire et cortical par un autre médiateur, la noradrénaline. La dopamine joue également un rôle dans la facilitation de l'initiation des mouvements au cours de l'éveil. L'expérience suivante illustre le rôle éveillant de ces deux neurotransmetteurs : on sait que les amphétamines provoquent un éveil intense et durable en augmentant la libération de la noradrénaline et de la dopamine. Si l'on empêche la synthèse de ces deux neurotransmetteurs (en inhibant une enzyme de leur chaîne de synthèse), l'injection secondaire d'amphétamine n'a alors plus aucune action éveillante. La caféine possède une action éveillante différente des amphétamines car elle peut agir directement sur le cortex cérébral. Aussi, son action éveillante se double-t-elle d'une action psychotique bien connue.

Récemment, un système de neurones histaminergiques a été découvert dans l'hypothalamus ventrolatéral. Il semble également jouer un rôle important dans l'éveil (ce qui explique que des drogues anti-antihistaminiques aient un pouvoir « anti-éveil » bien connu).

Acétylcholine, catécholamines, sérotomines (voir plus loin), histamine ne sont pas les seuls « médiateurs » de l'éveil. Il faut leur ajouter certains peptides comme le TRH ou le MIF dont les mécanismes intimes d'action sont encore inconnus. En fait, l'éveil est tellement important pour la survie de l'espèce qu'il est fort probable que de nombreux systèmes, plus ou moins redondants, ont été acquis successivement. Ils entrent en jeu pour assurer les mécanismes complémentaires survenant au cours de l'éveil : faim, soif, acti-

□ Michel Jouvet, professeur à l'université de Lyon 1, est directeur du laboratoire de neurobiologie des états du sommeil (LA 162), Université de Lyon 1 - Laboratoire de médecine expérimentale, 8 Av. Rockefeller - 69373 Lyon cedex 2.

vité sexuelle, apprentissage, mémoire, etc.

S'il est possible d'augmenter la qualité de l'éveil par des drogues, il est plus difficile d'en augmenter la durée sans se heurter à des phénomènes d'accoutumance (nécessité de doses plus grandes), d'assuétude (dépendance du sujet vis-à-vis de la drogue) ou de toxicité (de fortes doses d'amphétamines provoquent un tableau de psychose aiguë). Enfin, tout éveil prolongé est suivi d'une augmentation secondaire du sommeil, car c'est pendant l'éveil que nous produisons les facteurs responsables du sommeil.

### *Le sommeil*

**D**iminution réversible naturelle et périodique de la perceptivité du milieu extérieur avec conservation d'une réactivité et conservation des fonctions végétatives. Cette vieille définition reste valable car elle permet de distinguer le sommeil du coma : un bruit violent réveille un dormeur mais pas un comateux. Depuis vingt ans, grâce à la polygraphie, la neurochimie et la polarographie, des progrès considérables ont été accomplis dans la connaissance du sommeil. Nous savons ainsi que le sommeil n'est pas un processus homogène, mais qu'il s'agit de la juxtaposition périodique de deux états : le sommeil proprement dit et le sommeil paradoxal (qui correspond au rêve et que nous étudierons plus loin).

Chez l'homme, les différents stades du sommeil, selon la « profondeur », c'est-à-dire l'intensité d'un stimulus capable de réveiller un dormeur, s'enchaînent dans le temps, depuis le stade I ou sommeil léger de l'endormissement, jusqu'aux stades II, III et IV caractérisés par le ralen-

tissement de la fréquence de l'activité électrique cérébrale d'où le terme de « sommeil lent ». Le sommeil s'accompagne de concomitants végétatifs ; par exemple, la tension artérielle et le rythme cardiaque diminuent ainsi que la température centrale ; la respiration également qui peut s'accompagner de ronflements. Les modifications respiratoires du sommeil sont parfois dramatiques chez le nourrisson puisque les commandes végétatives des centres respiratoires peuvent alors se dérégler (mort subite du nourrisson). On sait également que les stades III et IV du sommeil commandent la sécrétion d'hormones de croissance. Ce phénomène est important chez l'enfant puisqu'on a pu mettre sur le compte d'un mauvais sommeil dû à des conditions socio-économiques mauvaises (bruit, promiscuité) certains retards de croissance qui céderont si l'enfant peut dormir correctement.

Le sommeil n'est pas la conséquence d'un repos passif du système d'éveil mais il est provoqué par l'intervention d'un mécanisme actif. L'activité des neurones corticaux ne s'arrête pas au cours du sommeil mais subit des modifications particulières (synchronisation) que l'on a pu interpréter comme la mise en marche de circuits empêchant l'intégration des signaux du monde extérieur. Les mécanismes de l'endormissement et du sommeil ne sont sans doute pas univoques. On s'endort au cours d'une conférence ennuyeuse, après un bon repas ou si l'on reste trop longtemps éveillé. Deux théories complémentaires expliquent actuellement de nombreux faits, mais pas tous. Selon la première, qui remonte à Piéron, il y aurait accumulation dans le liquide céphalo-rachidien, au cours de l'éveil, de substances hypnogènes (appelées au début

hypnotoxines). On pense actuellement qu'il pourrait s'agir de peptides d'origine hypothalamique qui pourraient inhiber les neurones du système d'éveil (l'injection du liquide céphalo-rachidien d'un animal donneur, privé de sommeil, dans le système ventriculaire d'un animal receveur peut augmenter la profondeur et la durée de son sommeil). Un neuromédiateur libéré au cours de l'éveil, la sérotonine, synthétisée par des cellules situées sur la ligne médiane du tronc cérébral (le système du Raphé) serait responsable du sommeil. La destruction des cellules qui synthétisent la sérotonine au niveau du système du Raphé entraîne, en effet, une insomnie de très longue durée (plusieurs jours). D'autre part, le blocage de la synthèse de la sérotonine entraîne aussi une insomnie qui peut être réversible en sommeil physiologique si l'on injecte le précurseur immédiat de la sérotonine. Il est possible que la sérotonine agisse comme une véritable hormone cérébrale. En pénétrant dans certains neurones, elle déclencherait la synthèse de peptide hypnogène. L'action endormante du précurseur de la sérotonine peut, en effet, être supprimée par blocage de la synthèse des protéines. L'incertitude concernant les mécanismes du sommeil empêche la réalisation de véritables drogues hypnogènes physiologiques. Alors que l'homme a su trouver dans la nature des produits augmentant l'éveil, il n'a pas encore trouvé de molécules hypnogènes naturelles. Les opiacés et leurs dérivés ne sont pas de véritables hypnotiques. Les barbituriques entraînent le sommeil en déprimant l'activité du système d'éveil, mais leur excès entraîne une narcose ou un coma. Les benzodiazépines sont moins dangereuses, mais ont l'inconvénient de diminuer le rêve.

**L**a dualité des états du sommeil avait été déjà devinée par les mystiques Hindous qui opposaient au sommeil sans rêve (Prajna), l'éveil intérieur du rêve (Tajasa). Cependant, l'activité onirique ne fait son entrée en physiologie comme troisième état du cerveau il y a une vingtaine d'années seulement. Comme le montre l'enregistrement polygraphique du sommeil (hypnogramme), 4 à 5 périodes de sommeil paradoxal, d'une durée de 15 à 20 minutes (soit environ 100 minutes, soit 20 % de la durée totale du sommeil), surviennent chaque nuit. Elles sont caractérisées par une accélération du tracé cortical (qui redevient similaire au stade I de l'endormissement). En fait, il ne s'agit pas du retour du stade I de sommeil léger, car le sommeil paradoxal est aussi « profond » que les stades III et IV. D'autre part, une constellation de signes périphériques vient affirmer qu'il s'agit d'un autre état : apparition de mouvements oculaires rapides, qui contrastent avec l'atonie musculaire totale (ce qui explique l'absence de réflexes tendineux à ce moment, ou la chute brusque de la tête d'un individu qui dort assis). La respiration devient irrégulière, la tension artérielle subit des variations brusques (qui peuvent expliquer les accidents vasculaires, ramolissements ou infarctus survenant au cours du sommeil). Il existe enfin une érection, manifestation végétative dont le contenu sexuel est peu probable puisqu'on l'observe aussi bien chez le nouveau-né que chez le vieillard. Réveillé au cours d'une période de mouvements oculaires, le dormeur racontera en détail des souvenirs de rêve, alors que réveillé à d'autres moments du sommeil, ces souvenirs sont soit absents, soit plus estompés et surtout ont perdu le caractère fantastique de l'imagerie onirique.

La découverte de ce troisième état du cerveau qu'est le rêve ou sommeil paradoxal chez l'homme et les mammifères a plongé les neurophysiologues dans un grand étonnement. L'alternance veille-sommeil peut s'expliquer naturellement, mais pourquoi un troisième état qui semble traduire un besoin ? En effet, si l'on supprime le rêve (en réveillant un dormeur au début du sommeil paradoxal), celui-ci tend à revenir de plus en plus souvent. Il existe aussi,

après cessation des privations pharmacologiques de rêve (par exemple avec les hypnotiques ou les inhibiteurs des monoamines-oxydases) une augmentation considérable du sommeil paradoxal qui peut alors survenir directement au cours de l'éveil. Ce qui se traduit par la narcolepsie (ou maladie de Gélineau) avec effondrement cataleptique (perte subite du tonus musculaire et brève période d'activité onirique).

L'exploration du sommeil paradoxal (ce nouveau continent du cerveau) est loin d'être terminée, mais la moisson de résultats obtenus depuis vingt ans peut être résumée ainsi : il semble que le sommeil paradoxal apparaisse au cours de l'évolution avec l'acquisition de l'homéothermie (c'est-à-dire avec les oiseaux et les mammifères). Il n'a pas été possible, en effet, de déceler le sommeil paradoxal chez les poissons, les amphibiens ou les reptiles, qui sont des Poikilothermes. Le sommeil paradoxal est donc une « acquisition phylogénétique » relativement récente. En revanche, c'est un phénomène ontogénétique précoce. L'étude des embryons d'oiseaux *in ovo*, des fœtus *in utero* semble bien montrer que le sommeil paradoxal constitue la majeure partie, sinon la totalité du sommeil au cours de la maturation du système nerveux. Il existe ensuite, après le sevrage, des différences considérables entre les différentes espèces qui peuvent être expliquées en partie par des considérations éco-éthologiques. Le sommeil paradoxal dépend étroitement du sommeil profond qui le précède.

Le facteur « sécurité » joue alors un grand rôle (l'insécurité entretenant les mécanismes de l'éveil et empêchant le sommeil) ainsi que les conditions de vie. L'herbivore doit passer beaucoup de temps éveillé pour absorber une nourriture peu énergétique, ce qui n'est pas le cas des carnivores. Ainsi, la durée quotidienne du sommeil paradoxal, qui n'est que de 10 à 15 minutes chez la vache, atteint 180 à 200 minutes chez le chat domestique.

#### Mécanismes du sommeil paradoxal

**B**ien que lié étroitement au sommeil lent, le sommeil paradoxal dépend de structures nerveuses différentes. Très schématiquement, on peut admettre que le sommeil paradoxal met en jeu deux systèmes différents dont le point de

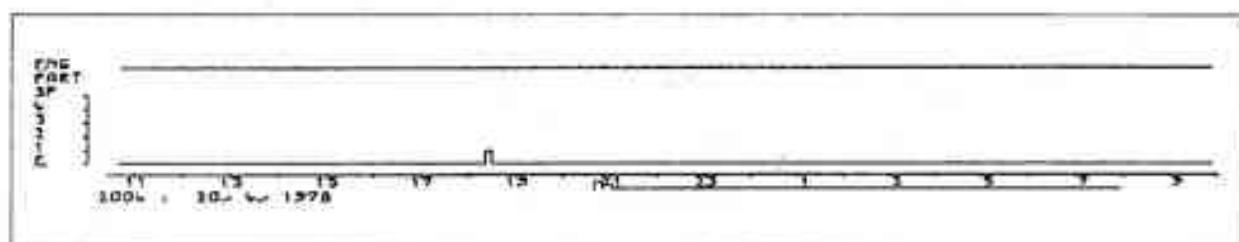
départ se situe dans la formation réticulée du pont (au-dessous du mésencéphale). Le premier système peut être comparé à un « générateur » endogène qui met en jeu les mouvements oculaires et vient exciter la grande majorité des neurones cérébraux, que ce soit des aires sensorielles ou motrices. Cependant, mis à part les mouvements oculaires, la mise en jeu des systèmes moteurs cérébraux n'entraîne pas de mouvements globaux des membres ou du corps, car il existe un deuxième système responsable de l'atonie qui vient bloquer l'excitation de la voie finale motrice commune au niveau de la moelle ; c'est pourquoi le somnambulisme ne correspond pas à l'activité onirique mais traduit un éveil incomplet au cours du sommeil lent. La destruction chez le chat du système responsable de l'atonie a permis de dévoiler l'apparition de « comportements oniriques » stéréotypés de jeu, de chasse, d'attaque et de rage contre d'imaginaires partenaires au cours du sommeil paradoxal.

Les mécanismes biochimiques du rêve sont complexes, car l'apparition du rêve est inhibée à la fois par le système d'éveil et certains systèmes mis en jeu au cours du sommeil. On pense actuellement que des facteurs situés dans les systèmes hypothalamo-hypophysaires joueraient un rôle décisif dans le déclenchement du sommeil paradoxal. L'action de ce (ou ces) facteur(s) et la levée de l'inhibition due aux neurones à sérotonine viennent libérer les « mécanismes exécutifs » du rêve au sein desquels l'acétylcholine joue un rôle primordial. Toutes ces étapes complexes rendent le rêve très susceptible à de nombreuses drogues qui sont capables de le supprimer, alors qu'on ne connaît pas (chez l'homme) de drogues capables de le provoquer bien qu'on puisse le faire chez le chat par injection intracérébrale de drogues agissant sur l'acétylcholine, ou par injection intraventriculaire des facteurs hypothalamiques.

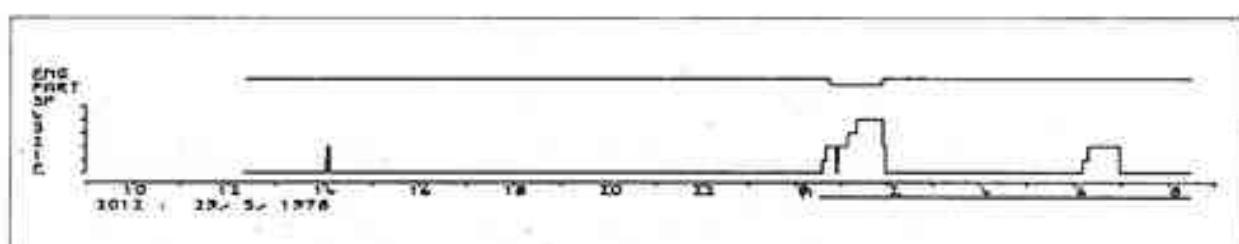
#### Horloge biologique et cycle éveil-sommeil-rêve

**L**e cycle éveil-sommeil, chez la plupart des espèces, est sous la dépendance du rythme nyctheméral (le jour et la nuit). Ce rythme agit comme synchroniseur ou donneur de temps (Zeitgeber) sur une horloge biologique interne située dans l'hypothalamus, au niveau des

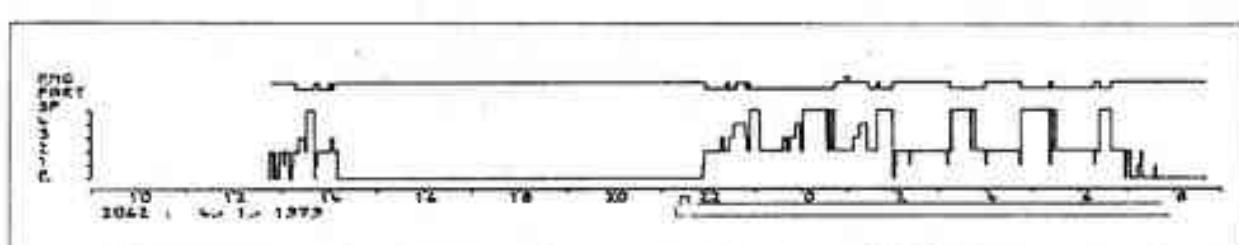
Les hypnogrammes se pratiquent habituellement pendant une durée de 24 h. Ils permettent de repérer les troubles majeurs du cycle éveil-sommeil-rêve chez certains sujets. Ordonnées : en haut : état de l'électromyogramme (EMG) et stades du sommeil (I-2-3-4 et SP) E = éveil. Abscisses : temps réel en heures. L = arrêt de la lumière.



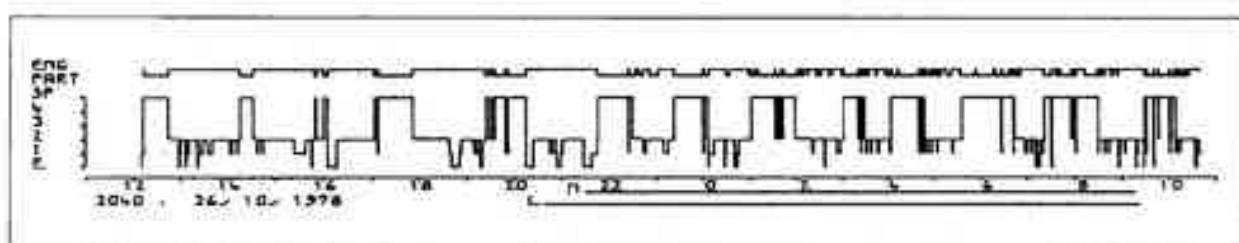
Insomnie totale due à une maladie de Morvan — Cette insomnie (appelée également agrypnie) a persisté pendant 2 mois.



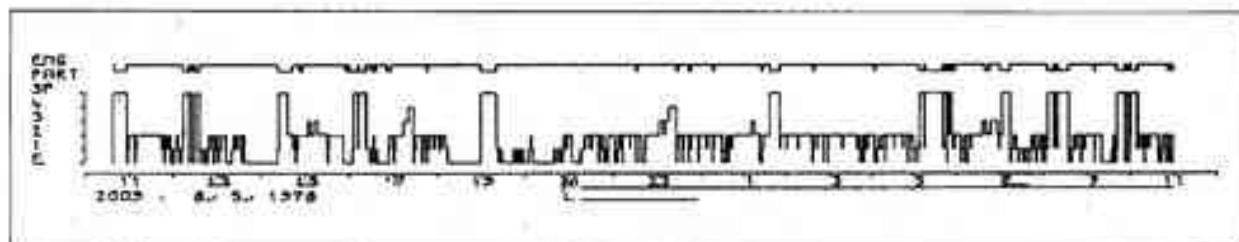
Insomnie grave — Un seul cycle incomplet de sommeil entre minuit et 2 h et quelques minutes de sommeil léger vers la fin de la nuit. Il n'y a pas de sommeil paradoxal (Maladie dégénérative du tronc cérébral).



Sommeil normal — Le sommeil à l'heure de la sieste (13 h-14 h) n'est pas pathologique dans les conditions d'enregistrement.



Hypersomnie considérable en SP — Le sommeil occupe la durée entière de l'enregistrement de 12 h à 10 h. Remarquer l'apparition périodique du sommeil paradoxal dont la quantité totale dépasse 300 mn (au lieu de 100 mn). Il s'agit d'un « rebond » de SP après arrêt d'un traitement de longue durée par les inhibiteurs des monoamines oxydases (qui suppriment le SP).



Narcolepsie (Maladie de Gélineau) — Les épisodes de SP surviennent directement au cours de l'éveil. Ils sont invincibles et peuvent être responsables d'accidents du travail ou de la circulation. La nuit de sommeil n'est pas normale (absence de stades III et IV). Des recherches récentes chez l'animal ont permis de mettre au point des drogues de plus en plus efficaces permettant de contrôler les accès cataleptiques de la maladie de Gélineau.



L'iguane (*Iguana Iguana*) est bien sûr éveillé, peut dormir, mais il n'a pas encore été possible de déceler chez ce reptile des périodes de sommeil paradoxal, malgré des enregistrements prolongés pendant plusieurs mois.

noyaux suprachiasmatiques qui reçoivent l'information lumineuse par des voies venant de la rétine. Cette horloge biologique interne, en l'absence de synchroniseur externe (par exemple un séjour prolongé dans un abri ou une grotte) fonctionne « en libre cours » avec un petit retard ou une avance sur le rythme de 24 h, donc à peu près 24 h (circadiennes), d'où le terme de rythme circadien. Or, cette horloge interne tient sous sa dépendance de nombreuses autres horloges qui contrôlent la synthèse d'enzymes et d'hormones, la température centrale et indirectement le rythme d'éveil et de sommeil. Cela n'a pas eu d'importance autrefois, mais la civilisation industrielle avec le travail posté (rythme des  $3 \times 8$ ), les horaires irréguliers (les routiers), et surtout l'apparition des Jets et des voyages intercontinentaux, ont placé le cerveau humain dans des conditions que l'évolution n'avait pas prévues. Ainsi, un voyageur quittant Lyon pour Los Angeles conserve le rythme circadien endogène de son horloge interne, alors qu'il reçoit les informations jour-nuit décalées de 8 ou 9 heures. Il en résulte une inadéquation (désynchronisation) entre son besoin de sommeil ou d'éveil et le temps légal (d'où réveil au milieu de la nuit et endormissement le jour). Cette désynchronisation entre l'horloge circadienne endogène et le temps réel peut entraîner, surtout si elle est répétée souvent, des dérèglements du cycle éveil-sommeil (endorrissement invincible) et parfois des

troubles psychiatriques (dépression). Si le rythme circadien commande l'alternance veille-sommeil, c'est un rythme ultradien de l'ordre de 90 minutes qui règle la périodicité du sommeil paradoxal. Chez l'homme, il est possible que ce rythme ultradien soit l'expression d'un rythme fondamental (Basic Rest Activity "BRAC"). Ce rythme serait alors prédominant chez le nouveau-né, mais serait ensuite masqué au cours de l'éveil chez l'adulte. Il réapparaîtrait alors au cours de la narcolepsie dont les accès diurnes ont souvent une périodicité de 90 minutes. On conçoit ainsi combien apparaît important, en ergonomie et en clinique, de surveiller les possibles asynchronies entraînées par les horaires alternants ou les répétitions de voyages intercontinentaux.

#### *Les fonctions des états de vigilance*

**S**i les fonctions de l'éveil sont la condition nécessaire de la survie de l'individu et de l'espèce, les fonctions du sommeil et surtout du rêve demeurent l'une des énigmes les plus irritantes de la neurobiologie. Il est possible que le sommeil soit l'aboutissement actuel des mécanismes de conservation de l'énergie, mais les retentissements hormonaux du sommeil lent font supposer que des processus de synthèse protéique peuvent également survenir et jouer sans doute un rôle à la fois au niveau

du système nerveux central (phénomènes de mémoire à long terme) et de l'organisation (anisme par déficit de sommeil). Cependant, l'existence de sujets en très bonne santé n'ayant dormi que 3 à 4 h par nuit pendant des décennies permet de supposer que deux cycles de sommeil (180 minutes) pourraient être suffisants et qu'il existe un quota nécessaire et un quota de luxe dans notre sommeil.

L'autre fonction du sommeil est de préparer et d'ouvrir les portes du rêve : mais les fonctions supposées de l'activité onirique sont aussi nombreuses que les chercheurs qui l'étudient. Il est difficile de supprimer sélectivement le rêve sans provoquer des effets non spécifiques dus au « stress » de la méthode instrumentale ou dus à la multiplicité d'action des diverses drogues qui suppriment le sommeil paradoxal. D'autre part, on sait maintenant que la plupart des méthodes instrumentales ou pharmacologiques supprimant le sommeil paradoxal provoquent une augmentation du ou des « facteurs onirogènes ». Les troubles observés ne sont donc pas dus à la suppression du rêve mais au contraire à l'augmentation de ces facteurs. Certains résultats sont en faveur du rôle du sommeil paradoxal sur la mémoire chez le rat, mais cela n'a pas été vérifié chez l'homme. Selon une autre hypothèse, le rêve correspondrait à une programmation périodique génétique du cerveau qui serait responsable de l'entretien de l'héritage psychologique qui constitue la partie héritable de la typologie d'un individu. Au cours de l'éveil, une grande partie des circuits nerveux de notre cerveau est influencée par l'environnement et l'apprentissage du fait de la plasticité cérébrale. Afin de conserver le programme établi au cours de la maturation cérébrale, et qui rend chaque individu différent des autres, malgré un environnement identique, on a supposé que le générateur qui entre en jeu au cours du rêve viendrait modifier périodiquement certains circuits selon une programmation où les facteurs génétiques joueraient un rôle important. En ce sens, le rêve serait le retour à la nature (un éveil génétique) qui s'opposerait, chez l'homme, à l'éveil lié à l'environnement épigénétique culturel.

Ainsi, le cycle éveil-sommeil-rêve nous fait peut-être, chaque jour, repartir sans que nous le devions l'aventure de l'évolution de notre cerveau.

# Les processus préparatoires à l'activité motrice

L'acte moteur présente deux propriétés fondamentales :

il est le résultat d'une planification élaborée, mais est l'objet d'une régulation permanente afin de rester conforme à la demande de l'environnement. Les recherches menées par les psychologues expérimentalistes et les neurobiologistes s'efforcent d'élucider cette apparente contradiction.

Jean REQUIN

Les recherches consacrées à l'étude de l'activité motrice des êtres vivants dans le domaine des sciences cognitives et dans celui des neurosciences convergent pour faire de la mise en mouvement de tout ou partie du corps, moyen grâce auquel un organisme intervient pour modifier l'environnement à son profit, la conséquence biomécanique ultime d'une activité menée de longue date par le système nerveux. Parfois accompagnée de concomitants observables dans le comportement, cette activité resterait le plus souvent dépourvue d'expression objective si l'on ne disposait pas des méthodes d'analyse inférentielle mises au point par les psychologues expérimentalistes et des moyens d'investigation directe du fonctionnement neuronal développés par les neurobiologistes.

Menés d'abord indépendamment puis, depuis quelques années, en conjonction de plus en plus étroite, les travaux consacrés dans les deux disciplines aux processus psychophysioliques qui sous-tendent l'activité motrice s'efforcent notamment d'élucider l'apparente contradiction entre deux propriétés fondamentales qu'offre simultanément l'acte moteur. Le plus élémentaire des mouvements se présente, d'abord, comme une structure biomécanique d'une extrême sophistication : que l'on songe à la configuration spatio-temporelle des forces que

doit réaliser un ensemble de muscles pour mobiliser de manière appropriée tel ou tel ensemble de pièces squelettiques articulées. La nécessaire complexité du système de contrôle neuromusculaire qui en détermine les paramètres impose l'idée que l'exécution motrice, loin de relever de l'improvisation, est le résultat d'une construction élaborée. Conçue à travers une série d'opérations, menées par le système nerveux central, qui permettent de définir un cahier des charges détaillé, de préciser le contenu de la planification qui en découle, de traduire ce plan en un ensemble structuré d'ordres adressés aux exécutants musculaires, de contrôler, enfin, le travail de ceux-ci, le mouvement apparaît d'abord comme le résultat strictement déterminé d'une fonction d'organisation pointilleuse, donc contraignante.

Une telle conception s'oppose immédiatement à la remarquable adaptabilité dont témoigne, en second lieu, l'activité motrice. Celle-ci, en dépit de la variabilité du contexte dans lequel elle peut être élaborée et de l'instabilité des conditions dans lesquelles elle est souvent réalisée, en un mot de l'imprévisibilité relative de l'environnement sur lequel elle prétend agir, reste capable d'atteindre ses objectifs en réformant les moyens initialement prévus pour son exécution et en corrigeant leur mise en œuvre. Il s'agit, en effet, d'éviter les risques que les opérations de planification et d'exécution du mouvement — dont l'existence, le rôle et les modalités d'intervention témoignent des contraintes fonctionnelles et des constantes de temps propres à une organisation hiérarchisée de structures nerveuses plus ou moins spécialisées — conduisent à entreprendre une action inadéquate. L'intervention puissante de mécanismes de régulation, capables

à tout moment de faire en sorte que le produit issu du travail d'élaboration motrice soit et demeure aussi conforme que possible à la demande de l'environnement, s'impose donc comme une absolue nécessité.

Avant même que l'auto-régulation sensorielle, issue de la réalisation du mouvement lui-même, contribue aux corrections ultimes apportées à l'action en cours d'accomplissement, un ensemble d'ajustements préparatoires va intervenir pour modifier, affiner, adapter non seulement les opérations les plus précoces de l'organisation motrice, définition des objectifs et programmation des moyens, mais encore l'état fonctionnel des exécutants périphériques avant qu'ils ne reçoivent et n'appliquent les instructions d'exécution. Les conditions d'intervention de ces processus de préparation, l'extension de leurs effets et les mécanismes neurophysiologiques qui les soutiennent constituent autant de perspectives d'études dont l'enjeu est décisif si l'on veut comprendre comment les exigences d'une planification précise du mouvement et les nécessités d'une grande plasticité dans sa réalisation restent compatibles et s'intègrent pour produire une action adaptée.

## Chronométrie des processus de traitement : l'approche de la psychologie cognitive

Pour l'essentiel, les données acquises sur les processus préparatoires à l'activité sensori-motrice avec les méthodes de la psychologie cognitive sont étroitement tributaires de l'exploitation d'un paradigme extrêmement fécond, celui du temps de réaction (TR). Il repose sur les inférences que permet la mesure du temps mini-

□ Jean Requin est directeur de recherche au CNRS, département de psychobiologie expérimentale - Institut de neurophysiologie et psychophysiologie, 81 Chemin Joseph Aiguier, BP 71, 13277 Marseille Cedex 09.

ment nécessaire pour déclencher une activité motrice en réponse à une stimulation sensorielle, l'une à l'autre associées selon une règle définie par des instructions préalables chez le sujet humain, et par un entraînement prolongé chez l'animal. Si l'on admet que le TR constitue une mesure de la durée des opérations de traitement effectuées par le système nerveux depuis la présentation du stimulus jusqu'à l'initiation du mouvement de réponse, l'observation de ses variations systématiques, dans des conditions expérimentales adéquates, autorise des inférences sur l'existence et la durée de chacune de ces opérations de traitement. On peut constater, par exemple, que le TR s'allonge quand on passe d'une tâche où la nature de la réponse est connue d'avance (effectuer ce mouvement quand apparaît le stimulus) à une tâche où l'on doit choisir parmi plusieurs possibilités de réponses selon la nature du stimulus délivré (par exemple, effectuer un mouvement de la main gauche ou de la main droite, selon que le stimulus est vert ou rouge). On peut montrer, plus généralement, que le TR croît selon une loi logarithmique en fonction du nombre des éventualités de réponses. De ce type de résultats on peut inférer l'existence d'une opération de décision, qui conduit à la sélection de la réponse correcte selon le stimulus présenté, opération dont on peut estimer la durée tout en en précisant les mécanismes intimes.

De nombreux raffinements ont été progressivement apportés à ce paradigme, parmi lesquels la méthode dite des facteurs additifs (10). Elle repose, schématiquement, sur le modèle suivant : si deux facteurs expérimentaux (par exemple, le nombre des éventualités de réponses, et la complexité biomécanique des mouvements de réponses) sont supposés modifier chacun la durée d'une opération de traitement différente, l'effet sur le TR de l'intervention d'un de ces facteurs ne doit pas être affecté par l'intervention de l'autre facteur : l'un et l'autre vont donc s'additionner quand les deux facteurs seront conjointement mis en œuvre ; inversément, si on suppose que la durée d'une opération de traitement est affectée par la manipulation de l'un et l'autre facteurs expérimentaux, les effets de ceux-ci sur le TR doivent être mutuellement dépendants, c'est-à-dire interagir, quand ils interviennent simultanément. De cette logique, qui donne lieu à une formulation mathémati-

que, on peut donc dériver au plan expérimental une stratégie de recouvrement qui consiste à tirer de l'observation des effets conjoints (additifs ou interactifs) de plusieurs facteurs expérimentaux des inférences sur la structure temporelle des opérations de traitement, et sur le site et les mécanismes d'intervention des facteurs qui en modulent la durée et/ou l'efficacité.

S'il est hors de question d'inventorier ici les résultats progressivement collectés dans cette perspective d'une analyse chronométrique de l'activité sensorimotrice (7, 8), on peut néanmoins en résumer les grandes lignes de la façon suivante : pour s'en tenir aux seuls processus moteurs, trois opérations de traitement peuvent être identifiées, successivement menées par le système nerveux dès lors que le stimulus a été perçu.

a) Il s'agit, en premier lieu, de sélectionner la réponse correcte dans le registre des réponses possibles dont l'extension, nécessairement limitée, impose que celles-ci soient représentées et stockées en termes d'« objectifs » de l'action, c'est-à-dire sous une forme encore insuffisamment détaillée pour être directement utilisable par les exécutants neuromusculaires.

b) La spécification des paramètres du mouvement constitue la seconde opération, dite de programmation : il s'agit d'organiser une séquence concrète de contractions musculaires permettant de réaliser la réponse (quels muscles, quels niveaux de mise en jeu, quel ordonnancement temporel ?). Un exemple simple permet de saisir la différence entre la sélection d'une réponse et la programmation d'un mouvement : le passage au rouge d'un feu de signalisation est associé pour l'automobiliste comme pour le cycliste à un objectif univoque, celui d'immobiliser le véhicule, mais qui sera réalisé dans le premier cas en appuyant sur une pédale, et dans le second en serrant une poignée, mouvements qui supposent des programmes moteurs différents.

c) Enfin, la mise en jeu des circuits nerveux de commande de la musculature constitue évidemment une troisième opération dite d'exécution, responsable de la biomécanique du mouvement.

Une deuxième conclusion importante de cet ensemble de travaux est que chacune des étapes de l'organisation motrice est la cible d'ajustements préparatoires relativement spécifiques, susceptibles de modifier

profondément les processus qui s'y déroulent. Les données présentées dans la figure 1, collectées au cours d'une expérimentation chez le singe, illustrent la méthode suivie pour mettre en évidence et étudier les modulations préparatoires de l'activité motrice. Les animaux sont entraînés à manipuler une poignée prolongée par un index qu'ils doivent déplacer le plus rapidement possible dans le plan horizontal, à partir d'une position d'origine, afin d'en faire coïncider l'extrémité avec une cible, aussitôt que celle-ci s'illuminé comme signal impératif (fig. 1 A). Le dispositif comprend quatre cibles disposées de telle façon que cette tâche de pointage implique des mouvements de la main gauche, soit de flexion quand la cible illuminée est située à droite de la position d'origine, soit d'extension quand elle est située à gauche. Par ailleurs, le mouvement sera de faible amplitude si la cible est proche de la position d'origine, ou de grande amplitude si elle en est éloignée. On mesure d'une part le TR, c'est-à-dire le temps séparant l'illumination de la cible du moment où l'index quitte sa position centrale d'origine, et, d'autre part, la durée du déplacement de l'index jusqu'à la cible, ou temps de mouvement (TM). Un aspect crucial de la procédure est que l'on présente à l'animal, une seconde avant l'illumination de la cible, une information préalable sur la position de celle-ci, et donc sur les caractéristiques du mouvement imminent. On utilise, à cette fin, un ensemble parallèle de voyants lumineux correspondant terme à terme à l'ensemble des cibles (fig. 1 A). La règle de succession du signal préparatoire (rangée supérieure) et du signal impératif (rangée inférieure) est que l'éventualité de réponse effectivement exigée par ce dernier est toujours comprise dans l'ensemble des éventualités signalées par le premier. Toutefois la quantité et l'objet de l'information préalablement délivrée sont variables : selon que l'on allume les quatre voyants lumineux préparatoires ou deux, ou un seulement, le singe sera dans l'incertitude totale, ou partielle, ou nulle (certitude) quant à la nature du mouvement à effectuer ; d'autre part, on devine l'intérêt qu'il y a à contraster les divers cas où sont délivrés deux signaux préparatoires (fig. 1 B) : une configuration binaire peut, en effet, être informative quant au seul paramètre de direction du mouvement (illumination des deux voyants

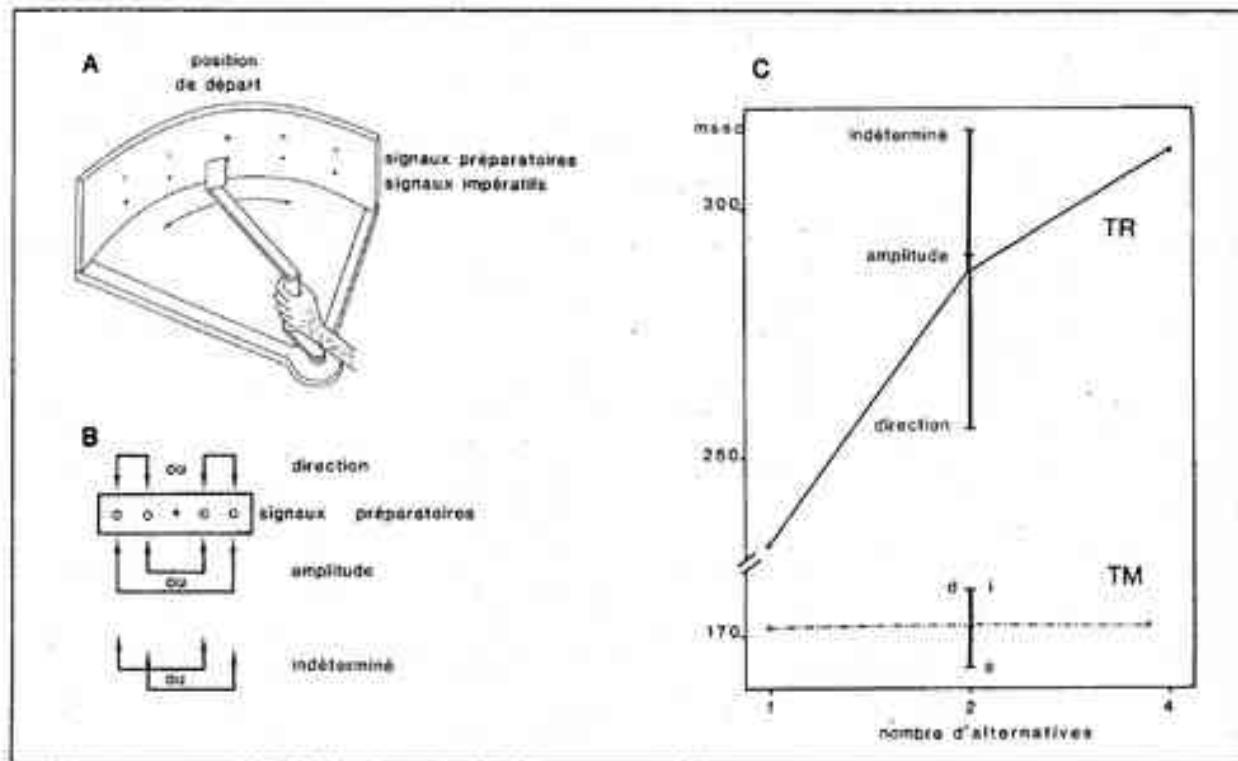


Fig. 1 — Analyse chronométrique chez le singe des ajustements préparatoires à la programmation d'un mouvement de pointage visuo-manuel. En A sont schématisés le manipulandum et le dispositif de présentation des signaux préparatoires et impératifs, ces derniers constituant les cibles que l'animal doit atteindre avec le levier. En B sont indiquées les configurations des couples de signaux préparatoires permettant de fournir une information partielle sur les paramètres spatiaux du mouvement. Les temps de réaction (TR) et les temps de mouvement (TM) moyens observés en fonction du nombre d'alternatives motrices proposées au choix de l'animal et du paramètre spatial sur lequel porte l'information préalablement délivrée à l'animal sont présentés en C.

de gauche, ou de droite), ou quand un seul paramètre d'amplitude (illumination des deux voyants proches ou distants du centre), ou enfin n'apporter aucune information paramétrique (illumination de couples de voyants asymétriques).

Les résultats d'une telle manipulation expérimentale (fig. 1 C) montrent, en premier lieu, que celle-ci affecte le TR mais pas, ou peu, le TM, autrement dit intervient bien sur les étapes d'élaboration et non d'exécution du mouvement. Ils indiquent, en second lieu, que le TR dépend du nombre d'alternatives motrices, lié au nombre de voyants utilisés comme signal préparatoire.

Lorsque ce nombre est maintenu constant (en l'occurrence 2), le TR dépend aussi de l'information dont dispose l'animal sur les paramètres du mouvement : en référence à la situation d'indétermination, la connaissance préalable de la direction permet un gain de temps plus important que la connaissance préalable de l'amplitude. L'examen d'une telle configuration de résultats avec les méthodes d'inférence que nous avons évoquées amène d'une part à

conclure que les processus préparatoires mis en jeu en manipulant le nombre d'alternatives motrices — en d'autres termes la probabilité qu'un même mouvement soit exécuté — et ceux mis en jeu en manipulant les informations sur les paramètres spatiaux du mouvement, interviennent sur deux étapes distinctes de l'organisation motrice, respectivement la sélection de la réponse correcte et la programmation du mouvement. Une deuxième conclusion concerne plus précisément l'organisation de cette seconde étape au cours de laquelle les caractéristiques biomécaniques du mouvement sont spécifiées : elle apparaît constituée d'une série d'opérations séparables, chacune prenant en charge un paramètre du mouvement, exécutées dans un ordre non strict, puisqu'un gain est observé quel que soit le paramètre sur lequel une information préalable est fournie, et dont le coût est différencié, se révélant plus important pour le traitement de la direction que pour celui de l'amplitude du mouvement. On notera qu'en dehors de son intérêt propre ce type d'analyse, en confirmant chez le singe des don-

nées habituellement recueillies chez l'homme (1), offre ainsi un modèle animal susceptible d'être soumis à une vérification expérimentale armée des moyens d'investigation neurobiologiques.

#### Les mécanismes neurophysiologiques : l'approche des neurosciences cognitives

Il est évidemment impossible de résumer en quelques lignes les connaissances acquises sur l'organisation anatomo-fonctionnelle des structures nerveuses qui participent à l'élaboration et au contrôle

- (1) Sternberg S., 1969. The discovery of processing stages : extensions of Donders's method. in W. G. Kour (ed) : *Attention and Performance II*. Amsterdam : North-Holland Publ. Co.
- (2) Requin, J., 1980. La préparation à l'activité motrice : vers une convergence des problématiques psychologique et neurobiologique. in : J. Requin (ed) : *Anticipation et comportement*. Paris : Editions du C.N.R.S.
- (3) Requin, J., 1980. Toward a psychobiology of preparation for action in G. Stelmach and J. Requin (eds) : *Topics in motor behavior*. Amsterdam : North-Holland Publishing Co.
- (4) Bonnet, M., Stelmach, G. E., Requin, J., 1982. Specification of direction and extent in motor programming. *Bull. Psychonom. Soc.*, 19, 31-34.

du mouvement, résultat d'un laborieux décryptage de circuits et de connexions récurrentes multiples. On retiendra cependant que les neurobiologistes, dès lors qu'ils ont disposé de moyens d'investigation de l'activité nerveuse utilisables chez des organismes éveillés et actifs, ont pu dégager un principe de systématisation fonctionnelle des ensembles neuronaux impliqués dans la motricité : le message moteur prendrait origine dans les régions corticales associatives, frontales et pariétales, où serait élaboré le projet d'action ; les circuits connectant le cervelet au cortex cérébral moteur seraient ensuite mobilisés, prenant en charge la sélection des formules cinétiques constitutives du programme moteur ; le terminal corticospinal, responsable de l'exécution du mouvement, serait enfin sollicité (5, 7, 8). On observera que ce schéma descriptif présente un isomorphisme évident avec les modèles proposés dans le domaine de la psychologie cognitive, sur les plans tant structural — trois étapes successives —, que fonctionnel, en dépit de formulations parfois différentes. Si un tel constat constitue une première condition nécessaire pour définir une perspective de recherches s'appuyant sur une combinaison cohérente et non arbitraire des concepts issus des neurosciences et des sciences cognitives, il reste cependant insuffisant : une deuxième condition est, en effet, que l'on dispose de méthodes d'investigation précises, et donc invasives, de l'activité nerveuse applicables à des organismes suffisamment évolués, comme le singe, pour manifester des comportements mettant en jeu des opérations cognitives analogues à celles inférées de l'analyse des comportements humains.

Il faut noter, en effet, que les processus nerveux centraux responsables des étapes précoce de l'élaboration du mouvement n'ont été longtemps accessibles qu'indirectement et très partiellement, soit qu'ils présentent quelques concomitants à un niveau très périphérique, sous la forme de subtiles modifications de l'activité musculaire, décelables avec les techniques électromyographiques, soit qu'on puisse en capter les effets bioélectriques, filtrés à travers le crâne, grâce aux techniques électroencéphalographiques. Sans sous-estimer l'intérêt des données qui montrent des modifications d'activité de larges populations neuronales avant même l'exécution du mouve-

ment, parfois modulables par des manipulations expérimentales adéquates, la difficulté de relier précisément ces phénomènes aux mécanismes physiologiques qui leur donnent naissance limite l'interprétation des relations observées avec les variables comportementales. Certes, les techniques d'analyse de l'activité neuronale impliquant un accès au cerveau, au moyen de microélectrodes chirurgicalement implantées par exemple, sont pratiquement inexploitables chez l'homme. Il faut cependant souligner qu'il reste possible d'utiliser chez l'homme des méthodes d'exploration indirecte de l'activité nerveuse mettant à profit les montages réflexes qui connectent à différents niveaux du névrasme les afférences sensorielles et les efférences motrices.

Ces méthodes réflexologiques reposent sur l'analyse de l'amplitude des modifications provoquées dans l'activité électrique d'un muscle lorsque celui-ci est brusquement étiré ; cette manœuvre, en excitant les récepteurs sensoriels proprioceptifs, déclenche en effet l'émission d'un message qui, par divers circuits nerveux, conduit finalement à une activation des structures motrices spinales contrôlant la contraction musculaire. Le fait que cette activation se manifeste par plusieurs composants successifs dans l'électromyogramme indique que des circuits plus ou moins longs, introduisant donc des délais de transmission différents, ont été mis en jeu (fig. 2 A et B) : schématiquement, le composant le plus précoce (M1) constitue la réponse la plus directe, après une seule synapse, des motoneurones spinaux au message proprioceptif ; un deuxième composant (M2) résulte de la mise en jeu d'un bouclage de voies supraspinales impliquant les structures corticales sensorimotrices ; enfin, le composant le plus tardif (M3) sollicite un circuit dans lequel sont compris non seulement les structures corticales mais encore d'autres ensembles neuronaux participant au contrôle de la motricité, comme le cervelet (2). Les variations d'amplitude de ces trois composants se présentent donc comme des indicateurs relativement spécifiques des modifications fonctionnelles intervenant à divers niveaux de l'organisation nerveuse responsable de l'élaboration du mouvement, les structures spinales, corticales et cérébelleuses.

Les données expérimentales présentées dans la figure 2 C, illustrent comment une telle méthode d'inves-

tigation peut être exploitée pour analyser les mécanismes neurophysiologiques par lesquels s'expriment les processus préparatoires qui conduisent à faciliter les opérations de spécification des paramètres spatiaux du mouvement. Soumis à une épreuve de pointage visuo-manuel, analogue à celle qui a été décrite plus haut, les sujets, humains cette fois, devaient exécuter le plus rapidement possible, à partir d'une position centrale d'origine, un mouvement de la main droite dans le plan horizontal, soit en extension quand un signal impératif était présenté à droite du plan sagittal, soit en flexion quand il était présenté à gauche. Une seconde auparavant, un signal préparatoire permettait soit d'informer le sujet de la direction du mouvement qu'il devait exécuter, soit de le laisser dans l'incertitude. Au cours de l'intervalle temporel séparant les signaux préparatoires et impératifs, les variations de l'activité électromyographique des muscles fléchisseurs du poignet provoquées par un étirement bref de ces muscles, étaient enregistrées. L'amplitude moyenne des trois composants M1, M2 et M3 pouvait être ainsi analysée en fonction de l'information préalablement fournie au sujet, en d'autres termes, du rôle que les muscles testés étaient présumés jouer ultérieurement dans l'exécution du mouvement, agoniste s'il s'agissait d'une flexion, antagoniste s'il s'agissait d'une extension, indéterminé si le sujet ignorait la direction du mouvement de réponse. En référence à cette situation d'incertitude, on notera (fig. 2 C) que la manipulation de l'incertitude sur la direction du mouvement affecte préférentiellement les composants tardifs M2 et surtout M3, dont l'amplitude croît quand le muscle sera appelé à être contracté et décroît quand il sera appelé à être relâché (2).

Une série d'expériences menées dans le même esprit a permis de montrer que les composants de la réponse électromyographique à l'étirement musculaire sont différenciellement affectés selon les paramètres du mouvement sur lesquels porte l'information donnée préalablement au sujet. Ainsi M1 apparaît-il plus révélateur des processus préparatoires facilitant la spécification de l'amplitude du mouvement, M2 plus sensible à ceux qui réduisent le temps nécessaire à la sélection du membre qui sera mobilisé et M3, comme nous venons de le voir, un témoin privilégié d'une spécification pré-

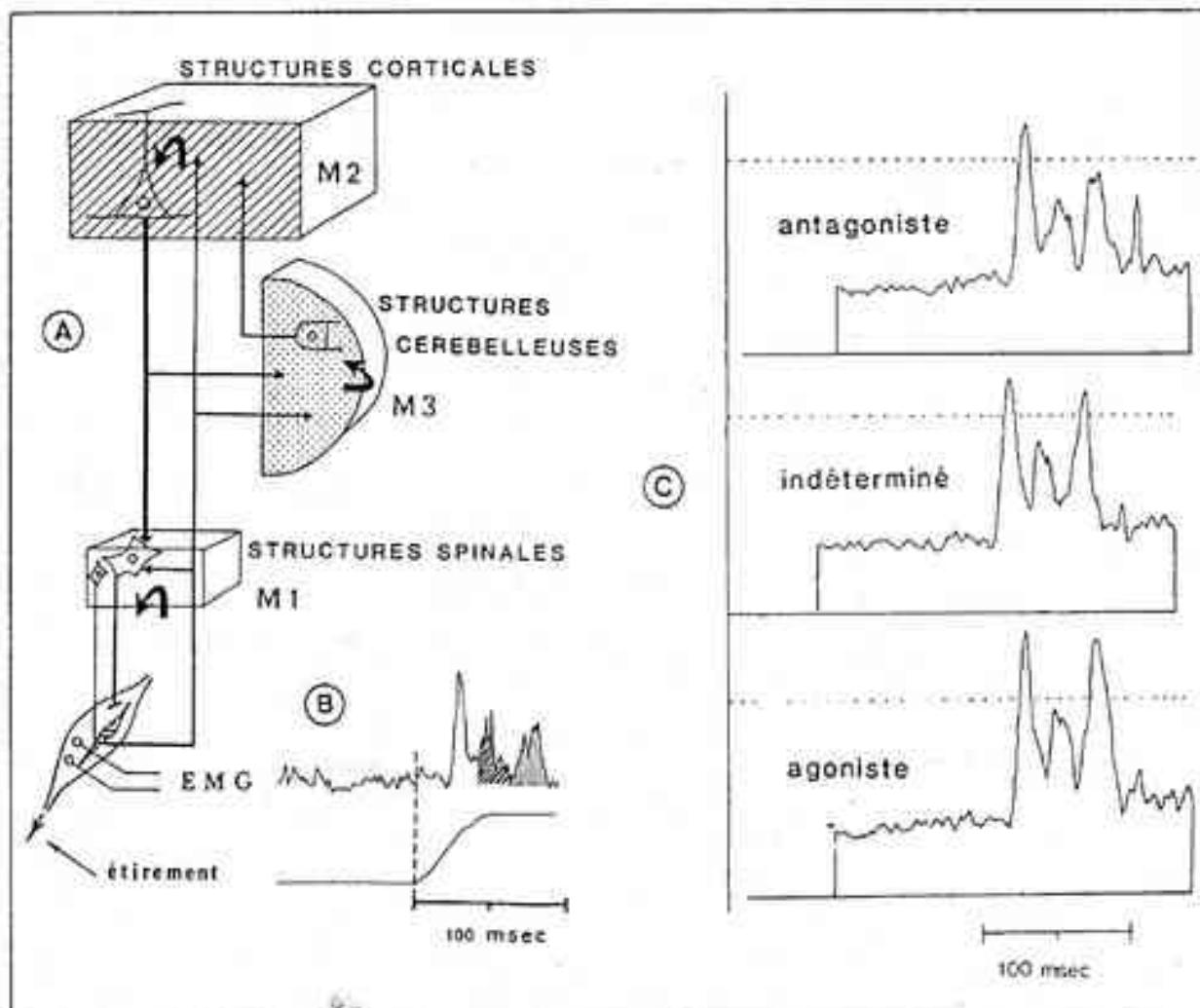


Fig. 2 — Analyse réflexologique chez l'homme des ajustements préparatoires à la spécification des paramètres spatiaux du mouvement. Les structures et les circuits nerveux responsables des différents composants de la réponse électromyographique à l'étirement bref d'un muscle sont schématisés en A. La morphologie de cette réponse électromyographique après sommation des effets de plusieurs étirements est présentée en B. Les modifications de l'amplitude de ces trois composants enregistrés dans les fléchisseurs du poignet selon que ces muscles vont être appelés à jouer un rôle agoniste, antagoniste ou indéterminé dans un mouvement de pointage visuo-manuel, peuvent être examinées en C.

cocce de la direction du mouvement. S'il est certainement prématûre de proposer un modèle général qui ferait de trois ensembles de structures, hiérarchiquement organisées depuis le néocervelet jusqu'aux mononeurones spinaux en passant par les aires corticales motrices, les points d'application d'ajustements préparatoires très spécifiques, ces résultats confirment qu'il y a correspondance entre les opérations abstraites inférées de l'expérimentation menée avec les méthodes de la psychologie cognitive et les mécanismes neurophysiologiques que la méthodologie réflexologique permet d'atteindre et d'explorer chez l'homme. Celle-ci reste bien entendu indirecte et tributaire de nos connaissances encore fragmentaires sur

l'organisation anatomofonctionnelle des circuits nerveux impliqués ; elle n'a ni la séduction ni les potentialités évidentes des techniques d'enregistrement de l'activité d'un seul neurone, mises au point depuis quelques années chez des animaux éveillés, libres de leurs mouvements et entraînés à réaliser des épreuves sensorimotrices complexes. Les données que ces techniques ont apportées montrent, en particulier, que les populations neuronales formant la plupart des structures qui participent à l'élaboration et à la réalisation du mouvement présentent des changements de leur activité organisés en patterns complexes qui précèdent largement la mise en jeu de la mécanique musculaire et dépendent de l'information fournie à l'animal sur

la tâche qu'il devra accomplir (3, 7, 8). Elles ouvrent ainsi la voie à une étude des processus préparatoires à l'acte moteur reposant sur une analyse des mécanismes neurophysiologiques intimes qui interviennent aux cours d'activités comportementales mettant en jeu des processus cognitifs relativement sophistiqués.

(3) Faibisoff, J., 1982. Agraphia and the neurophysiology of motor control, *Phil. Trans. R. Soc. London*, B 296, 111-134.

(4) Bonnet, M., 1983. Anticipatory changes of long latency stretch responses during preparation for directional hand movements, *Brain Research*, 280, 53-62.

(5) Evans, E.V., 1984. Brain mechanisms for preparatory set, in S. Kornblum and J. Requin (eds) *Preparatory states and Processes*. Hillsdale (N.J.) Lawrence Erlbaum Ass.

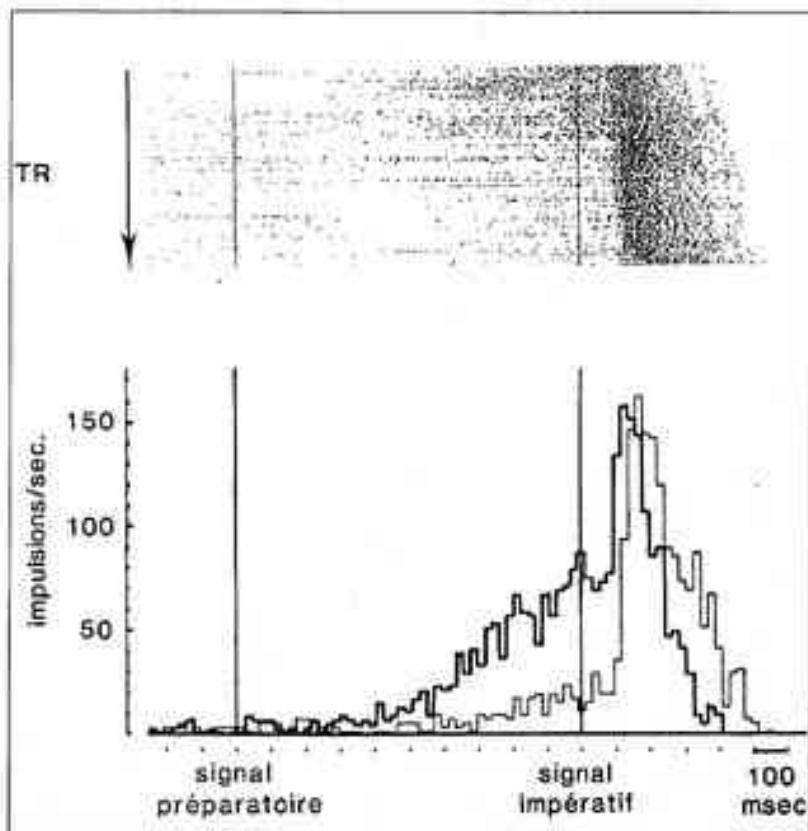


Fig. 3. — Analyse des modifications préparatoires au mouvement dans l'activité neuronale du cortex moteur chez le singe. Le dispositif expérimental se présente ainsi : à l'animal, dont la tête est maintenue fixée sous le système de contrôle des micro-électrodes d'enregistrement par la prothèse d'accès permanente aux structures corticales, on présentera le panneau de travail supporté par la porte du bâti : il comporte des leviers, des cibles lumineuses et le système de délivrance de la récompense alimentaire. Le graphique présente l'activité d'un neurone du cortex moteur (en haut de la figure), pour tous les essais d'une session expérimentale (chaque ligne représente un essai, chaque point une impulsion nerveuse), pour 2 sous-ensembles d'essais (en bas de la figure) correspondant aux temps de réaction courts (en traits épais) et longs (en traits fins) sous forme d'histogrammes de fréquence d'impulsions.

La figure 3 présente un exemple d'investigation menée avec ces principes. Les singes étaient entraînés à appuyer avec les deux mains sur deux leviers. Un signal préparatoire sonore était ensuite présenté, annonçant à l'animal qu'il devrait, une seconde plus tard, effectuer le plus rapidement possible un mouvement de pointage soit vers une cible située à droite avec la main droite, soit vers une cible à gauche avec la main gauche, dès que la cible s'illuminerait. D'une série d'essais à l'autre les probabilités que le mouvement soit respectivement effectué avec les mains droite et gauche étaient systématiquement variées, passant, dans un ordre aléatoire, de 0 à .25, .50, .75 et 1.00 pour une main, avec les probabilités complémentaires de 1.00, .75, .50, .25 et 0 pour l'autre main. Dans de telles conditions on observe classiquement que le TR pour une éven-

tualité de réponse est d'autant plus court que la probabilité de cette éventualité de réponse est plus forte.

Les graphiques de la figure 3 montrent, pour une session expérimentale comportant ces différentes séries d'essais, l'activité d'un neurone du cortex moteur gauche, identifié comme contrôlant le biceps droit, muscle impliqué dans le mouvement de pointage sur la cible droite. En haut de la figure, cette activité est présentée pour tous les essais réalisés par la main droite, ordonnés de haut en bas en fonction des TR croissants, chaque ligne correspondant à un essai et chaque point à une impulsion nerveuse : la fréquence d'activité de ce neurone commence à augmenter environ 400 msec après le signal préparatoire jusqu'à environ 100 msec après le signal impératif, au moment où commence la brutale croissance d'activité contemporaine

de l'exécution motrice proprement dite. On notera, de plus, que cette mise en activité préparatoire est d'autant plus importante que les TR est plus court ; cette relation est illustrée dans la partie inférieure de la figure où l'activité moyenne du neurone est présentée sous la forme de deux histogrammes, l'un correspondant aux essais pour lesquels le TR étaient les plus courts, observés quand la probabilité d'effectuer le mouvement était la plus forte, l'autre aux essais pour lesquels les TR étaient les plus longs, observés quand cette probabilité était faible. Une comparaison des deux histogrammes montre que la présence d'une activité préparatoire importante ne se solde pas par un délai plus bref dans le début de l'activité neuronale associée au mouvement mais par l'atteinte plus précoce d'une fréquence d'activité maximum, conséquence à la fois d'un niveau d'activité initial plus élevé et d'un changement plus rapide dans le régime d'activité du neurone (4, 9).

Ainsi, l'initiation rapide d'un mouvement quand la probabilité qu'il soit exécuté est plus forte — une relation dont l'interprétation fait essentiellement appel à des opérations cognitives de traitement portant sur les représentations internes, progressivement construites, des fréquences d'apparition des événements — s'expliquerait-elle par un processus de préparation s'exprimant, notamment au niveau des régions motrices du cortex, par une mise en activité neuronale précoce modifiant la réactivité de ces mêmes populations de neurones à l'ordre d'exécution du mouvement. Sans doute une telle formulation est-elle prémature sur la seule base des résultats présentés ici ; elle constitue cependant, en visant à associer, dans une description univoque, deux niveaux d'analyse d'un même phénomène, le type d'objectif que peuvent légitimement prétendre atteindre dans ce domaine les neurosciences cognitives (6, 7).

(4) Léon, J.C., Requin, J., Villon, N., 1983. Autopreparatory neuronal activity in the monkey precentral cortex during reaction time foreperiod : preliminary results. *Experimental Brain Research*, suppl. 7 120-129.

(5) Posner, M.I., 1982. Cognitive neuroscience : the science of the synthesis. In J. Mehler, S. Walker and A. Garrett (eds), *Perspectives on mental representations*. Hillsdale (N.J.) : Lawrence Erlbaum Ass.

(6) Requin, J., Léon, J.C., Bresset, M., 1984. Some experimental evidence for a theocog model of motor preparation, in S. Kornblum and J. Requin (eds) : *Preparatory states and processes*. Hillsdale Lawrence Erlbaum Ass.

# Les mécanismes qui sous-tendent l'attention

Arlette ROUGEUL-BUSER

**N**os connaissances sur les mécanismes neuronaux de l'attention sont encore très fragmentaires. Toutefois une notion se fait jour : l'attention est une attitude complexe de l'organisme, qui comporte toutes sortes de mécanismes adjutants de la perception de l'objet sur lequel elle se fixe. Par le terme d'attention, on entend diverses situations, naturelles aussi bien qu'expérimentales.

## Attention-orientation

**U**n objet apparaît soudainement dans l'environnement du sujet : celui-ci se tourne vers le stimulus puis s'immobilise dans une brève attitude d'attention nécessaire à la reconnaissance du stimulus. Si ce dernier est reconnu comme significatif, il suscite la réponse appropriée : fuite, approche, etc. Sinon il n'y a pas de réponse du sujet et le même stimulus ne provoque plus qu'une réaction atténuée lors de présentations ultérieures. Lors de cette attention, les messages sensoriels envoient le système nerveux central : activation brusque de cellules isolées, dites « de nouveauté », du cortex ou des aires sous-corticales comme le noyau caudé\*, etc., chez le chat et le singe (2, 5). L'étude de l'électrocorticogramme\* révèle une volée de rythmes bêta rapides.

## Attention appliquée à un objet significatif

**L**e sujet se trouve placé, sans surprise cette fois, devant un objet, nouveau ou connu.

### Exploration

Cette situation, de relativement

□ Arlette Rougeul-Buser, maître de recherche au CNRS, travaille au Laboratoire de neurophysiologie comparée, Université Pierre et Marie Curie, 9 quai Saint-Bernard, 75005 Paris.

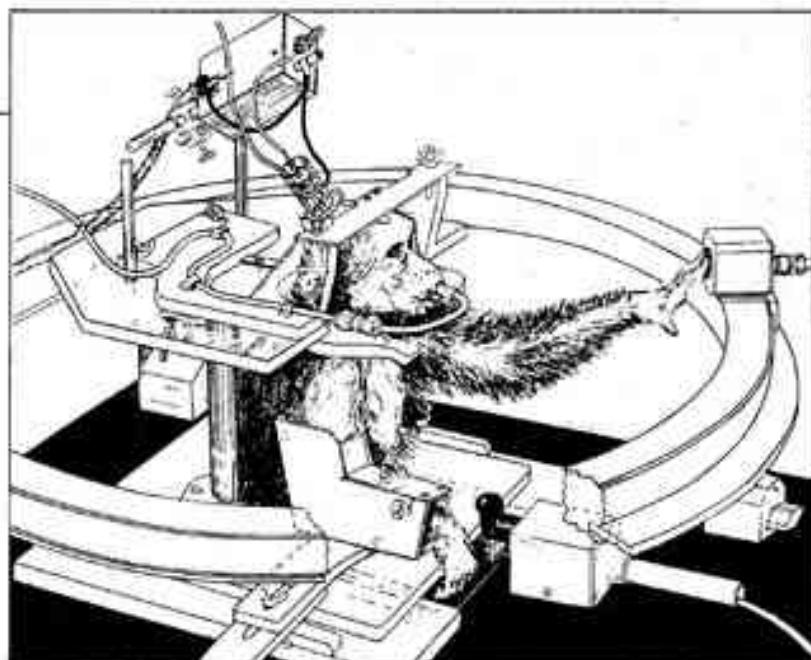


Fig. 1 : Macaque dans le type d'installation couramment utilisé pour l'étude de neurones pendant l'attention visuelle : le singe appuie sur le bouton lumineux car il vient de détecter une diminution d'intensité lumineuse. Il est récompensé par du jus de fruit. En haut à gauche : dispositif d'enregistrement de l'activité de neurones de l'écorce cérébrale. (D'après Mountcastle et coll. 1975).

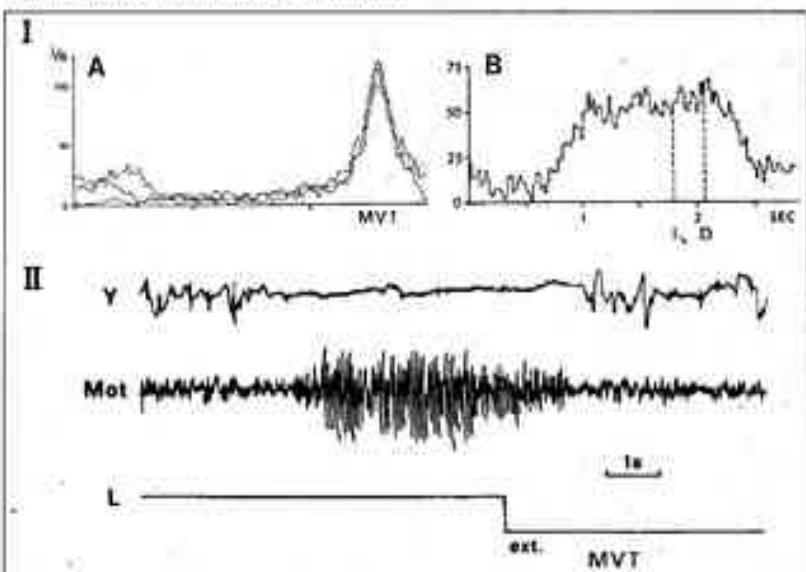


Fig. 2 : Attention visuelle immobile chez le singe.  
I. D'après Mountcastle et coll. (1975). Macaque. Pendant la fixation visuelle attentive d'une cible lumineuse, l'activité du neurone de commande motrice de l'aire 5 (A) est proche de 0, tandis que le neurone de fixation visuelle de l'aire 7 (B) augmente son activité jusqu'à 70 influx/sec. Lorsque le sujet a détecté (D) la baisse d'intensité lumineuse (L), l'activité de B redescend à son niveau initial tandis que celle de A présente un pic lors du mouvement (MVT) du bras vers la cible.

II. D'après Bouyer et coll. (1983). Babouin. Lors de la fixation visuelle (partie horizontale de l'enregistrement des mouvements des yeux Y) de la cible lumineuse, des rythmes bêta se développent sur le cortex moteur (Mot). Après l'extinction (ext.) de la lumière de la cible (L) les rythmes disparaissent et le singe tend le bras vers la cible (MVT).

longue durée (10 à 30 mn) est créée en introduisant le sujet dans un local nouveau : par exemple, un chat déambule en flairant et s'arrête brusquement de temps en temps dans une attitude d'attention intense, pour inspecter certains détails (attention cognitive) jusqu'à ce que tout le local soit exploré : l'attention cesse alors. Pendant l'exploration on observe des rythmes rapides (env. 40 Hz) dans l'amygdala\* et le bulbe olfactif ; mais surtout, à chaque arrêt, le rythme thêta hippocampique\* devient ample et régulier (3), et des rythmes bêta\* (40 Hz) apparaissent dans les aires motrices et dans l'aire pariétale 5\*. Ces derniers sont dus à l'activité d'un système thalamo-cortical gouverné par une branche dopaminergique issue de l'aire tegmentale ventrale\* (ATV) : après lésion de

\* se reporter au glossaire

cette structure, le chat s'installe dans le local nouveau sans l'explorer (1).

#### Mise en évidence d'un objet significatif

Si l'on place une souris dans une boîte transparente devant un chat, celui-ci s'immobilise auprès et fixe intensément son attention sur la souris en suivant tous ses mouvements pendant au moins 1 heure (fig. 3A). Ces phases d'attention sont caractérisées par des volées de rythmes bêta sous contrôle dopaminergique : après lésion de l'ATV, le sujet devient hyperactif, tourne autour de la boîte sans pouvoir fixer son attention ; les rythmes bêta ont disparu, on ne constate plus qu'une activation du cortex. La suppression des capacités d'attention avait déjà été vue après lésion de l'ATV chez le rat (6, 7).

Chez l'homme, surtout en écoute dichotique (2 séries différentes de signaux appliquées par écouteurs aux 2 oreilles), le stimulus sélectionné par le sujet sur consigne et auquel il doit répondre, suscite l'apparition de composantes tardives du potentiel évoqué\*, en particulier la composante P300 (positive, survenant 300 ms après le stimulus) significativement plus importante qu'à un autre stimulus, neutre, ou auquel le sujet n'a pas prêté attention.

#### Attention-attente

**L**e sujet attend un événement qu'il sait devoir survenir.

**L'objectif est visible et va se modifier**

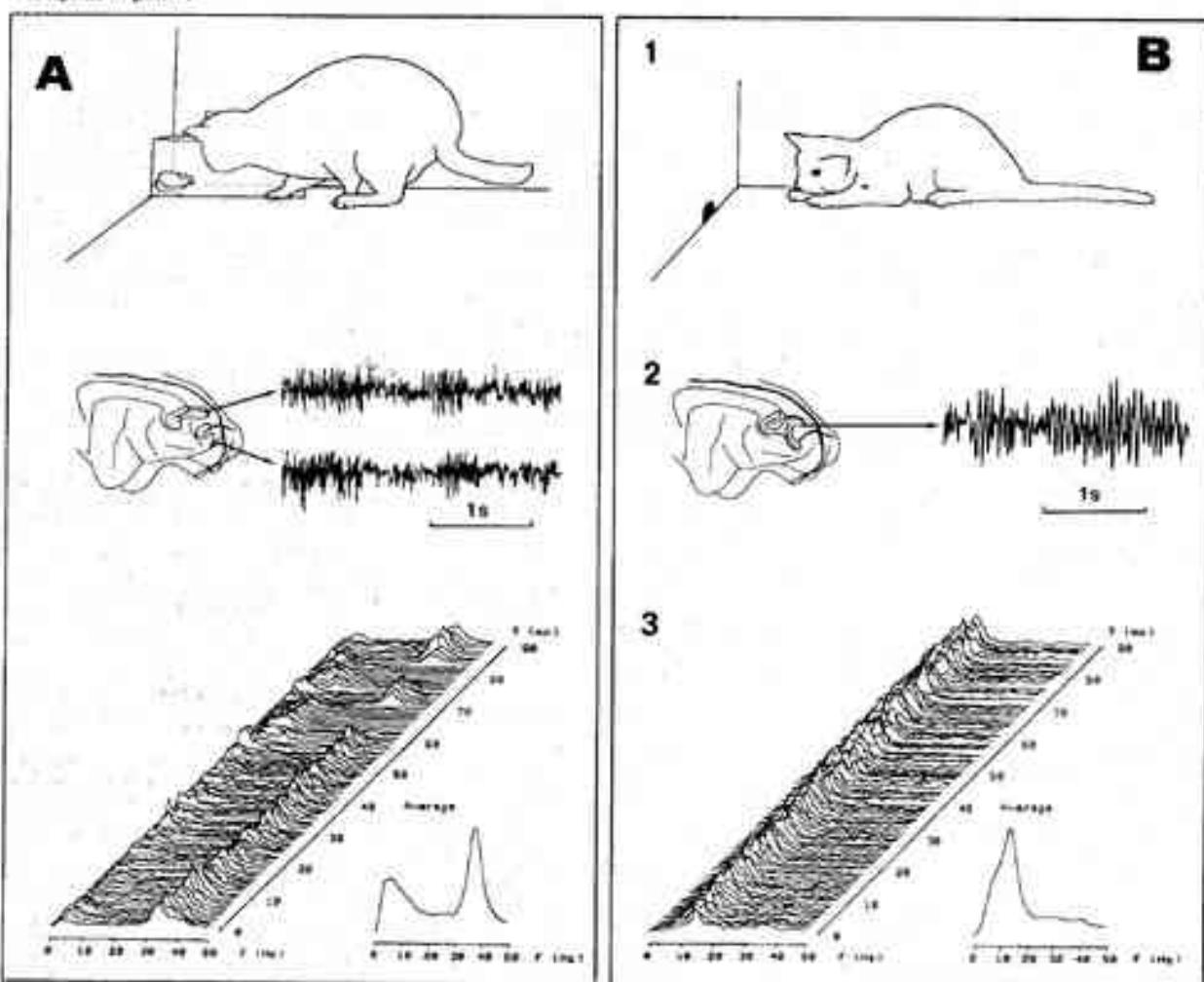


Fig. 3 - Activités rythmiques de l'écorce cérébrale du chat. A : pendant l'attention focalisée sur un objectif significatif ; B : pendant l'attente.

1 : situation comportementale.

2 : électrocorticogrammes recueillis par des électrodes situées dans les foyers bêta (aires motrices et pariétale postérieure) en A, et mu (aire somesthésique primaire SI) en B.

3 : spectres de puissance établis minute par minute pendant 90 mn. En A : rythmes bêta (crête entre 30 et 40 Hz). En B : rythmes mu (crête à environ 14 Hz). En bas à gauche : spectre moyen pour les 90 mn.

## Glossaire

**Aires pariétales 5 et 7** : région de l'écorce cérébrale (cortex) connue pour associer les informations tactiles et visuelles.

**Aire somesthésique primaire SI** : partie de l'écorce cérébrale réceptrice des informations de la sensibilité générale.

**Aire tegmentale ventrale** : aire du tronc cérébral qui contient de nombreux neurones dopaminergiques.

**Amygdala** : partie du cerveau impliquée dans l'émotion.

**Centre médian** : zone sous-corticale à localisation médiane.

**Colliculus supérieur** (ou tubercule quadrijumeau antérieur) : centre du tronc cérébral récepteur des informations visuelles.

**Électroencéphalogramme** : enregistrement des ondes cérébrales directement à par-

tir de l'écorce cérébrale.

**Monoaminergique** : se dit de neurones contenant une monoamine (comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine) qui sert de neurotransmetteur. **Noyau caudé** : centre profond du cerveau impliqué dans certains aspects du comportement moteur.

**Noyau ventral postérieur du thalamus** : principal relais sous-cortical des voies de la sensibilité générale.

**Potentiel évoqué** : variation bio-électrique déterminée par l'application d'un stimulus.

**Rythme bêta** : ondes rapides d'allure sinusoïdale décrites en 1945 chez l'homme.

**Rythme theta hippocampique** : l'hippocampe est une région cérébrale impliquée dans les phénomènes émotionnels, et qui, dans certaines conditions, émet des ondes régulières entre 3 et 12 Hz (ondes par seconde).

Cette situation est étudiée en laboratoire, surtout chez le singe et chez l'homme (fig. 1). On demande au sujet de fixer son attention pendant quelques secondes sur une cible (par exemple, une lampe en face de lui), afin de détecter une modification (extinction, faible diminution d'intensité, etc.) et d'appuyer aussitôt sur la cible pour recevoir une récompense.

Dans cette situation on a décrit chez le singe (4) le comportement de différentes catégories de neurones spécialisés du cortex pariétal : les cellules « de fixation visuelle » de l'aire 7 (aire en relation avec les processus associatifs visuels) s'activent vivement lorsque le sujet fixe attentivement la cible, et cessent leur activité dès qu'il tend le bras pour exécuter son appui (fig. 2, 1B). Inversement les cellules « de commande motrice » de l'aire 5 (aire d'intégration somesthésique en relation avec le cortex moteur) sont silencieuses pendant l'attention et s'activent dès le début du mouvement (fig. 2, 1A). De même, on a observé dans l'aire 5 de grands trains de rythmes bêta pendant la fixation attentive, disparaissant dès le début du mouvement (fig. 2, 1H) : les neurones rythmiques bêta inhibent probablement les cellules de commande motrice pendant la fixation attentive ; la levée de cette inhibition à l'arrêt des rythmes servirait la préparation du mouvement en libérant tous ensemble les neurones de commande motrice. Il existe encore, dans l'aire 7, des cellules « de poursuite lente » d'une cible mobile, ou « de saccade » qui ne s'activent que lorsque le regard saute sur un objet significatif (aussi observées dans le colliculus supérieur\*).

### La cible est invisible

Ici le délai d'apparition de l'objet d'attention est indéterminé et peut être long : 1 heure et plus pour un chat qui attend à côté d'un trou de souris (fig. 3 B). Différence essentielle avec les situations précédentes avec cible visible : ce sont maintenant des rythmes mu (plus lents : 14 Hz), de l'aire somesthésique primaire SI\*, nés dans le noyau ventral postérieur du thalamus\*, et gouvernés par un système noradrénal, qui sous-tendent l'immobilité attentive : le système bêta est réduit au silence. L'attente avec rythmes mu apparaît ainsi comme une stratégie d'économie, qui permet au sujet de conserver son attention sur un objet sans fixation.

Chez l'homme, la « variation contingente négative » (8) accompagne l'attention dans une situation d'attention-attente : elle se développe entre un signal « d'avertissement » et le signal « impératif » auquel le sujet doit donner une réponse adéquate.

### Inattention

**C**esser de faire attention à un objet reconnu comme non significatif (après orientation ou exploration) est une fonction majeure d'économie de l'organisme devant la multitude des stimulus qui sans cesse le sollicitent. Alors que l'attention fixée sur une cible significative ne cesse que par lassitude, l'objet sans intérêt qui a d'abord provoqué une orientation devient bientôt inefficace, et l'amplitude de la réponse du système nerveux diminue parallèlement (habituation) ;

l'exploration cesse lorsque tous les détails de l'environnement ont été identifiés (rôle de l'hippocampe dans cette cessation ? Les animaux à hippocampe lésé continuent indéfiniment leur exploration). Mais il est une autre inattention, celle du sujet qui soustrait complètement son attention du milieu ambiant, soit qu'il s'assoupisse, soit qu'on lui demande de ne pas répondre à un signal (« extinction »), soit qu'il ne puisse échapper à une situation anxiogène ; dans tous ces cas on observe un troisième système de rythmes, lents (8 Hz), dans l'aire primaire SI, nés dans le centre médian\* du thalamus et gouvernés, eux, par un système sérotoninergique.

Ce rapide survol montre que l'attention implique des neurones étrangers à la perception même, qui régulent la fixation ou le déplacement du regard, ou permettent de garder l'immobilité nécessaire à l'attention cognitive, tandis que d'autres mécanismes sont capables d'empêcher l'attention de se fixer. L'organisation des trois systèmes rythmiques thalamocorticaux, gouverné chacun par un système monoaminergique\* différent, plaide en faveur du rôle important de ces mécanismes adjutants dans les processus d'attention et d'inattention.

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) Bayley J.J., Montarolo M.P. & Boucsein A. Rhythms bêta fronto-parietaux focaux et attention dirigée chez l'animal. *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, 1983, 13 : 20-26.
- (2) Fabbri M., Rolls E.T., Austin J.P. & Williams G. Activity of neurons in the ventral tegmental region of the behaving monkey. *Behav. Brain Res.*, 1983, 9 : 213-235.
- (3) Hulse D.H. Single-unit activity in lateral geniculocal body and optic tract of unrestrained cats. *J. Physiol. London*, 1960, 150 : 91-104.
- (4) Kamp I.R. & Kaada B.B. The relation of hippocampal theta activity to arousal, attentive behaviour and somato-motor movements in unrestrained cats. *Brain Res.*, 1975, 95 : 323-342.
- (5) Motter B.C. & Mountcastle V.B. The functional properties of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex studied in walking monkeys : visual spatial and opponent vector organization. *J. Neurosci.*, 1981, 1 : 3-26.
- (6) Tasch J.P., Stinus L., Simon H., Blaize G., Thibaut A.M., Le Moal M., Cardin B. & Glowinski J. Relationships between the locomotor hyperactivity induced by A 10 lesions and the destruction of the fronto-cortical dopaminergic innervation in the rat. *Brain Res.*, 1978, 141 : 267-282.
- (7) Thibaut A.M., Blaize G., Sebe A., Stinus L. & Glowinski J. Dopamine terminals in the rat cortex. *Science*, 1973, 182 : 499-501.
- (8) Walter W.G., Cooper R., Crown H.J., McCallum W.C., Warren W.J., Aldridge V.J., Sturm van Leeuwen W. & Kamp A. Contingent negative variation and evoked responses recorded by radio-telemetry in free-ranging subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1967, 23 : 197-206.

### BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE PROPOSÉE PAR LE CDST

Le Centre de documentation scientifique et technique du CNRS propose de fournir aux lecteurs intéressés une bibliographie comportant les 100 références les plus récentes signalées dans la base de données PASCAL (voir bon de commande p. 46).

# La communication neuro-hormonale

L'information au sein du cerveau est véhiculée selon deux modalités : l'endocrine et le nerveux. La découverte d'hormones sécrétées et libérées dans la circulation sanguine par les neurones et l'application à la neurobiologie de concepts d'origine endocrinologique ont rendu inévitable une redéfinition des frontières entre systèmes nerveux et hormonaux.

Jean-Didier VINCENT

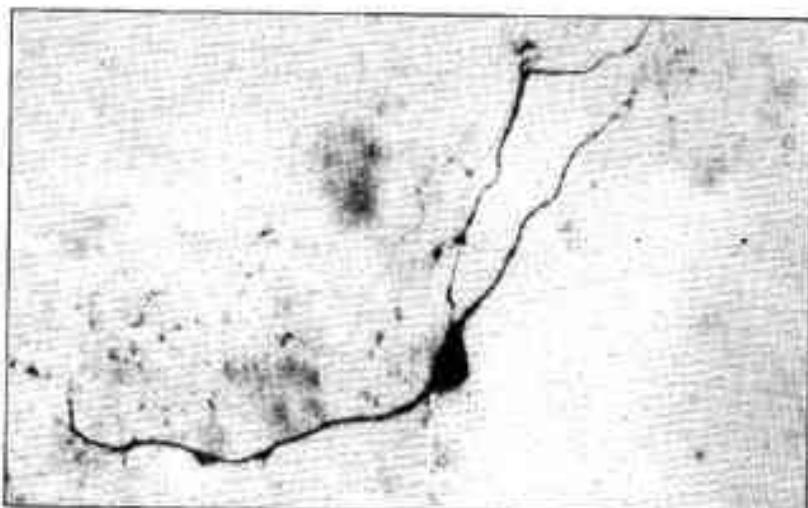
**P**our que les milliards de cellules qui forment un animal évolué vivent ensemble il faut qu'elles communiquent. Deux systèmes de communication, l'endocrine et le nerveux, s'opposent sur des critères bien distincts. A le considérer grossièrement, un système nerveux est fait de lignes qui transportent un signal universel de nature électrique, l'influx. Pendant la première moitié du siècle, les physiologistes du système nerveux ont été peu ou prou des électriciens. Les systèmes endocrines utilisent des messagers chimiques qui ont pour caractéristique d'être transportés à distance de leur lieu d'origine après diffusion dans les liquides de l'organisme et d'agir sur un ensemble plus ou moins dispersé de cellules cibles. L'endocrinologie a bénéficié des progrès de la chimie qui ont permis d'isoler, d'analyser les hormones et de connaître leur mécanisme d'action : comment le messager reconnaît sa cellule cible grâce à des récepteurs situés sur la membrane ou à l'intérieur de la cellule et comment cette reconnaissance est suivie d'effet grâce à un deuxième messager qui agit au sein de la cellule. Mais voici que la chimie se mêle aussi du système nerveux dès qu'il apparaît que la communication entre les neurones au niveau de leur point de rapprochement se fait grâce à des messagers chimiques : les neuromédiateurs. La différence entre hormones et neuro-médiateurs est toutefois

sans ambiguïté. Dans son acceptation classique la transmission neuronale de l'information se résume à un dialogue entre éléments excitables contigus alors que l'information hormonale est diffusée à l'ensemble des cellules cibles à distance de la cellule émettrice. **Éloignement, diffusion et durée de l'action hormonale** s'opposent donc au caractère immédiat, local et discret de l'action neuromédiateuse. Le messager hormonal est un coureur de fond, le messager nerveux est un sprinter.

La découverte d'hormones sécrétées et libérées dans la circulation sanguine par des neurones d'une part, l'application à la neurobiologie de concepts d'origine endocrinologique comme celui de second messager d'autre part, ont rendu inévitable une redéfinition des frontières entre systèmes nerveux et hormonaux. Nous analyserons les différents points de cette révision (fig. 1).

## Le cerveau est une glande

**P**lus que les murailles qui le constituent ce sont les portes l'interrompant qui caractérisent un système fermé. Le cerveau, citadelle close à l'abri de sa barrière hémato-méningée, tire sa signification des entrées par où lui parviennent les messages nerveux et hormonaux et des sorties par où sont ordonnées les actions qui s'exercent ailleurs. A côté de la sortie nerveuse par les motoneurones échelonnés tout au long du tronc cérébral et de la moelle épinière, il existe une sortie hormonale au niveau d'un entonnoir étroit formé par le plancher du cerveau : l'hypothalamus. En ce lieu, le cerveau devient une glande endocrine qui déverse ses produits de sécrétion dans le sang de la circulation générale ou d'un réseau local qui irrigue l'hypophyse (fig. 2).



Cellule d'hypothalamus d'embryon de souris mise en culture après dissociation du cerveau. La cellule est âgée de 5 semaines. Elle a été injectée avec de la peroxydase du rai- fort après que son activité électrique a été enregistrée. Cette cellule présente une activité électrique très caractéristique et contient de la vasopressine. Cette méthode permet d'étudier la différenciation des neurones et leurs propriétés électrophysiologiques.

□ Jean-Didier Vincent, professeur à l'Université de Bordeaux II, est responsable du laboratoire de neurobiologie des hormones et comportements (ERA 493 du CNRS - U 176 de l'INSERM), rue Camille Saint-Saëns, Domaine de Carrière, 33077 Bordeaux Cedex.

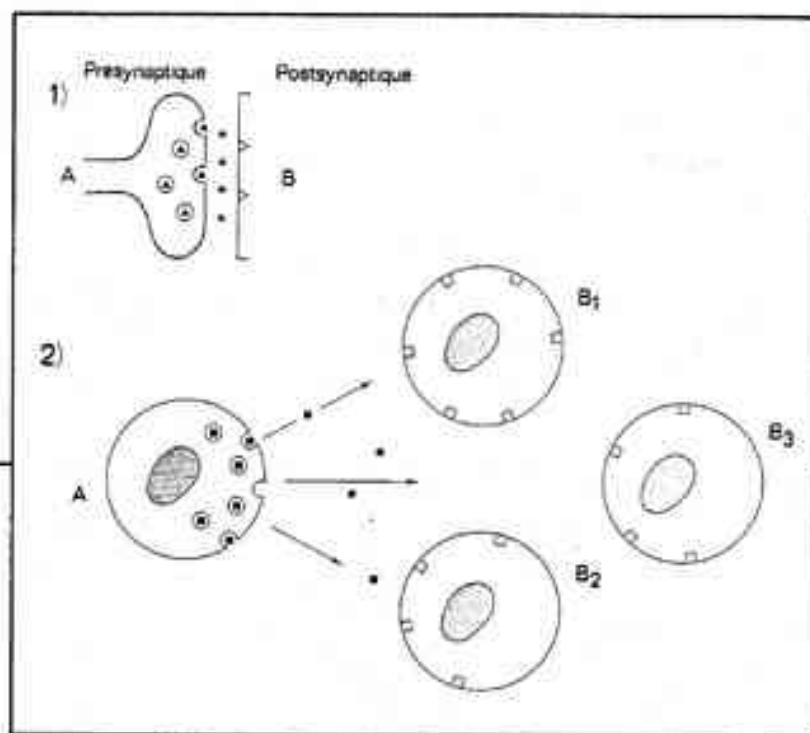


Fig. 1 — Communications hormonales et neuronales.

- (1) Synapse entre deux neurones A et B. Le messager  $\blacktriangle$  émis en A rencontre sur la membrane située en vis-à-vis des récepteurs spécifiques qui le reconnaissent  $\wedge$
- (2) La cellule endocrine A émet des messagers  $\blacksquare$  qui diffusent dans les liquides de l'organisme à la recherche de récepteurs  $\wedge$  situés sur un ensemble de cellules cibles B 1, 2, 3, ...

Les hormones du cerveau obéissent aux deux principes fondamentaux qui définissent une hormone : action à distance (principe de Hardy) et autorégulation par rétro-action (principe de Moore & Price).

#### *Les hormones du cerveau agissent à distance de leur lieu d'origine*

Nous envisagerons successivement le système magnocellulaire hypothalamique qui déverse ses hormones **ocytocine** et **vasopressine** dans la circulation générale et le système parvocellulaire dont les hormones libérées dans la circulation porte hypophysaire exercent leur action par l'intermédiaire de l'adénohypophyse.

#### **Le système magnocellulaire**

Les cellules neurosécrétaires magnocellulaires dont les terminaisons se rassemblent dans l'hypophyse postérieure offrent l'exemple type d'une cellule peptidique. Ce modèle a permis notamment l'étude des mécanismes de synthèse, de transport et de libération d'un neuropeptide (hormone ou neurotransmetteur). Le peptide est d'abord synthétisé sous la forme d'un gros précurseur selon un plan

fourni par les gènes à l'usine ribosomale (les ribosomes, on le sait, sont des organites du cytoplasme cellulaire). Le précurseur est empaqueté dans des granules transportés dans l'axone vers la terminaison. Le précurseur mûrit au cours du transport et donne naissance à des fragments peptidiques parmi lesquels se trouve l'hormone ou le neurotransmetteur définitif. Les facteurs excitateurs et inhibiteurs sont intégrés par la membrane neuronale et traduits sous forme d'influx (potentiels d'action) qui se propagent jusqu'à la terminaison. A ce niveau, le potentiel d'action provoque l'ouverture de portes membranaires qui permettent l'entrée du calcium. Celui-ci déclenche l'ouverture des granules à l'extérieur de la terminaison (exocytose) et la libération des peptides qu'ils contiennent (fig. 3).

Deux hormones sont libérées par les terminaisons nerveuses magnocellulaires, l'ocytocine et la vasopressine. La libération de ces hormones se fait en réponse à de véritables réflexes neurohormonaux dans lesquels les stimuli déclenchent une libération d'hormone au lieu d'une réponse motrice comme c'est le cas dans les réflexes sensitivomoteurs.

L'étude de ces réflexes a permis de

mettre en évidence l'organisation complexe des systèmes neurosécrétaires et les propriétés particulières des neurones qui les constituent. Signalons seulement que le neurone à vasopressine semble doté d'une activité rythmique interne et que les cellules à ocytocine modifient leur organisation au cours de la lactation. On assiste dans ce dernier cas à un véritable bouleversement de l'architecture des centres nerveux magnocellulaires qui est lié de façon parfaitement réversible à l'état physiologique dans lequel est momentanément plongé l'animal. Une intéressante propriété de ces neurones est d'être stimulée par le produit de leur propre sécrétion (réaction positive), (fig. 4 a et b).

#### **Le système parvocellulaire**

Il comprend un nombre élevé d'hormones libérées au niveau d'une région spécialisée du plancher de l'hypothalamus où les terminaisons des cellules neurosécrétaires sont au contact de vaisseaux sanguins qui vont se jeter directement dans l'adénohypophyse (fig. 2). Il s'agit soit d'hormones peptidiques à action stimulatrice (les libérines) ou à action inhibitrice (les inhibines) sur les sécrétions de l'adénohypophyse, soit de neurotransmetteurs classiques (GABA, Dopamine) qui libérés dans le sang acquièrent ici un statut hormonal. Ces hormones exercent leur action sur les différents types de cellules adénohypophysaires (encadré 1). Il s'agit toujours d'une régulation multifactorielle, chaque hormone hypophysaire étant sous la dépendance de plusieurs agents d'origine cérébrale ou autre et un même agent intervenant dans la régulation de plusieurs hormones. Cette diversité permet un spectre étendu de réponses neuroendocrines qui s'intègrent dans l'ensemble des

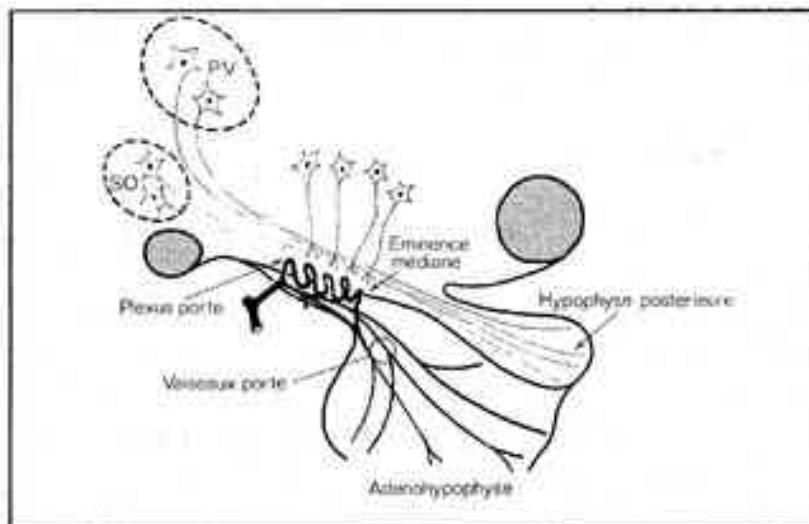


Fig. 2 — Organisation générale du système hypothalamo-hypophyseal. L'hypophyse postérieure est une extension nerveuse du plancher du III<sup>e</sup> ventricule ; les terminaisons axonales du système neurosécréteur magnocellulaire (noyau supraoptique SO, et paraventriculaire PV) s'y rassemblent au contact de capillaires appartenant à la grande circulation. L'hypophyse antérieure est une glande d'origine ectodermale venue s'accrocher secondairement à l'hypophyse nerveuse ; elle n'est pas reliée au cerveau par voie nerveuse mais uniquement par voie vasculaire grâce à un système porte. Celui-ci fait se succéder à un premier réseau capillaire au niveau de l'éminence où sont déversées les hormones hypothalamiques élaborées par le système neurosécréteur parvo-cellulaire, un deuxième réseau capillaire hypophysaire où se font les échanges entre facteurs hypothalamiques apportés à l'hypophyse et hormones hypophysaires déversées dans la grande circulation.

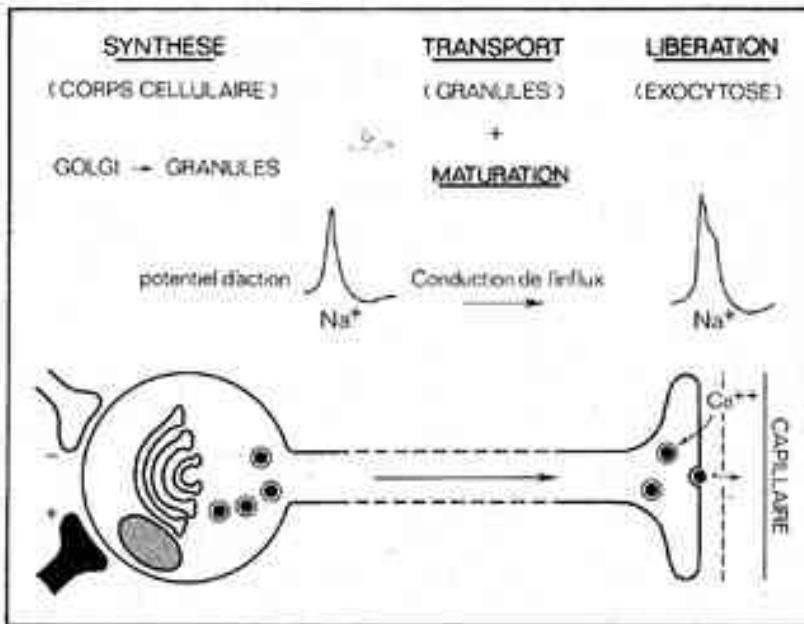


Fig. 3 — Schéma d'une cellule neurosécrétrice type. La cellule neurosécrétrice magnocellulaire dont les terminaisons axonales se situent dans l'hypophyse postérieure offre un exemple type de cellules peptidiques. Le modèle a permis notamment l'étude des mécanismes de synthèse, transport et libération d'un neuropeptide (hormone ou neurotransmetteur). La possibilité de connaître simultanément l'activité électrique de la cellule et la quantité de peptide libérée dans la circulation en fait un modèle de choix pour l'étude du couple stimulus-sécrétion. Dans ce schéma on peut voir que les facteurs excitateurs ou inhibiteurs sont intégrés par la membrane neuronale sous la forme d'influx (potentiels d'action) conduisant jusqu'à la terminaison où il entraîne l'entrée du calcium qui à son tour provoque la libération du peptide par exocytose. Le peptide est synthétisé dans le corps cellulaire sous forme d'un pro-peptide et empaqueté sous forme de granules transportés dans l'axone. Un processus de maturation du pro-peptide (ou prohormone) se produit pendant le transport.

régulations adaptatives. C'est le cas de l'hormone corticotrope (ACTH) et celui de l'hormone lactotrope (prolactine, PRL) qui sont libérées dans toutes sortes de circonstances impliquant une réponse du corps à une situation nouvelle dans le milieu (fig. 5). Ces réponses hormonales sont modulées par l'interaction des multiples facteurs sollicités par le changement du milieu.

Il est par ailleurs tout à fait remarquable que la cellule adénohypophysaire rassemble les caractéristiques d'une cellule endocrine *stricto sensu* et d'une cellule nerveuse. Elle se révèle en effet excitable et le couplage stimulus-sécrétion y met en jeu des mouvements ioniques comparables à ceux que l'on observe sur une terminaison nerveuse.

#### Le cerveau/glande est le siège de rétroactions hormonales

Les hormones stéroïdes (\*) traversent la barrière hémato-méningée et agissent directement sur le fonctionnement des neurones. Il peut s'agir d'une action s'exerçant lentement par l'intermédiaire de récepteurs situés à l'intérieur du neurone. Ceux-ci sont capables de modifier le fonctionnement du génome et par là d'influencer l'usine à protéines. Il s'ensuit des modifications durables des comportements et des réponses adaptatives aux stimuli ou encore des rétroactions sur la sécrétion des hormones cérébrales. Les exemples de rétroactions hormonales sur le cerveau sont aussi nombreux que les livres et articles qui leurs sont consacrés. Citons inévitablement l'action complexe des hormones gonadiques (œstradiol, testostérone et progestérone) sur le comportement sexuel. Cette influence est loin d'être univoque et s'exerce différemment en fonction du temps, de la réactivité des centres nerveux et de la combinaison avec d'autres hormones.

Les hormones sécrétées par le cortex surrénal (les hormones de la famille de la cortisone) interviennent en première ligne dans la défense de l'organisme face aux agressions ou lors de compromis adaptatifs. La libération de ces hormones est sous la dépendance d'une hormone hypophysaire l'ACTH, elle-même placée sous la tutelle d'une hormone sécrétée par l'hypothalamus (CRH). Le cerveau est donc au centre de la

(\*) Les hormones stéroïdes ont une structure dérivée du cholestérol. Elles sont utilisées dans les gels et traversent facilement la membrane cellulaire. Elles sont sécrétées principalement par les glandes gonadiques (hormones sexuelles) et par la corticorénaux.

réponse surrenalienne et comme tel il est soumis à la rétroaction des hormones surrenales. Si l'on injecte à un sujet de la dexaméthasone, hormone surrenalienne synthétique disponible en clinique humaine, on observe quelque temps après, une chute de l'ACTH qui témoigne du freinage exercé par l'hormone surrenalienne sur ses propres centres nerveux de commande. Il est intéressant d'observer que cette rétroaction négative ne se produit plus chez les malades atteints de dépression nerveuse sévère.

Les stéroïdes ont également sur la cellule nerveuse des actions rapides qui s'exercent directement sur la membrane et sur l'excitabilité neuronale. Leur rôle dans la communication interneuronale ou neurohormonale est encore très mal connu.

Les hormones de nature peptidique agissent également au sein du système nerveux central. Le fait que ces hormones ne traversent pas la barrière hémato-méningée pose le problème de leur origine. Il semble que la plupart des hormones peptidiques systémiques soient également synthétisées et libérées au sein du cerveau, qu'il s'agisse d'hormones digestives (gastrine, cholestérol, insuline, vasoactive intestinal peptide (VIP), substance P), d'hormones vasculaires (angiotensine, bradykinine), d'hormones hypothalamo-hypophysaires ou d'hormones post-hypophysaires. Le problème se pose avec acuité de connaître les fonctions des hormones peptidiques endocébrales et leurs modes d'action. Dire que ces hormones peuvent agir comme des médiateurs ou des modulateurs n'indique pas pourquoi on retrouve les mêmes substances dans le cerveau et dans la circulation périphérique. Le cas de l'angiotensine II illustre clairement le problème. Cette hormone est libérée dans le sang chaque fois que le volume sanguin diminue. Son effet est d'adapter le contenu au contenu et de faire se contracter les vaisseaux, évitant ainsi l'effondrement de la pression sanguine. L'angiotensine existe aussi dans le cerveau. On peut démontrer sa présence dans les terminaisons nerveuses et son action sur l'excitabilité de certains neurones. Lorsqu'on injecte l'angiotensine en quantité infinitésimale à l'intérieur du cerveau on provoque chez l'animal un besoin irrépressible de boire, une augmentation de la pression artérielle et une libération d'hormone antidiurétique. Trois

### Hormones secrétées par l'hypothalamus

A - Hormones identifiées sur le plan structural : TRH (thyro-stimuline) ; GnRH (gonado-stimuline) ; SRIF (somatostatine) ; CRH (corticotrophine) ; GH RH (somatotropine).

B - Hormones reconnues sur le plan fonctionnel mais non identifiées sur le plan structural : PIF (facteur d'inhibition de la prolactine) ; PRF (facteur de libération de la prolactine).

C - Hormones possibles mais non

démontrées : MSH IF (facteur d'inhibition de la mélanostimuline) ; MSH RF (facteur de libération de la mélanostimuline).

D - Hormones dépourvues d'effet primaire : substance P ; neuropeptidines ; angiotensine ; endorphines et enképhalines.

E - Neuromédiateurs à action hormonale : dopamine ; gaba ; sérotonine.

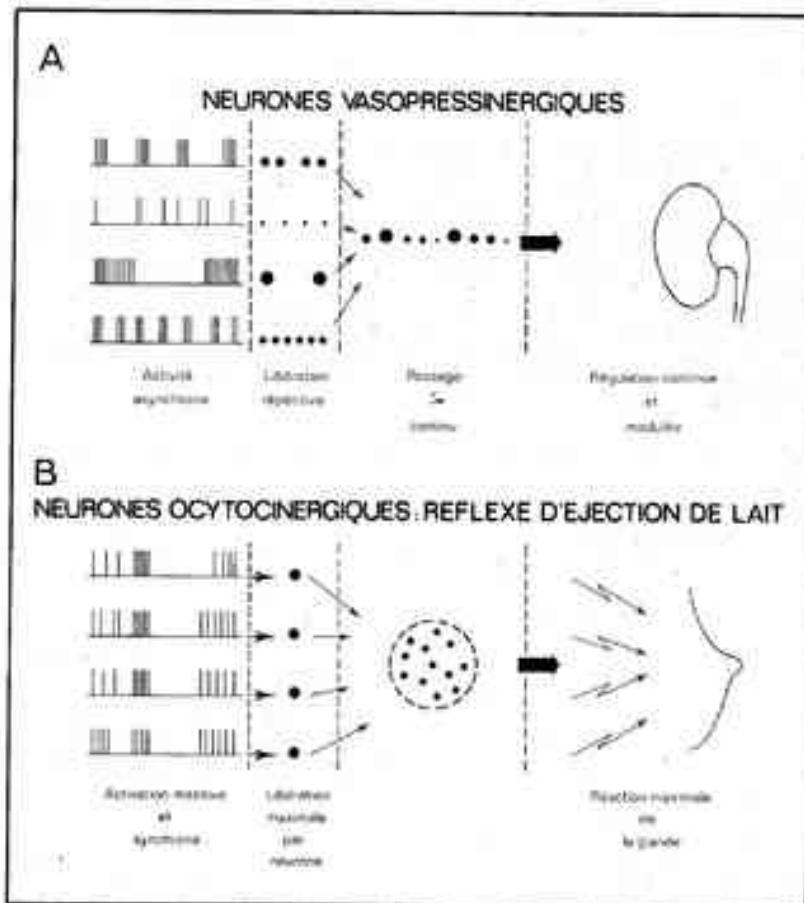


Fig. 4 — Libération des hormones magnocellulaires dans la post-hypophyse.

a) La cellule à vasopressine (hormone antidiurétique). La libération d'hormone antidiurétique augmente en réponse au stimulus osmotique, ou aux variations du volume sanguin et de la pression artérielle. Lors de la déshydratation progressive, par exemple, les cellules vasopressinergiques développent une activité électrique dite phasique faite de bouffées de potentiels d'action à une fréquence de 5-10 spikes/sec durant 10-20 sec, séparées par des périodes de silence électrique de même durée. La proportion de cellules vasopressinergiques à activité phasique passe de 5-10 % chez le sujet normal à 80-100 % pour une pression osmotique au-delà de 310 mOsm. L'absence de synchronisation entre cellules et le recrutement progressif des neurones dans une activité phasique assure une libération continue d'hormone dont le taux est lié à l'intensité du stimulus.

b) La cellule à oxytocine. L'activité électrique des neurones oxytocinergiques pendant la libération d'hormone a surtout été bien étudiée pendant le réflexe d'éjection de lait. La montée laiteuse, ou éjection de lait, est due à l'action de l'oxytocine libérée de manière réflexe pendant la tétée. Cette libération d'hormone est pulsatile et intermittente. Chaque libération est provoquée par la survenue dans les neurones d'une bouffée intense d'activité électrique, dite bouffée de potentiels d'action à haute fréquence, et ce, de manière synchrone dans toute la population des neurones oxytocinergiques de l'hypothalamus. Cette activité électrique constitue l'exemple type d'une organisation neuronale assurant une libération brève mais massive d'hormone.

effets qui concourent au même résultat : restaurer le volume sanguin. L'hormone périphérique et le neuro-médiateur central participent donc à la même homéostasie et tout se passe comme si une régulation nerveuse centrale utilisant les mêmes agents chimiques venait en quelque sorte doubler, avec la finesse adaptative que lui confère la complexité centrale, la régulation hormonale systémique. La même proposition peut être faite pour l'hormone antidiurétique (AVP). Celle-ci existe au sein du cerveau où des voies contenant de l'AVP ont été clairement démontrées par l'immunocytologie. Les mêmes stimuli osmotiques et circulatoires qui libèrent l'AVP dans le sang provoquent sa libération dans le cerveau. On peut donc faire l'hypothèse

(\*\*) La vasopressine injectée par voie sanguine a un effet stimulant sur la miction chez le rat et favorise la rétention d'un apprivoisage. On suppose aujourd'hui que cet effet ne s'explique pas directement par une action de l'hormone sur le cerveau mais par l'intermédiaire de ses effets périphériques notamment sur la prostate antérieure. Il n'empêche que la vasopressine est présente dans le cerveau et que ses rôles centraux pour être incompris n'en restent pas moins une réalité.

que l'AVP centrale participe aux mêmes régulations homéostasiques que l'AVP systémique. Il reste toutefois à préciser le rôle encore mystérieux de l'AVP centrale dans les comportements d'apprentissage et notamment ses actions sur la mémoire (\*\*).

*Le transfert de l'information au sein du système nerveux peut se faire selon des modalités de type hormonal*

**S**ur le plan spatial, des messagers d'origine neuronale agissent à distance de leur cellule d'origine. La substance libérée à l'extrémité neuronale diffuse en dehors de l'espace synaptique et s'adresse à des neurones voisins dépourvus de liaisons synaptiques avec le neurone émetteur. Ce cas est observé dans les ganglions sympathiques où un peptide voisin du LH-RH (hormone hypothalamique contrôlant les hormones gonadiques) présente une action de ce type. Le messager peut également être libéré au

niveau d'arborisations terminales multiples et très dispersées qui ne présentent pas de différenciation synaptique. Au niveau du cortex, certains neurones arrosent une large surface de leurs messagers sans établir de véritable connexion avec les neurones qui s'y trouvent. Les informations transmises par de tels messagers concernent de vastes parties du cerveau dont elles régissent le fonctionnement global. On peut imaginer que ces régulations sont liées aux émotions, aux humeurs et à tout ce qui constitue les fonctions « instinctives ». Ce cerveau flou responsable de la part affective et passionnée de l'individu serait en quelque sorte superposé au cerveau cérébral responsable des fonctions sensori-motrices cognitives et rationnelles.

**Sur le plan opérationnel**, une action neurotransmettrice stricte consiste en l'ouverture passive de canaux ioniques que provoque un signal électrique dont l'intégration finale permettra au neurone d'émettre à son tour un influx. Certains messagers d'origine nerveuse peuvent avoir une action de type hormonal par intervention d'un deuxième messager qui permet la diffusion de l'information à l'ensemble de la cellule réceptrice et modifie ses propriétés énergétiques ou son excitabilité.

Enfin un messager de même nature chimique peut parvenir à la membrane réceptrice à différentes concentrations selon qu'il est apporté par voie synaptique (forte concentration) ou par voie hormonale (faible concentration). Plusieurs exemples existent dans le cerveau de messagers dont l'action est différente selon la concentration à laquelle ils sont appliqués sur la cellule. Celle-ci possède par ailleurs des récepteurs de sensibilité différente pour la même substance.

**C**es quelques données montrent qu'il existe à côté du cerveau neuronal, modèle d'ordinateur d'une complexité sans modèle, un véritable cerveau hormonal qui modifie sans cesse et dans toutes ses structures le fonctionnement du premier. C'est d'ailleurs parce qu'il est soumis à de telles régulations d'ensemble que le cerveau est accessible à la thérapie et qu'on peut espérer par l'addition d'un médicament améliorer son fonctionnement et guérir des affections mentales qui s'expriment à travers l'insoluble complexité de ses réseaux neuro-naux.

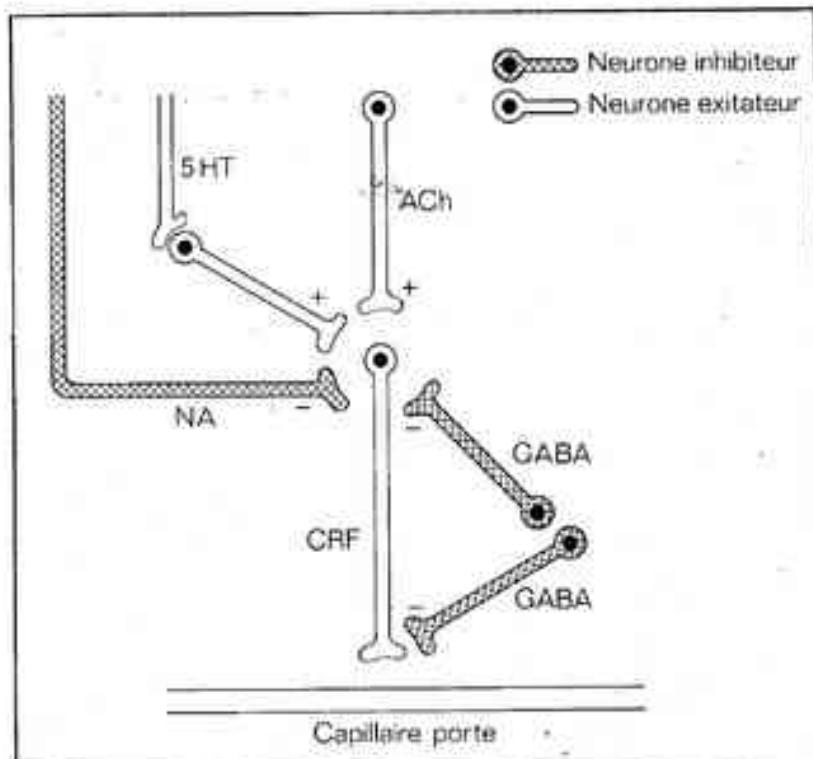


Fig. 5 — Modèle du contrôle hypothalamique de la fonction corticotrope. Le CRF ou facteur corticotrope nouvellement identifié sous forme d'une hormone (CRH) est sécrété par un neurone dont l'axone se termine sur un capillaire porte. Une voie sérotonergique excitatrice agit par l'intermédiaire d'un neurone cholinergique qui constitue le relais final excitateur de la commande corticotrope. Le neurone cholinergique (ACh) commandé par la sérotonine (5HT) réglerait la libération cyclique (circadienne) de CRF, l'autre neurone cholinergique transmettrait la réponse excitatrice due au stress. Il existe également une voie inhibitrice noradrénalérgique et une action inhibitrice gabaergique qui pourrait s'exercer aux niveaux pré et post-synaptiques.

# Un exemple de succès thérapeutique : la L-DOPA

Depuis 1967 la L-DOPA est utilisée comme traitement de routine de la maladie de Parkinson. L'histoire de cette substance est exemplaire. Cependant les inconvénients subsistent et son efficacité diminue avec le temps.

Yves AGID

**L**utilisation de la L-DOPA dans le traitement de la maladie de Parkinson constitue une découverte brillante qui a contribué à l'étonnant épanouissement de la neurobiochimie au cours des dernières années.

## *La maladie de Parkinson*

James Parkinson (1755-1824), médecin généraliste à Londres, a apporté des contributions estimées dans des disciplines comme la paléontologie et la géologie ; mais avant tout, c'était un théoricien politique épris de réformes. Parmi de nombreuses publications médicales, il faut notamment citer son célèbre *An Essay on the Shaking Palsy* en 1817. Il s'agit de la maladie qui porte son nom. Cette affection dégénérative (caractérisée par une destruction cellulaire lente de cause inconnue) est fréquente puisqu'elle touche plus d'une personne sur 1 000 (1 sur 50 après 50 ans) ; il y aurait, ainsi, plus de 70 000 parkinsoniens en France. C'est une affection invalidante, deuxième cause de handicap chez les gens âgés après les accidents vasculaires cérébraux. La maladie débute en moyenne vers 55 ans. Le diagnostic en est, en règle générale, assez aisé.

Un patient entre dans le cabinet de consultation : son allure est voûtée ; son visage est peu expressif ; ses

membres sont légèrement fléchis, raidis ; ses pieds traînent par terre ; ses gestes sont lents ; un tremblement de repos (il disparaît lors du mouvement) est présent comme si le malade émettait du pain et la parole est lente et monotone : c'est « un » Parkinson.

James Parkinson ne disposait d'aucun matériel d'autopsie. Il a fallu environ 100 ans pour découvrir le siège des principales lésions cérébrales, en particulier la substantia nigra, petite structure située à la partie supérieure du tronc cérébral (Treitakoff, 1919). Il y a 20 ans, on ignorait presque tout du mécanisme de la maladie. Les progrès remarquables de la biochimie, de la neuroanatomie, de l'électrophysiologie ont permis d'en mieux comprendre la physiopathologie. La destruction des systèmes dopaminergiques (c'est-à-dire des neurones dont le neurotransmetteur est la dopamine) du cerveau (notamment de la voie qui se rend de la substantia nigra vers le striatum) constitue la toile de fond de l'affection, si bien que le taux de dopamine, neurotransmetteur cérébral concentré dans le striatum, est réduit dans le système nigrostriatal du sujet parkinsonien. En réalité, on sait depuis peu que d'autres systèmes de neurotransmetteurs sont atteints (noradrénaline, sérotonine, acetylcholine) et aussi de nombreux systèmes peptidiques (met-enkephaline). La cause n'en est toujours pas connue.

Dès lors, pourquoi parle-t-on tant de la maladie de Parkinson ? Tout simplement parce que ses symptômes peuvent être atténués ou supprimés par l'administration d'un acide aminé, la L-DOPA, précurseur de la dopamine.

## *La L-DOPA*

**L**'histoire de la L-DOPA constitue un roman à épisodes ; il n'est pas terminé.

### *La découverte*

La 3,4-dihydroxy-phenylalanine (DOPA) a été synthétisée sous forme racémique en 1911. Le composé levogyre (L-DOPA) a été isolé en 1913 par Guggenheim qui a absorbé 2,5 grammes du nouveau composé, et a vomi. On n'a plus entendu parler de cette substance pendant près de 50 ans... Il faut attendre 1957 pour que Carlsson et ses collaborateurs fassent une observation remarquable. Le pharmacologue suédois cherchait à comprendre le mécanisme d'action de la réserpine (médicament peu utilisé aujourd'hui dans le traitement de l'hypertension). Il observa que les rats traités par réserpine devenaient immobiles et se raidissaient (c'est la classique catalepsie) ; comme il avait étudié la distribution régionale de la dopamine (neurotransmetteur soupçonné à l'époque) dans le cerveau de rat, il s'aperçut que les rats résépinés, donc cataleptiques, avaient des taux de dopamine cérébrale effondrés. Est-ce que la restauration des taux de dopamine dans le cerveau de rat allait supprimer la catalepsie ? Pourtant, l'injection de dopamine aux rats résépinés ne faisait pas disparaître la catalepsie. Echec ? Non, car les taux de dopamine ne revenaient pas à la normale. Donc, la dopamine injectée à la périphérie ne pénétrait pas dans le cerveau. Carlsson eut alors une idée remarquable. Il injecta le précurseur de la dopamine, la L-DOPA : la catalepsie disparut

□ Yves Agid, professeur agrégé de biologie cellulaire (laboratoire de médecine expérimentale) et médecin des hôpitaux (clinique de neurologie et neuropsychiatrie), CHU Pitie-Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13.

et la concentration intracérébrale de dopamine revint à un taux normal. Cette observation était intéressante pour Carlsson qui trouva peu après le mécanisme d'action de la réserpine. C'était surtout le point de départ de l'utilisation de la L-DOPA dans la maladie de Parkinson.

#### *La tentative*

Hornykiewicz, étudiant à Londres, avait appris à doser la dopamine. Lisant la note brève de Carlsson, il eut le raisonnement analogique suivant : les parkinsoniens sont raides et akinétiques ; pourquoi n'auraient-ils pas une diminution des taux de dopamine dans le cerveau ? Si tel est le cas, l'administration de L-DOPA devrait supprimer l'akinésie et la rigidité du parkinsonien. De retour à Vienne, en Autriche, il observa bien une réduction des concentrations de dopamine dans le striatum de sujets décédés de maladie de Parkinson (1960). A partir de cette date commença

« l'affaire dopamine » et, il faut bien le dire, l'engouement général pour la neurobiochimie.

Birkmayer et Hornykiewicz à Vienne et Barbeau à Montréal essayèrent indépendamment la L-DOPA dans le traitement de la maladie de Parkinson (1961). Barbeau se fondait sur une observation personnelle de diminution des dérivés de la dopamine dans les urines de malades parkinsoniens. Les premiers par voie veineuse (50 mg) observaient une diminution nette de l'akinésie ; Barbeau, utilisant la voie orale (300 mg), obtint une réduction transitoire de la rigidité sans grande modification du tremblement. Ces tentatives ne passèrent pas dans la pratique quotidienne car les effets restaient transitoires et entraînaient des effets secondaires ( vomissements notamment).

C'est seulement en 1967 que la L-DOPA fut utilisée en routine, comme traitement substitutif de la maladie de Parkinson. Cela fut réalisé en administrant aux patients des

quantités élevées de médicament grâce à une augmentation progressive des doses quotidiennes (Cotzias).

#### *L'expérience et les progrès*

C'est une véritable révolution thérapeutique. Des centaines de milliers de parkinsoniens s'éveillent (un film célèbre, « Awakening », a bien montré ces malades recroquevillés dans les hospices qui, d'un jour à l'autre, pouvaient se mouvoir normalement). Il y a bien quelques échecs, mais la plupart des malades voient leurs maux améliorés de 50 à 90 %.

Pourtant, la L-DOPA provoque des nausées, des vomissements, voire une hypotension, par stimulation de sites récepteurs dopaminergiques localisés à la base du cerveau (area postrema), en dehors de la barrière hémato-encéphalique. Ces inconvénients encéphaliques seront évités de manière efficace grâce à l'adjonction à la L-DOPA d'un inhibiteur de la

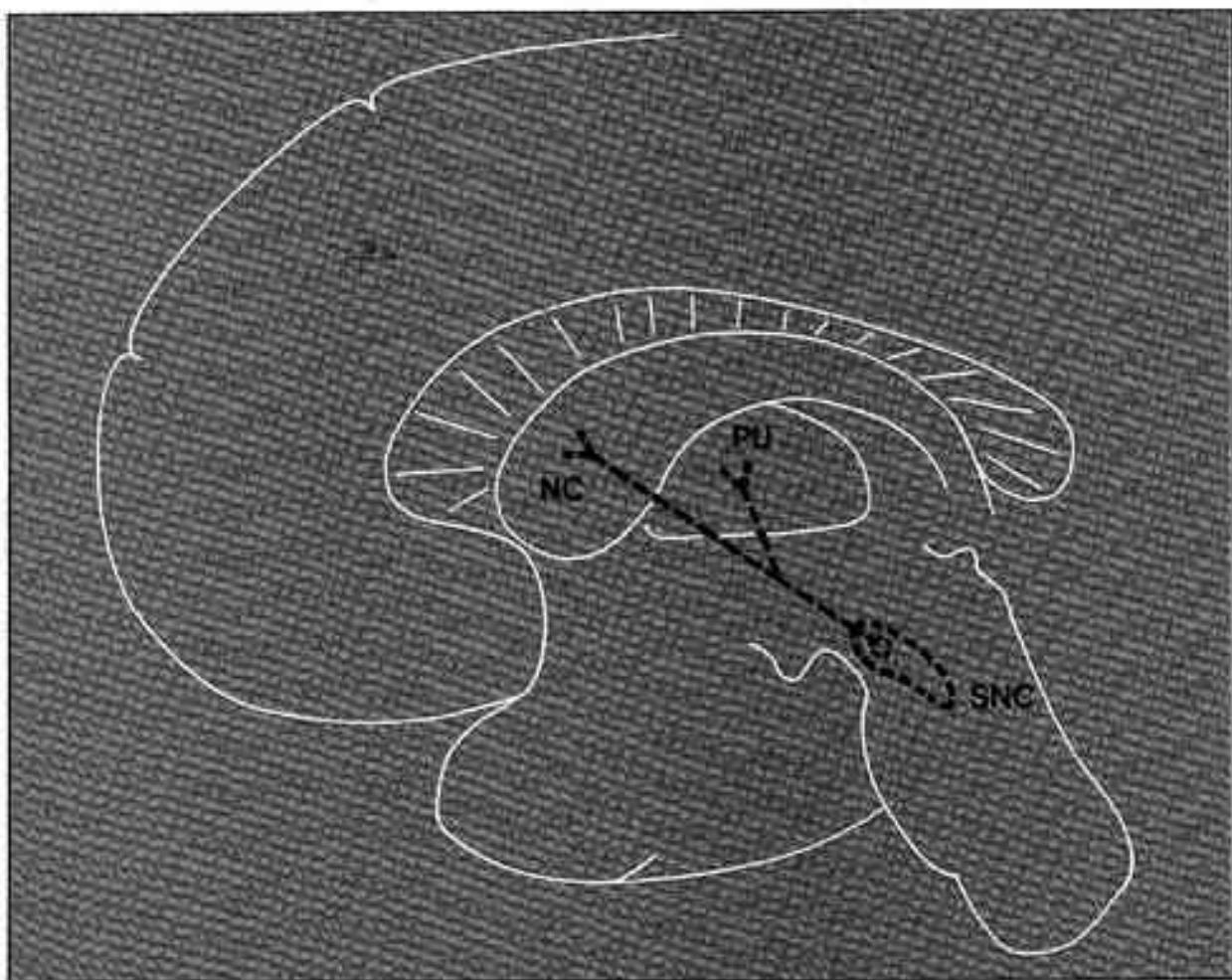


Schéma d'une coupe sagittale de cerveau humain montrant le système dopaminergique nigro-striatal étendu de la substance noire compacte (SNC) au striatum (noyau caudé NC) et putamen (PU).

DOPA-décarboxylase périphérique (Bartholini). L'idée est simple : pour éviter les vomissements liés à la stimulation des récepteurs dopaminergiques extra-cérébraux, il faut empêcher la transformation de L-DOPA en dopamine à la périphérie ; ce qui est possible grâce à une substance qui inhibe la DOPA-décarboxylase, enzyme de transformation de la L-DOPA en dopamine. Comme le médicament ne passe pas la barrière hémato-méningée, la L-DOPA, qui pénètre aisément dans le cerveau peut se transformer en dopamine dans les neurones dopaminergiques centraux où elle est active en restaurant la transmission dopaminergique. Cette association de L-DOPA et d'un inhibiteur de la DOPA-décarboxylase périphérique a ainsi le double avantage d'éviter les inconvénients tels que les vomissements et de réduire la dose quotidienne de L-DOPA puisqu'elle est moins détruite à la périphérie.

Plutôt que de donner aux malades le précurseur de la dopamine, pourquoi ne pas mettre au point des analogues synthétiques de la dopamine qui passent la barrière hémato-méningée et qui prendront directement la place du médiateur défaillant sur les sites récepteurs dopaminergiques dénervés (puisque les neurones dopaminergiques afférents sont détruits) ? Dans les années 1970, la première « dopamine synthétique » qui pénètre dans le cerveau est trouvée (Fuxe) : la bromocriptine est essayée avec succès dans la maladie de Parkinson en 1974. Depuis cette date plusieurs agonistes (1) dopaminergiques ont été mis au point. Utilisés le plus souvent en association avec la L-DOPA, leur intérêt tient surtout dans leur longue durée d'action.

#### *Maladie de Parkinson et L-DOPA : Quel avenir ?*

Pendant les premières années de traitement, le parkinsonien reprend, en règle générale, une vie normale. Après cette période euphorique survient malheureusement une phase de « déclin » pendant laquelle le parkinsonien va vivre avec sa maladie. Dépendant de la prise régulière des médicaments, il observe, au fil des ans, un « échappement » très progressif à l'efficacité thérapeutique. Des effets secondaires très désagréables de la L-DOPA apparaissent après quelques

années, essentiellement des mouvements anormaux involontaires de surdosage (si bien que le malade qui était immobile sans traitement est agité de contractions incontrôlées), des fluctuations de traitement dépendant essentiellement de la brève durée d'action de la L-DOPA (pouvant aboutir à de véritables effets on-off où le patient passe brutalement d'une période confortable à une phase d'immobilité pénible, souvent imprévisible). L'espérance de vie des malades étant remarquablement allongée grâce aux thérapeutiques substitutives, des symptômes se dévoilent avec une plus grande fréquence (bien que dans un petit nombre de cas), en particulier une lenteur d'idéation, parfois quelques troubles de mémoire. Dans ces cas, la L-DOPA, et plus encore les traitements classiques comme les anticholinergiques, peuvent provoquer des troubles psychiques (brutale exagération des troubles de mémoire voire délire et hallucinations). On imagine le désarroi personnel, les difficultés familiales et professionnelles qui en résultent. Alors, que faire ?

#### *Les médecins*

Une adaptation minutieuse du traitement est possible en essayant de donner suffisamment de L-DOPA (et ses adjuvants) pour entraîner une liberté de mouvement continue mais pas trop pour éviter les complications de surdosage. Une prise en charge médico-sociale et familiale du malade parkinsonien est indispensable. Il faut instruire et aider. Instruire, en apprenant, autant que possible, au malade (et à sa famille) à se traiter lui-même, ce qui revient à lui faire comprendre les fondements du traitement et donc le mécanisme physiopathologique du syndrome parkinsonien. Aider, c'est créer des maisons de repos, de rééducation ; favoriser une vie normale en permettant des soins à domicile, etc. Un effort indiscutable est réalisé par les pouvoirs publics. Dans ce but, une Association France-Parkinson (2) vient de se créer dont l'objectif est l'entraide, la divulgation des informations, la recherche.

#### *Les chercheurs*

Il serait souhaitable qu'ils appliquent de toute urgence les découvertes neurobiologiques qui se succèdent à des applications immédiates. Il est temps de proposer des projets de recherche multidisciplinaires en

unissant enfin les efforts des cliniciens et des neurobiologistes les plus compétents dans leur domaine.

En ce sens, la maladie de Parkinson constitue un modèle de choix. Les lésions cérébrales y sont relativement spécifiques. Il est ainsi plus aisé de comprendre le mécanisme des symptômes en effectuant de riches corrélations anatomo-cliniques et biochimiques. Et cela, pas seulement au plan moteur (le mouvement normal et anormal) mais intellectuel (qu'est-ce que la démence ?) et psychiatrique (puisque ces malades sont le plus souvent déprimés, exposés aux troubles psychiques dans quelques cas). Le moment est peut-être venu de s'attaquer à la cause de la maladie. On sait que ce n'est pas une affection héréditaire. Aucun virus n'a été trouvé. L'hypothèse auto-immune n'est pas exclue. L'observation de toxicomanes devenus brusquement parkinsoniens après absorption d'une drogue, le MNPTP (3), oriente actuellement les recherches vers une cause toxique. De fait, l'injection de cette drogue au singe détermine un syndrome parkinsonien très voisin de la maladie de Parkinson.

**A**insi, le neurologue, instruit dans le domaine de la physiopathologie, soigne les malades de manière plus efficace ; le neurobiologiste, qui dispose d'un riche modèle d'affection dégénérative du système nerveux innove en retour. Mais où en seraient les malades parkinsoniens et la recherche sur les neurotransmetteurs si, au début de ce siècle, un chimiste n'avait pas vomi en avalant le composé levogyre de la DOPA qu'il venait de synthétiser ? Pourtant la vraie découverte, dans les années 1960, repose sur une observation clinique fondée elle-même sur une expérience pharmacologique simple et astucieuse.

(1) Agoniste : se dit d'une drogue ayant avec un récepteur des relations de complémentarité.

(2) Association France-Parkinson, Clinique de Neurologie et Neuropsychologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13.

(3) MNPTP : N-Méthyl - 4-Phénol - 1,2,3,6-Tétrahydropyridine.

#### **BIBLIOGRAPHIE PROPOSÉE PAR LE COST**

Le Centre de documentation scientifique et technique du CNRS propose de fournir aux lecteurs intéressés une bibliographie comportant les 100 références les plus récentes signalées dans la base de données PASCAL (voir bon de commande p. 46).

# Les morphines endogènes

Découvertes il y a une dizaine d'années, les morphines endogènes ont provoqué, en neurobiologie, une explosion de recherches et de découvertes. On pense aujourd'hui que ces substances sont impliquées dans des phénomènes aussi variés que le contrôle de la douleur, le comportement émotionnel et même les maladies mentales.

Jean ROSSIER, Georges CHAPOUTHIER

**L**a morphine, substance extraite du pavot, est connue depuis l'Antiquité à la fois par ses propriétés d'abolition de la douleur et pour ses effets stupéfiants qui engendrent une toxicomanie particulièrement grave. Jusqu'à une date récente la façon dont cette substance végétale agissait sur le système nerveux était restée tout à fait mystérieuse. C'est il y a une dizaine d'années que les chercheurs ont commencé à comprendre le mode d'action de la morphine. Si celle-ci a des effets particulièrement puissants, c'est qu'elle reproduit — en l'exagérant — l'action de substances normalement présentes dans l'organisme animal, véritables « morphines endogènes » du corps des animaux et de l'homme. Ces morphines endogènes se trouvent, bien sûr, dans le cerveau — d'où le nom de morphines du cerveau qui leur est parfois donné — mais, il en existe aussi dans des organes extérieurs au système nerveux central comme les glandes surrénales. Nous avons ailleurs relaté l'historique de la découverte de ces substances (1) et nous voudrions résumer ici, à la lumière des plus récents résultats scientifiques, leurs propriétés les plus importantes et les espoirs que ces découvertes suscitent.

Il faut d'abord rappeler que la morphine du pavot et les morphines endogènes ne sont pas des substan-

ces chimiquement voisines. Alors que la morphine du pavot appartient à la famille des alcaloïdes, les morphines endogènes sont des peptides, c'est-à-dire de petites protéines. Les protéines sont, on le sait, ces agents universels du fonctionnement de l'organisme, constitués de chaînes d'acides aminés qui se replient dans l'espace pour former des figures caractéristiques. Chaque espèce de protéine présente ainsi une structure caractéristique dans l'espace et c'est cette structure qui est responsable des propriétés chimiques et biologiques (2). Si, tout en appartenant à des familles chimiques différentes, la morphine du pavot et les morphines endogènes ont les mêmes propriétés, c'est justement parce qu'elles ont une structure spatiale voisine (fig. 1). Mais comment peut-on passer de cette structure spatiale aux propriétés chimiques et biologiques ? On peut l'expliquer par l'existence dans l'organisme de « récepteurs de la morphine », c'est-à-dire de sites capables de se combiner à la morphine ou aux morphines endogènes un peu comme un gant peut s'adapter à une main ou une serrure à une clé. Si une molécule de morphine vient se combiner à eux, ces sites récepteurs déclenchent dans les cellules du tissu où ils se trouvent une cascade d'actions chimiques dont les résultats sont justement les propriétés évoquées plus haut. Depuis la découverte des premières morphines endogènes en 1973, près d'une vingtaine d'entre elles ont été isolées. Nous donnerons ici (fig. 2) les séquences en acides aminés des principales d'entre elles. Il s'agit donc de la constitution de la chaîne de base de ces peptides, sans tenir compte de la façon dont cette chaîne se pelotonne pour donner les structures spatiales que nous avons évoquées ci-dessus.

## Trois familles de morphines endogènes

Dès la découverte des premières enképhalines, on avait remarqué que leur séquence ressemblait à celle incluse dans une grosse hormone protéique, la  $\beta$ -lipotropine, produite par cette glande située à la base de l'encéphale, l'hypophyse (2) (fig. 3). On sait aujourd'hui que la  $\beta$ -lipotropine est la molécule d'origine des endorphines. Mais, contrairement à ce que l'on avait cru tout d'abord et malgré la similitude de séquence, les enképhalines ont leur origine ailleurs. C'est ainsi qu'on a pu aujourd'hui identifier trois grosses molécules protéiques qui sont à l'origine de trois familles de morphines endogènes. En effet, un peu à la manière des poupées russes qui s'embolent les unes dans les autres, ces grosses molécules protéiques appelées précurseurs se scindent en molécules plus petites (comme la  $\beta$ -lipotropine) qui peuvent à leur tour se scinder pour donner des morphines endogènes ou des hormones. La pro-opio-melano-cortine contient la  $\beta$ -lipotropine qui contient à son tour les différentes endorphines (dont la plus importante est la  $\beta$ -endorphine), mais elle contient aussi plusieurs hormones hypophysaires (corticotropine ou ACTH, une hormone responsable de la stimulation de la glande corticosurrénale ; hormones melanostimulantes ou MSH, responsable de la pigmentation chez les vertébrés inférieurs, mais dont les fonctions chez les vertébrés supérieurs sont encore mal comprises). La pro-opio-melano-cortine se trouve en abondance dans l'hypophyse, mais on la trouve également dans le cerveau. Les enképhalines (met-enképhaline, leu-

□ Jean Rossier, neurochimiste, est maître de recherche à l'INSERM.  
□ Georges Chapouthier, psychophysiologiste, est chargé de recherche au CNRS. Tous deux travaillent au laboratoire de physiologie nerveuse du CNRS à Gif-sur-Yvette.

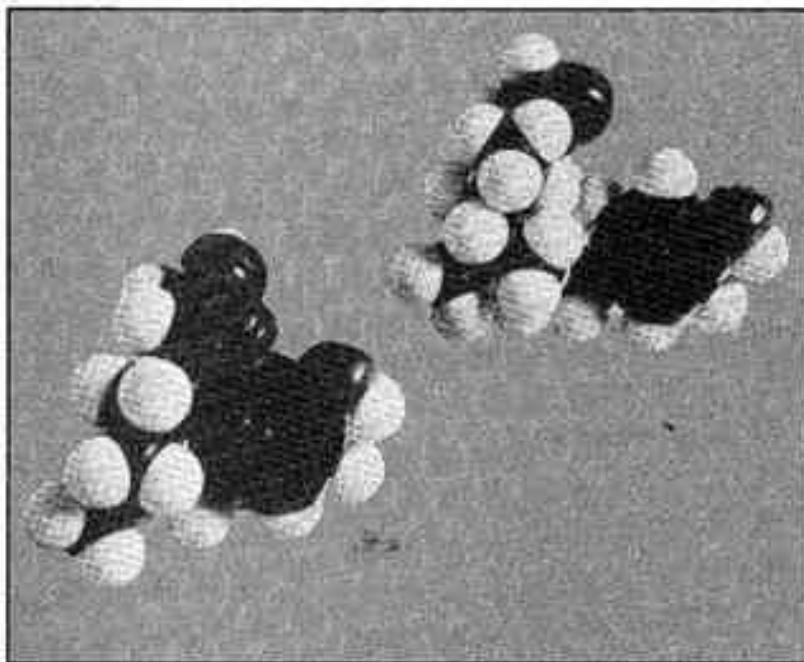


Fig. 1 — Morphines endogènes et morphine du pavot ont des structures similaires, comme le montre ce modèle où l'on voit à gauche une reconstitution de la molécule de morphine et à droite un dérivé des enképhalines ( cliché Roques).

Fig. 2 — Schéma des séquences des principales morphines endogènes. Les ensembles de trois lettres représentent les différents acides aminés. On voit qu'il existe de nombreuses parentés de séquences entre les différentes molécules.

enképhaline, heptapeptide, octopeptide) ont pour origine une grosse molécule la **pro-enképhaline** que l'on trouve en abondance dans les glandes médullo-surrénales. La figure 4 donne l'essentiel de la séquence de la pro-enképhaline. On remarque qu'elle contient quatre exemplaires de la met-enképhaline pour un exemplaire de la leu-enképhaline, un de l'heptapeptide et un de l'octopeptide. Nous avons montré récemment que cette pro-enképhaline existe aussi dans le cerveau (3). La découverte de la molécule d'origine des dynorphines et de l' $\alpha$ -néoendorphine est toute récente ; elle découle des travaux du groupe de Numa au Japon en 1982. La **prodynorphine** peut libérer, outre les trois molécules représentées sur la figure 2, un nombre assez grand de « variantes », c'est-à-dire de molécules qui sont des fragments plus courts ou plus longs mais contenant un morceau de séquence commune avec les trois peptides de la figure 2. Nous retrouvons ici l'image des poupees russes. En fait, selon les tissus ou selon les conditions physiologiques certains fragments pourraient être secrétés plutôt que d'autres (5). L'interprétation fonctionnelle de tels découpages différentiels serait évidemment très intéressante. Dans ces trois grosses molécules d'origine, les morphines endogènes ou les hormones qui peuvent être libérées sont souvent entourées de paires d'acides aminés basiques (lysine, arginine) qui sont des signaux pour le découpage par des enzymes. Le schéma de la pro-enképhaline (fig. 4) en donne un exemple.

Dans le cas de la pro-enképhaline que nous prendrons comme exemple, on commence à connaître assez bien la façon dont s'effectue la libération des enképhalines. Dans les glandes médullo-surrénales, le pas-

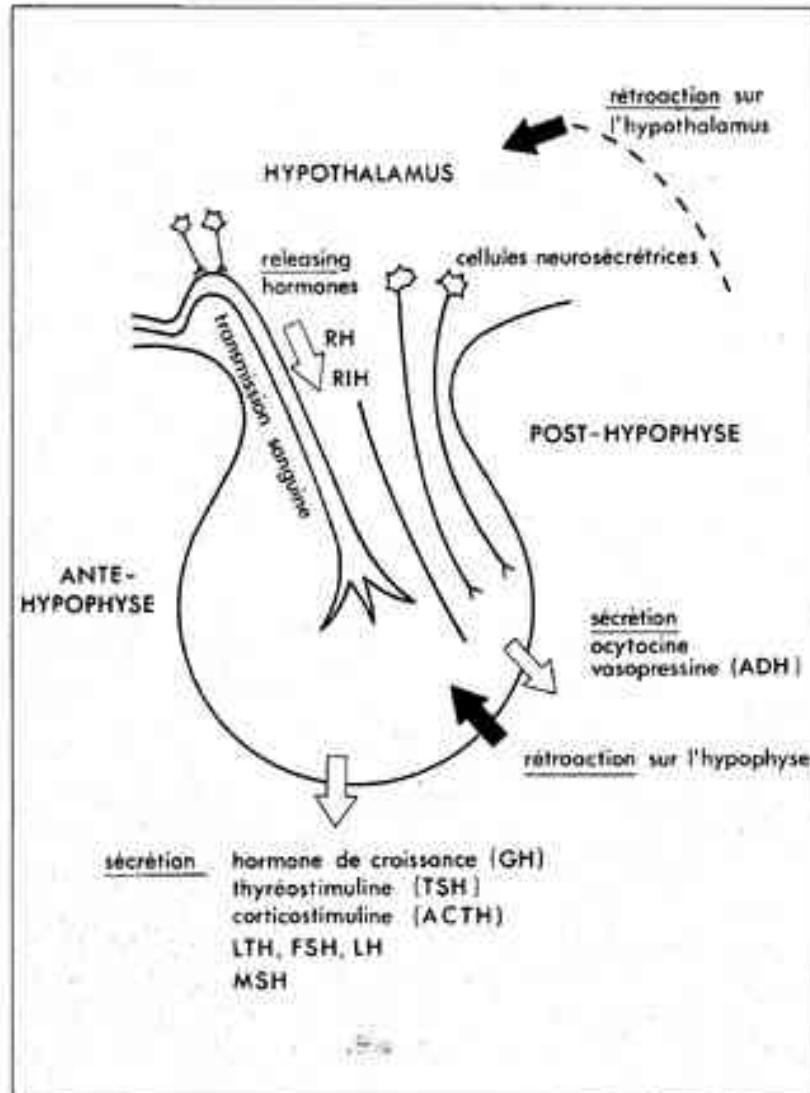


Fig. 3 — Schéma de l'hypophyse. L'hypophyse, petite glande située à la base de l'encéphale, comprend une partie antérieure (ante-hypophyse) et une partie postérieure (post-hypophyse). Sous l'action des releasing hormones de l'hypothalamus, l'ante-hypophyse secrète diverses hormones notamment l'ACTH. Le post-hypophyse secrète l'ocytocine et la vasopressine. Les sécrétions d'hormones sont accompagnées de sécrétions de morphines endogènes. (d'après J.J. Matras, G. Chapouthier, *L'Ind et l'acquis des structures biologiques*, Editions PUF).

sage de la pro-enképhaline aux enképhalines se fait par des étapes intermédiaires où existent des peptides plus longs que les enképhalines et qui constituent des stades de découpage moins avancés. Dans le cas des surrénales ces peptides tendent à s'accumuler en assez grandes quantités. On peut montrer d'autre part que les enképhalines sont contenues dans les granules chromaffines adrénergiques de la médullo-surrénale. Une stimulation physiologique de la glande aboutit à la sécrétion simultanée d'adrénaline et d'enképhalines, provenant de granules « matures » où le découpage des enképhalines est parvenu à son terme. Mais une sti-

mulation plus violente, non physiologique, peut aboutir à la cosécration d'adrénaline et de peptides plus longs, provenant de granules « immatures » où le découpage n'est pas parvenu à son terme. Divers arguments suggèrent que les mêmes mécanismes opèrent dans le cerveau lui-même, mais les peptides longs ne semblent pas s'y accumuler. Quant à la dégradation des enképhalines dont la durée de vie est brève (quelques minutes), elle est effectuée par divers mécanismes enzymatiques, dont une « enképhalinase » qui coupe en deux les enképhalines pour les rendre inactives.

Dans le cerveau nous avons pu

identifier le premier morceau de la molécule pro-enképhaline, celui qui ne contient pas les enképhalines et qui correspond aux 70 premiers acides aminés de la séquence. Nous avons appelé ce fragment « synenkephaline ». Le préfixe syn- (du grec pour « avec ») indique que cette grosse molécule accompagne les enképhalines lors de la sécrétion. La synenkephaline nous paraît avoir, sur le plan pratique, une grande importance. En effet, alors que les enképhalines sont, comme nous venons de le voir, rapidement dégradées, la synenkephaline a une durée de vie beaucoup plus longue. Son dosage dans le sang efférent des glandes médullo-surrénale, voire dans le liquide céphalo-rachidien de patients après ponction lombaire, pourrait être une technique très prometteuse pour l'analyse clinique de la sécrétion d'enképhaline chez l'homme.

A l'instar du couple adrénaline-enképhaline dans les surrénales, les morphines endogènes sont souvent co-localisées avec des hormones traditionnelles. Ainsi a-t-on pu montrer l'existence d'une co-localisation d'ocytocine (hormone qui intervient dans divers aspects du comportement reproducteur) et de met-enképhaline ou de vasopressine (hormone qui contrôle la pression sanguine et l'excrétion urinaire) et de dynorphine dans l'axe hypothalamo-hypophysaire. De même nous avons vu plus haut que la  $\beta$ -endorphine était secrétée en même temps que l'ACTH et la MSH (6). Les raisons physiologiques de cette co-sécrétion sont mal connues. Peut-être la sécrétion de morphine endogène sert-elle de rétro-signal pour informer les structures sécrétrices sur l'intensité de leur sécrétion d'hormones. En outre les morphines endogènes ne sont pas seulement libérées en co-sécrétion ; dans certains cas elles constituent le médiateur unique dans certains noyaux du système nerveux (fig. 5).

Un autre argument en faveur de la subdivision des morphines endogènes en plusieurs familles différentes se trouve dans l'existence de plusieurs types de sites récepteurs. Ainsi les récepteurs  $\mu$  (mu) se lieraient aux enképhalines et aux endorphines, mais les récepteurs  $\delta$  (delta) seraient spécifiques des enképhalines seules et les récepteurs  $\alpha$  (kappa) spécifiques des dynorphines et de l' $\alpha$ -endorphine. Ce qui suggère encore pour ces dernières, une certaine indépendance par rapport aux autres enképhalines.

## Fonctions des morphines endogènes

Les fonctions des morphines endogènes paraissent être nombreuses et on n'en connaît sans doute encore qu'une petite partie. Nous avons vu plus haut que ces substances présentaient de nombreuses interactions et co-sécrétions avec les hormones. La signification de cette co-sécrétion n'est pas parfaitement comprise. Mais les morphines endogènes ont pu être impliquées

dans d'autres phénomènes : contrôle de la douleur, stress et émotion, maladies mentales.

### Le contrôle de la douleur

Compte-tenu des propriétés bien connues de la morphine du pavot, l'une des propriétés des morphines endogènes est évidemment le contrôle de la douleur. Au niveau de la moelle épinière, les enképhalines interviennent lors de la conduction des sensations douloureuses de la peau vers l'encéphale. On sait que le

passage d'une information entre deux cellules nerveuses se fait par l'intermédiaire d'une synapse (fig. 5). Les voies de la douleur utilisent comme médiateur un peptide, la substance P. Les voies nerveuses qui modulent et bloquent le message douloureux utilisent comme médiateurs les enképhalines. Celles-ci ont, nous l'avons vu, une durée d'action brève qui fait qu'elles n'ont pas les effets prolongés antidouleur de la morphine du pavot. Mais en bloquant la destruction des enképhalines par le thiophan (qui empêche l'action de l'enképhalinase) B. Roques et J.C. Schwartz ont prolongé l'action anti-douleur des enképhalines. Au niveau de l'encéphale même, plus exactement dans la substance grise périaqueducale qui intervient dans le contrôle de la douleur, on a localisé des circuits de neurones qui utilisent la  $\beta$ -endorphine comme médiateur. Si le rôle précis des divers récepteurs que nous avons vu plus haut reste obscur, celui du récepteur  $\mu$  en revanche a pu être lié à l'inhibition du message douloureux au niveau central. Tant sur le plan théorique que sur le plan pratique et thérapeutique, le contrôle de la douleur par les circuits à  $\beta$ -endorphine de la substance périaqueducale a une grande importance. J.M. Besson avait montré dès 1975 que si l'on stimulait électriquement ces circuits, on pouvait obtenir une analgésie prolongée. Des applications pratiques dans le cas des douleurs rebelles chez l'homme ont d'ores et déjà été faites. Les patients sont porteurs d'une électrode dans la substance périaqueducale qu'ils peuvent eux-mêmes stimuler pour combattre les douleurs trop vives.

### Stress et émotion

Dans la réponse à une agression physiologique, on sait qu'interviennent la médullo-surrénale, qui libère de l'adrénaline, puis la cortico-surrénale, qui libère des corticostéroïdes. Les deux types de sécrétions correspondent aux deux temps successifs de la réponse à une agression : réponse rapide par l'adrénaline qui stimule le cœur, les muscles, etc., réponse à plus long terme par les corticostéroïdes, qui stimulent le métabolisme général. Les corticostéroïdes sont d'ailleurs libérés sur l'ordre d'une hormone de l'hypophyse, l'ACTH ou corticotropine. Nous avons vu plus haut que les enképhalines étaient libérées en même temps que l'adrénaline et la

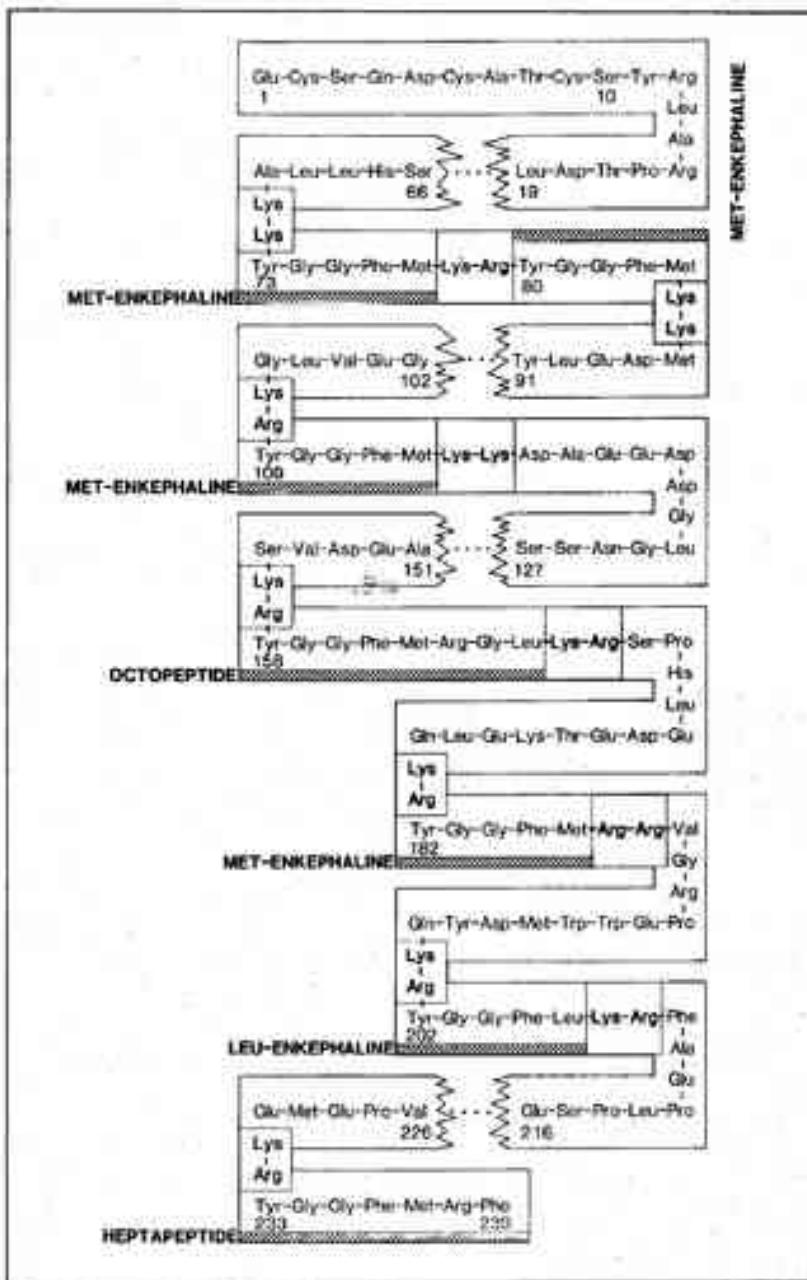


Fig. 4 — Structure de la pro-enképhaline. Sur la séquence en acides aminés on voit les différentes molécules de morphines endogènes ainsi qu'en hachuré les sites de découpage.

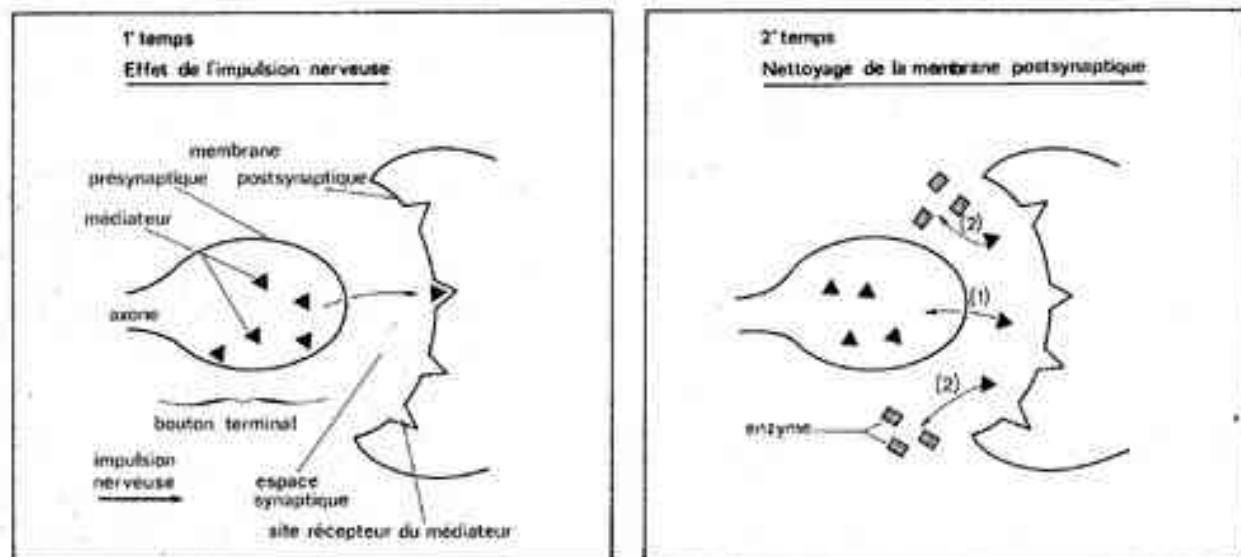


Fig. 5 — Schéma d'une synapse. La jonction entre deux cellules nerveuses ou neurones se fait par de telles synapses où l'axone du premier neurone vient se terminer en « bouton terminal ». A l'arrivée de l'impulsion nerveuse, une substance (médiaiteur) est sécrétée par le premier neurone et va exciter les sites récepteurs du neurone suivant (1<sup>er</sup> temps). Pour que l'excitation ne dure pas en permanence, le médiateur est ensuite, dans un deuxième temps, soit récupéré par le premier neurone (1), soit détruit sur place par des enzymes (2). (D'après G. Chapouthier, J.J. Matras, *Introduction au fonctionnement du système nerveux*, Editions Medsi).

$\beta$ -endorphine en même temps que l'ACTH. Tous ces résultats suggèrent entre morphines endogènes et stress l'existence d'un lien qu'il appartiendra à la recherche ultérieure de préciser. De ces réponses périphériques on peut rapprocher des réponses centrales, au niveau de l'encéphale lui-même. Les morphines endogènes et leurs récepteurs y sont abondants dans le système limbique, très important ensemble de noyaux encéphaliques qui contrôle l'émotivité et intervient dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire. Divers dérivés des enképhalines et des endorphines semblent avoir une action sur l'apprentissage et cette action pourrait être indirecte, par le biais de l'émotivité : ainsi en modifiant l'émotivité, on modifierait les aptitudes d'apprentissage des animaux (7).

#### Obésité et maladies mentales

Les morphines endogènes ont encore été impliquées dans divers troubles pathologiques. Ainsi on a remarqué un accroissement de la  $\beta$ -endorphine hypophysaire chez les animaux obèses. Une substance antagoniste des morphines endogènes, la naltrexone, semble même avoir, chez l'animal, une action anti-obésité. Mais la question est sans doute plus compliquée et le mécanisme de l'obésité pourrait impliquer les morphines cérébrales. Divers travaux sont conduits pour éclaircir cette importante question.

Sur le plan comportemental, des administrations de fortes doses de  $\beta$ -endorphine produisent chez le rat une catalepsie spectaculaire (rigidité des muscles et absence totale de mouvements) qui peut durer plusieurs heures. Mais ce phénomène ne semble pas pouvoir être obtenu chez les primates. Malgré cette objection, comme la catalepsie est un phénomène retrouvé parfois dans des cas de schizophrénie, David De Wied (1) a pu proposer en 1979 une théorie biochimique de la schizophrénie, fondée sur la dégradation de la  $\beta$ -endorphine en fragments plus courts. L'un de ces fragments agirait comme un neuroleptique endogène. Cette théorie spectaculaire reste évidemment à confirmer.

**L**e domaine d'action des morphines endogènes est donc immense : douleur, émotion, apprentissage, obésité, maladies mentales ont ou pourraient avoir à faire, sous une forme ou sous une autre, avec ces molécules. Sur le plan fondamental la découverte de ces agents vient enrichir nos connaissances. A côté des médiateurs, molécules petites qui transmettent l'impulsion nerveuse à la synapse (fig. 5) et des hormones à action souvent plus distante et plus prolongée (2), il existerait des classes de molécules comme les morphines endogènes dont l'action serait parfois celle de médiateurs, parfois celle d'hormones, parfois celle de « modulateurs »

réglant la libération d'autres médiateurs. Les nombreux cas de co-localisation et de co-sécrétion que nous avons signalés plus haut cadrent bien avec cette aspect modulateur. Encore faudrait-il opposer les molécules à action rapide (quelques minutes) comme les enképhalines et les molécules à action plus prolongée comme les endorphines (quelques heures). Il reste que ces molécules, découvertes il y a quelques années à peine, occupent d'ores et déjà dans les sciences neurobiologiques une place exceptionnelle que les diverses voies de recherche que nous avons énumérées dans cet article, ne pourront que confirmer.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) J. Bousquet, G. Chapouthier, *La Recherche*, 1982, 118, pp. 129-130 et *Endevour*, 1982, 5(4), pp. 169-176.
- (2) J.J. Matras, G. Chapouthier, *L'essai et l'œuvre des structures biologiques*, PUF, 1981. On trouvera dans ce livre une description des bases classiques de la biologie moléculaire et de l'endocrinologie.
- (3) D.R. Linton et coll., *Nature*, 1982, 302, 83-85.
- (4) J. Bousquet, *Nature*, 1982, 298, pp. 221-222.
- (5) E. Weber et coll., *Frontiers in Neuroscience*, Août 1983, pp. 333-336.
- (6) J. Bousquet et coll., *Nature*, 1977, 270, pp. 618-620.
- (7) G. Chapouthier, dans J.A. Deutsch (éditeur), *Physiological Basis of Memory* (second edition), Academic Press, 1983, pp. 1-47.

#### BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE PROPOSÉE PAR LE CDST

Le Centre de documentation scientifique et technique du CNRS propose de fournir aux lecteurs intéressés une bibliographie comportant les 100 références les plus récentes signalées dans la base de données PASCAL (voir bon de commande p. 46).

# Exploration de la circulation sanguine et du métabolisme du cerveau

La complexité des voies d'apport sanguin au cerveau explique la grande variété des méthodes développées pour leur exploration. Au cours de ces dernières années, les physiologistes et les cliniciens ont bénéficié de nouvelles techniques qui ont permis de réaliser des progrès considérables dans le domaine de la physiologie et de la physiopathologie cérébrovasculaires.

Jacques SEYLAZ

**L**e cerveau, par rapport à d'autres organes, se caractérise par un tissu à activité métabolique élevée. Ses besoins énergétiques, qui varient dans le temps et selon les structures cérébrales, sont couverts par la combustion aérobique du glucose. Cet apport énergétique est assuré par la circulation sanguine cérébrale dont les multiples mécanismes de régulation sont adaptés aux variations locales de l'activité neuronale. Toute perturbation ou insuffisance dans l'apport sanguin au cerveau peut se traduire par des troubles sévères des fonctions cérébrales. Or, le cerveau est un organe privilégié ; alors qu'il ne représente que 2,2 % du poids du corps de l'homme, il consomme, dans les conditions basales 18 % de l'oxygène disponible pour l'ensemble de l'organisme et sa circulation sanguine est assurée par 15 % du débit cardiaque. De plus, des mécanismes hémodynamiques complexes de protection sont mis en jeu afin d'assurer un apport suffisant d'oxygène au cerveau dont la circulation sanguine locale est le vecteur.

La complexité des voies d'apport sanguin au cerveau, l'existence de multiples réseaux anastomotiques (a) et les difficultés d'exploration directe des vaisseaux cérébraux, protégés dans la boîte crânienne, expliquent la grande variété des méthodes développées pour la détermination du débit sanguin et du métabolisme du cerveau. L'observation des vaisseaux pie-mériens (b) et la mesure de la température du tissu cérébral

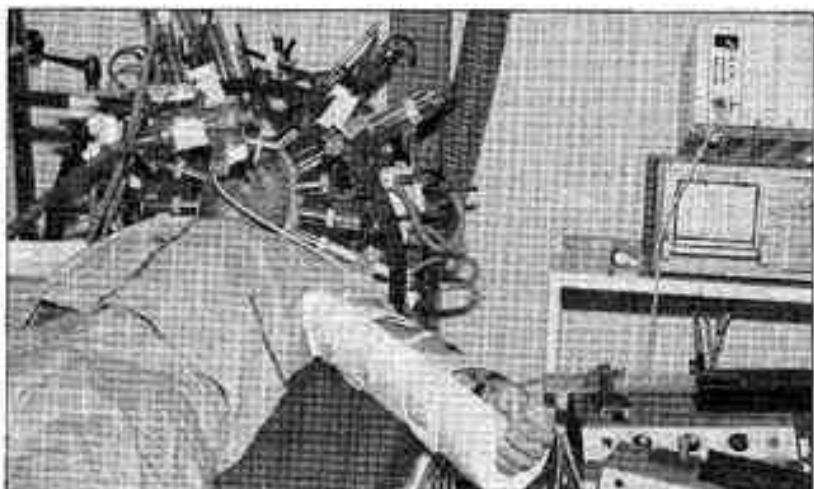


Fig. 1a — Appareillage de mesure multirégionale du débit sanguin cérébral par injection intraveineuse de Xénon 133. La détection de l'activité isotopique est effectuée par 26 compteurs disposés symétriquement sur le cuir chevelu. La mesure de la recirculation est déterminée à l'aide d'un compteur supplémentaire qui détecte l'activité de l'air expiré. La pression partielle en gaz carbonique est enregistrée de façon continue, pendant l'examen. Appareillage réalisé en collaboration avec le Service d'exploration fonctionnelle du système nerveux de l'hôpital Lariboisière, le DEIN du CEN Sachay (CEA) et la Société Mecaserco.

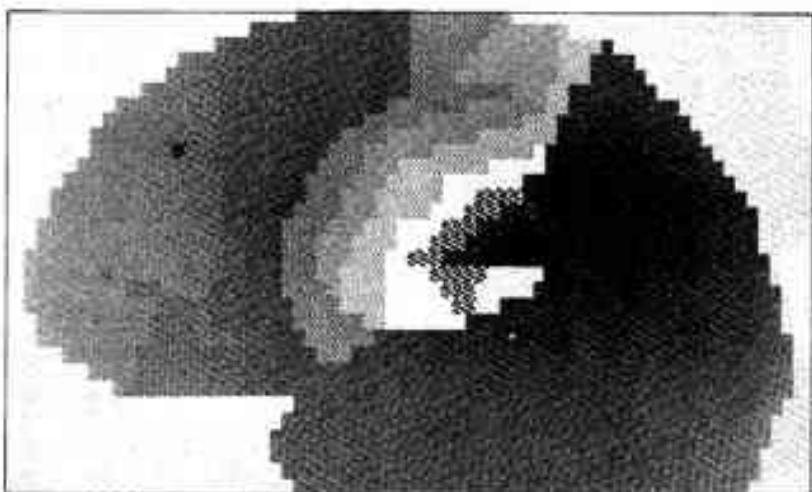


Fig. 1b — Exemple de cartographie hémisphérique gauche de débit sanguin cérébral régional durant l'activité motrice du membre supérieur droit. On remarque que les régions pariéto-rolandiques présentent une nette augmentation du débit sanguin cérébral, due à l'élévation du métabolisme neuronal à ce niveau.

Jacques Seylaz, maître de recherche au CNRS, dirige le laboratoire de physiologie et de physiopathologie cérébrovasculaire (ERA 361 CNRS, U182 INSERM) - Faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis - 10 avenue de Verdun - 75010 Paris.

étaient pratiquées dès la première moitié du dix-neuvième siècle. Il n'est évidemment pas possible de mentionner tous les développements méthodologiques réalisés depuis lors ; seules les techniques récentes, résultats d'améliorations successives au cours du temps, feront l'objet d'une description succincte.

### Méthodes utilisées chez l'animal

**A**ucune méthode ne permet de contrôler la circulation sanguine et le métabolisme du cerveau sous tous ses aspects. Certaines d'entre elles sont quantitatives, multirégionales, mais ne déterminent ces variables qu'à un instant donné, d'autres sont continues et locales mais l'estimation du flux sanguin ou du métabolisme local est qualitative.

Les techniques quantitatives les plus fiables et les plus utilisées actuellement sont fondées sur le principe de Fick : la variation par unité de temps de la concentration d'une substance diffusant librement entre le sang et un organe est égale au débit du sang dans cet organe multiplié par la différence des concentrations artérielle et veineuse de cette substance. Ces techniques impliquent l'injection intraveineuse d'un traceur diffusant librement dans le parenchyme cérébral. Les traceurs radioactifs les plus utilisés sont marqués par du carbone 14 ou par du tritium. La quantification de la méthode nécessite la détermination de la courbe de contamination artérielle par le traceur (1). La concentration du traceur dans le tissu cérébral est déterminée *post-mortem* soit par autoradiographie (coupes de cerveau et exposition sur film bétasensible (voir photo de couverture) soit par prélèvement d'échantillons de structures cérébrales (comptage de l'activité bêta en scintillation liquide). La détermination multirégionale du débit sanguin cérébral est ainsi obtenue avec une très bonne résolution spatiale. La limitation de la méthode réside essentiellement dans le fait que l'on ne peut effectuer qu'une seule mesure chez un même animal.

Il est possible de réaliser une approche complémentaire de la circulation cérébrale en mesurant la conductibilité thermique du tissu. Les méthodes thermiques, toutes voisines dans leur principe, consistent dans la mesure locale des varia-

tions de la chaleur emportée par convection ; ces variations de thermocconductibilité tissulaire permettent de déterminer qualitativement, mais de manière continue, les variations de la circulation sanguine d'une structure cérébrale.

Nous signalerons une troisième technique, fondée sur la spectrométrie de masse, qui permet, à l'aide d'une seule sonde introduite dans le parenchyme cérébral, la détermination simultanée du débit sanguin et des pressions partielles des gaz physiologiques (2). Les molécules gazeuses sont prélevées en continu, ionisées et séparées suivant leur masse moléculaire. Les pressions partielles des gaz physiologiques (azote, oxygène, dioxyde de carbone) peuvent être ainsi quantitativement déterminées. De plus, et simultanément, il est possible de mesurer la pression partielle d'un gaz traceur inerte, tel l'hélium, introduit séquentiellement dans l'organisme par inhalation. Le débit sanguin est alors déterminé à partir de la vitesse d'élimination du traceur (modèle monoexponentiel déduit du principe de Fick). L'intérêt de cette méthode réside dans le fait que les mesures sont répétables à volonté pendant une même expérience et pendant plusieurs semaines chez le même animal. De plus, la détermination simultanée des pressions partielles en oxygène et en dioxyde de carbone qu'elle autorise, fournit un indice continu des variations du métabolisme tissulaire.

Quant à la consommation de glucose *in vivo*, seule une méthode développée par Sokoloff et ses collaborateurs en 1977 permet sa mesure multirégionale (3). Elle est fondée sur l'utilisation de 2-désoxy-D-<sup>14</sup>C glucose comme traceur. Cet analogue marqué du glucose est métabolisé suivant la même voie que celui-ci et en proportion définissable. Cependant, à l'inverse du glucose, son produit, le <sup>14</sup>C désoxyglucose-6-phosphate, ne pouvant plus subir de transformation métabolique, s'accumule essentiellement dans le tissu, ce qui permet l'utilisation de la technique d'autoradiographie quantitative. Toutefois, la consommation de glucose ne peut être exprimée en termes quantitatifs qu'en utilisant une équation opérationnelle, ce qui nécessite l'état stable de l'animal pendant quarante-cinq minutes, la mesure de la contamination artérielle par le traceur, et la concentration constante du glucose dans le plasma.

### Méthodes utilisées chez l'homme

**A**ux deux objectifs qui ont dicté le développement des techniques utilisées chez l'homme, la précision dans la quantification des mesures et l'optimisation de la résolution spatiale, s'ajoutait un impératif primordial, celui de la totale innocuité de la mesure.

La méthode la plus utilisée dans les services d'exploration fonctionnelle du cerveau est fondée sur la mesure de la clairance d'un traceur (vitesse d'élimination), le Xénon 133, introduit dans l'organisme par inhalation ou par injection intraveineuse (4). L'activité isotopique du traceur, qui diffuse librement dans le parenchyme cérébral, est enregistrée par des détecteurs disposés autour de la tête du patient (fig. 1). L'ensemble des données fournies par les détecteurs ainsi que la contamination du traceur dans le sang artériel, estimée à partir de la mesure de la contamination de l'air expiré par le malade, sont gérées par un mini-ordinateur. Des logiciels ont été mis au point afin de tenir compte de la recirculation du traceur ainsi que de la contamination extracérébrale (élimination de la radioactivité en provenance des tissus irrigués par la carotide externe : scalp, crâne et meninges). Cette méthode permet en une dizaine de minutes la détermination bilatérale, simultanée et multirégionale, de la circulation sanguine cérébrale dans l'ensemble des régions corticales.

Très récemment, une équipe scandinave a mis au point une méthode identique dans son principe, mais qui permet une mesure de la circulation sanguine locale par exploration tomographique du cerveau (5). L'ensemble des détecteurs est remplacé par un nombre beaucoup plus élevé de capteurs gamma sensibles, disposés sur un cylindre entourant la tête du patient. Un traitement informatique approprié permet de déterminer simultanément l'activité isotopique, en fonction du temps, de l'ensemble de petits volumes inclus dans la coupe de cerveau observée. Contrairement à la méthode précédente, cet appareillage permet la détermination du débit sanguin cérébral dans des structures profondes du cerveau.

(1) Assumption: communication entre deux vaisseaux.

(2) La première est l'une des meninges.



Fig. 2a — Vue générale du système de tomographie par émission bêta (service hospitalier Frédéric Joliot, Orsay). Sur la gauche, le malade est allongé sur le lit de la caméra, la tête du malade située dans le champ de détection. Au premier plan, la console de commande du système et du traitement des données. A l'arrière plan, à droite, le calculateur et les systèmes de visualisation des images.

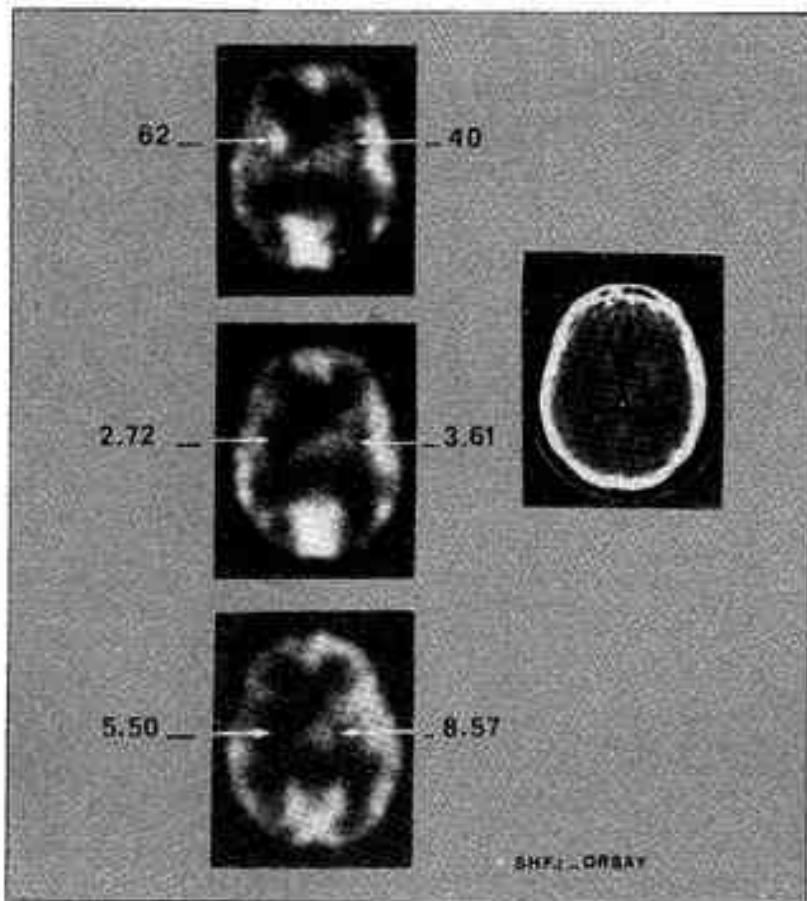


Fig. 2b — Exemple d'application de la caméra à positrons. A gauche, images tomographiques axiales représentant le débit sanguin cérébral, la consommation d'oxygène et la consommation de glucose chez un patient présentant un infarctus dans l'hémisphère cérébral gauche (étudié au 5<sup>e</sup> jour). On remarque un découplage entre les variables mesurées dans la région pathologique : le débit sanguin cérébral est augmenté alors que les consommations d' $O_2$  et de glucose sont effondrées. (Les chiffres indiqués permettent de quantifier ces variables). A droite, tomographie à rayonnement X. Document aimablement fourni par le service hospitalier Frédéric Joliot (CEA, Département de Biologie).

Il faut mentionner enfin l'existence d'autres méthodes tomographiques qui ont l'intérêt, non seulement de déterminer le débit sanguin cérébral, mais aussi de permettre l'évaluation du métabolisme du cerveau. Cependant, leur coût considérable explique que très peu de laboratoires puissent en bénéficier (actuellement, en France, seul le service hospitalier Frédéric Joliot à Orsay possède un tel équipement) (6). Le dispositif est une sorte de « caméra » formée de plusieurs rangées de détecteurs placés en couronne autour de la tête du patient (fig. 2). Le principe de cette technique est fondé sur l'utilisation de radio-isotopes à vie brève, émetteurs d'électrons positifs. Ceux-ci, lorsqu'ils rencontrent un électron négatif, s'anihilent, et émettent deux rayonnements gamma de 511 Kev, diamétralement opposés. Cette propriété de rayonnement permet de déterminer l'origine de l'émission située sur la droite définie par les capteurs qui ont enregistré simultanément, les deux rayonnements. Le système de détection couplé à un ordinateur gérant en particulier un traitement d'images, permet de déterminer en fonction du temps l'activité isotopique d'un volume tissulaire intracérébral avec une certaine précision quant au degré de localisation et donc d'effectuer une mesure multirégionale de la circulation sanguine cérébrale, ce qui lui confère une incontestable supériorité. L'utilisation de traceurs isotopiques de demi-vie courte tel  $^{15}O$ ,  $^{13}N$ ,  $^{11}C$  ou  $^{18}F$  implique cependant la présence d'un cyclotron sur le site même du service hospitalier, ce qui restreint la généralisation d'un tel appareillage. De plus, cette technique est la seule à permettre la détermination atraumatique *in vivo* de variables liées au métabolisme cérébral local, telles la consommation locale d'oxygène et l'utilisation de glucose (7).

Nous signalerons enfin que plusieurs équipes françaises et étrangères travaillent depuis peu à la mise au point d'un mode d'investigation susceptible de remplacer dans l'avenir les techniques précédemment décrites : l'exploration du métabolisme tissulaire par résonance magnétique nucléaire (RMN). L'on sait que l'usage de la RMN du proton à des fins d'imagerie a dépassé le stade des études techniques. Ce matériel permet d'obtenir des tomographies du cerveau ou du corps entier, représentatives de la densité

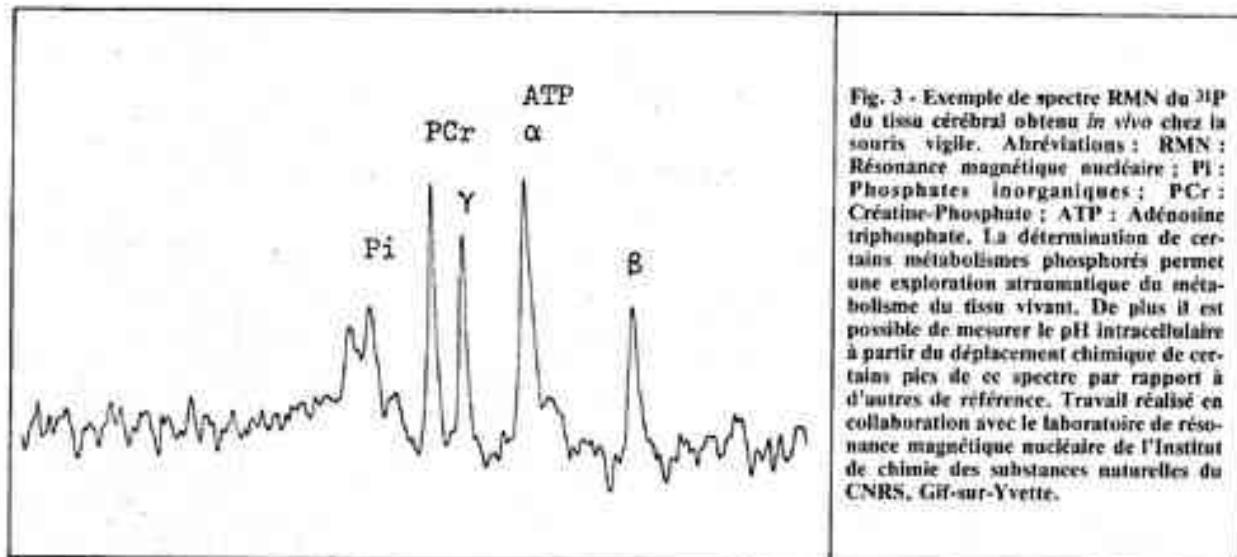


Fig. 3 - Exemple de spectre RMN du  $^{31}\text{P}$  du tissu cérébral obtenu *in vivo* chez la souris vivante. Abréviations : RMN : Résonance magnétique nucléaire ; Pi : Phosphates inorganiques ; PCr : Créatine-Phosphate ; ATP : Adénosine triphosphate. La détermination de certains métabolismes phosphorés permet une exploration atraumatique du métabolisme du tissu vivant. De plus il est possible de mesurer le pH intracellulaire à partir du déplacement chimique de certains pics de ce spectre par rapport à d'autres de référence. Travail réalisé en collaboration avec le laboratoire de résonance magnétique nucléaire de l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS, Gif-sur-Yvette.

de protons *in vivo* chez l'homme avec des qualités d'images morphologiques analogues, voire supérieures à certains tomographes utilisant le rayonnement X. Il est important de noter que les applications de la RMN ne se limitent pas à l'imagerie pure mais permettent aussi l'exploration atraumatique du métabolisme du tissu vivant. En effet, l'utilisation de champs magnétiques statiques plus intenses permet d'aborder la spectrométrie *in vivo* de noyaux tels que le  $^{31}\text{P}$ , le  $^{13}\text{C}$ , ou le  $^{15}\text{N}$  qui sont soit présents naturellement, soit susceptibles d'être incorporés comme traceurs dans la plupart des molécules intervenant dans le métabolisme tissulaire. Il est donc possible, grâce à l'utilisation de gradients de champs magnétiques, de sélectionner dans un organe donné un certain volume dont on pourra déterminer les caractéristiques métaboliques (fig. 3). L'intérêt et l'utilité de telles techniques sont évidents puisqu'elles permettent d'évaluer notamment le pH intracellulaire et l'état du métabolisme énergétique local d'un tissu, de façon totalement atraumatique. Cette technique qui a fait l'objet d'améliorations remarquables très récemment devrait trouver un essor spectaculaire dans un avenir proche.

#### Les principaux résultats acquis

**A**u cours de ces dernières années, les physiologistes et les cliniciens ont donc bénéficié de nouveaux moyens d'exploration qui expliquent, tout au moins

partiellement les progrès considérables réalisés dans le domaine de la physiologie et de la physiopathologie cérébrovasculaires. Si les grands principes de régulation sont connus depuis longtemps, telle la stabilité du débit sanguin cérébral lorsque la pression artérielle varie ou l'adaptation de la circulation sanguine locale à la demande métabolique locale, les mécanismes intrinsèques intervenant dans la vasomotricité cérébrale restent inconnus ou controversés. Les progrès récents coïncident avec la mise en évidence de l'existence de l'innervation sympathique, parasympathique, sérotoninergique des vaisseaux cérébraux ; cela grâce à des méthodes histo-chimiques également mises au point récemment. Des résultats très significatifs ont également été obtenus dans l'étude des mécanismes d'action de médiateurs chimiques tels que les catécholamines, certains peptides et autres. Si l'aspect fonctionnel des diverses innervations et l'action de certains médiateurs chimiques sont démontrés, leurs interventions dans des situations physiologiques ou physiopathologiques restent à préciser.

Sur le plan physiopathologique, les recherches récentes les plus notables ont concerné l'étude des indications chirurgicales de revascularisation cérébrale, en particulier lorsqu'une anastomose temporo-sylvienne (c) est envisagée. Les méthodes d'exploration de la circulation sanguine cérébrale permettent également d'estimer la sévérité d'un spasme vasculaire lors d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (d) qui conditionne l'acte chirurgical. Elles déterminent enfin l'efficacité de certains traitements pharmacologiques

tendant à améliorer l'oxygénation cérébrale lors d'insuffisance circulatoire chronique. De plus, l'exploration tomographique par émission positronique ouvre un domaine de recherche nouveau, en particulier celui de l'étude des mécanismes de la barrière hémato-encéphalique. Le marquage de certains neuro-médiateurs ou de médicaments permettra dans l'avenir, de déterminer *in vivo* à la fois leurs effets et leur devenir. L'on conçoit que de telles études devraient permettre une meilleure connaissance des mécanismes neuro-chimiques et neurophysiologiques qui interviennent dans le contrôle de la circulation sanguine cérébrale et dans l'action thérapeutique d'agents vaso-actifs.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) Sakurada O., Kennedy C., Jabb J., Brown J.D., Carlson G.L., and Sokoloff L. (1970). *Am. J. Physiol.* **224** : H. 59-H. 66.
- (2) Seydel J., Pinard E., Marie P., and Courneil J.L. (1981). *Am. J. Physiol.* **245** : H. 513-H. 518.
- (3) Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C., Des Rosiers M.H., Patlak C.S., Pettirosso K.D., Sakurada O., and Shinohara M. (1977). *J. Neurochem.* **28** : 897-916.
- (4) Obrit W.D., Thomas H.K., Wang H.S., Williamson W.E., (1971). *Stroke* **6** : 245-256.
- (5) Stokel F.M., Svindlattir E., Lamm N.A., and Remmer P. (1980). *J. Comput. Assist. Tomogr.* **4** : 230-240.
- (6) Baron J.C., Corma D., Souza E., Todd-Pokropek A., Bouyou M.G., Castaigne P., and Kellermann C. (1979). *Acta Neurol. Scand.* **60** (Suppl. 72) : 194-195.
- (7) Phillips M.E., Masson J.C., and Huang S.C. (1982). *J. of Cereb. Blood Flow and Metabol.* **2** : 113-162.

#### BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE PROPOSÉE PAR LE COST

Le Centre de documentation scientifique et technique du CNRS propose de fournir aux lecteurs intéressés une bibliographie comportant les 100 références les plus récentes signalées dans la base de données PASCAL (voir bon de commande p. 46).

(a) Pontage entre une artère de la face et une artère du cerveau.  
(b) L'arachnoïde est l'une des membranes.

# Le fonctionnement dissymétrique du cerveau chez le nourrisson

Qui fait quoi ? Quelle est la nature du traitement de l'information pour chaque hémisphère cérébral ? L'auteur tente de répondre à ces questions grâce à la mise au point d'une méthode d'observation du traitement des visages chez le nourrisson.

Scania de SCHONEN

**C**haque connait la légère dissymétrie du corps humain. Le cœur ou le foie, par exemple, ne sont pas situés dans le plan de symétrie. Les deux hémisphères du cerveau lui-même sont symétriques dans leur morphologie, mais non dans les détails plus précis de leur anatomie et de leurs fonctions. Un exemple caractéristique en est l'existence de droitiers et de gauchers.

On peut distinguer quatre types de dissymétries dans l'organisation bilatérale du corps et du comportement : d'une part, des dissymétries morphologiques et des dissymétries comportementales ; d'autre part, des dissymétries fonctionnelles et des dissymétries dans les vitesses de développement. Les dissymétries fonctionnelles et celles concernant les vitesses de développement ne sont repérables que grâce à des expériences. Les différentes dissymétries ne se manifestent pas toutes au même moment du développement et ne relèvent pas toutes nécessairement des mêmes causes ; elles sont différemment susceptibles d'un contrôle par l'environnement ; elles n'apparaissent pas non plus réparties de la même manière à l'intérieur d'une même classe d'âge ou entre garçons et filles. L'étude du développement des dissymétries comportementales et des dissymétries fonctionnelles, et particulièrement dans les premiers mois de vie postnatale est impor-

tante pour trois raisons :

— Elle contribue à notre compréhension des facteurs qui contrôlent ces phénomènes. On peut, par exemple, maintenant pratiquement rejeter l'hypothèse d'un lien causal dans l'ontogenèse allant de la dominance manuelle droite (contrôlée par l'hémisphère gauche) au contrôle du langage par l'hémisphère gauche. En revanche ce lien causal n'est absolument pas à exclure en ce qui concerne la phylogénèse.

— Elle nous renseigne sur la maturation et la plasticité du système nerveux central. On a par exemple longtemps cru que la plasticité du système cortical durant les cinq premières années de vie, en ce qui concerne le contrôle du langage, était due à une absence de spécialisation hémisphérique à cette époque du développement. On considérait que la spécialisation hémisphérique était le fait d'un processus se développant au cours des premières années de vie. De nombreux arguments plaident maintenant en faveur de l'idée qu'il existe, dès la naissance, des dissymétries entre les deux hémisphères, tant anatomiques que fonctionnelles, dans le contrôle du langage comme dans l'orientation de l'attention ou le registre spatio-moteur (1). Cela indique que les mécanismes sous-jacents à la plasticité ne reposent pas sur une non-spécialisation des complexes cellulaires.

— Elle nous permet enfin d'aborder certains problèmes pathologiques, ou encore de tenir compte des différences inter-individuelles dans l'éducation [cf. par exemple pour ce dernier point le problème de la posture d'écriture du gaucher (2) ou celui de la sénestralité dans la sélection des escrimeurs ou des joueurs de tennis (3)].

*Hémisphère droit, hémisphère gauche : « Qui fait quoi ? »*

**C**hez l'adulte, d'autres dissymétries fonctionnelles inter-hémisphériques que celles liées au langage et aux conduites manuelles ont été mises en évidence. On tente à présent de caractériser la nature des opérations de traitement de l'information qui diffèrent entre les deux hémisphères. Considérons par exemple ce qui se passe lorsque l'on reconnaît un visage : cette reconnaissance est le résultat d'un ensemble d'opérations de traitement de l'information dont certaines sont réalisées en parallèle et d'autres en série, opérations qui commencent à partir du moment où un certain type d'excitation des cellules rétinianes par le bombardement des photons a eu lieu. Mais l'ensemble des opérations de traitement et leurs résultats ne dépendent pas seulement des propriétés du type d'excitation rétinienne ; elles reposent aussi sur l'état du système nerveux central au moment de l'excitation, état lié aux autres opérations en cours. Par exemple, un même visage peut être ou non reconnu selon le contexte environnemental où il apparaît : l'analyse de l'information sur le visage ne sera pas faite de la même manière selon les différents contextes. De façon générale, pour un même stimulus physique, les traitements de l'information à partir de ce stimulus diffèrent selon les buts poursuivis par ces traitements. Selon que ces traitements aboutissent, ou sont destinés à aboutir, à des conclusions du type « je connais », « il ressemble à », « c'est le voisin », « il n'est pas si beau que ça », « il a l'air

Scania de Schonen, maître de recherche au CNRS, travaillait jusqu'en 1984 au Centre d'étude des processus cognitifs et du langage, EHESS et CNRS, Paris-Montpellier ; depuis 1984, elle travaille au département de psychobiologie expérimentale de l'Institut de neurophysiologie et psychophysiologie, 81 chemin Joseph Aiguier, BP 71, 13277 Marseille cedex 09.

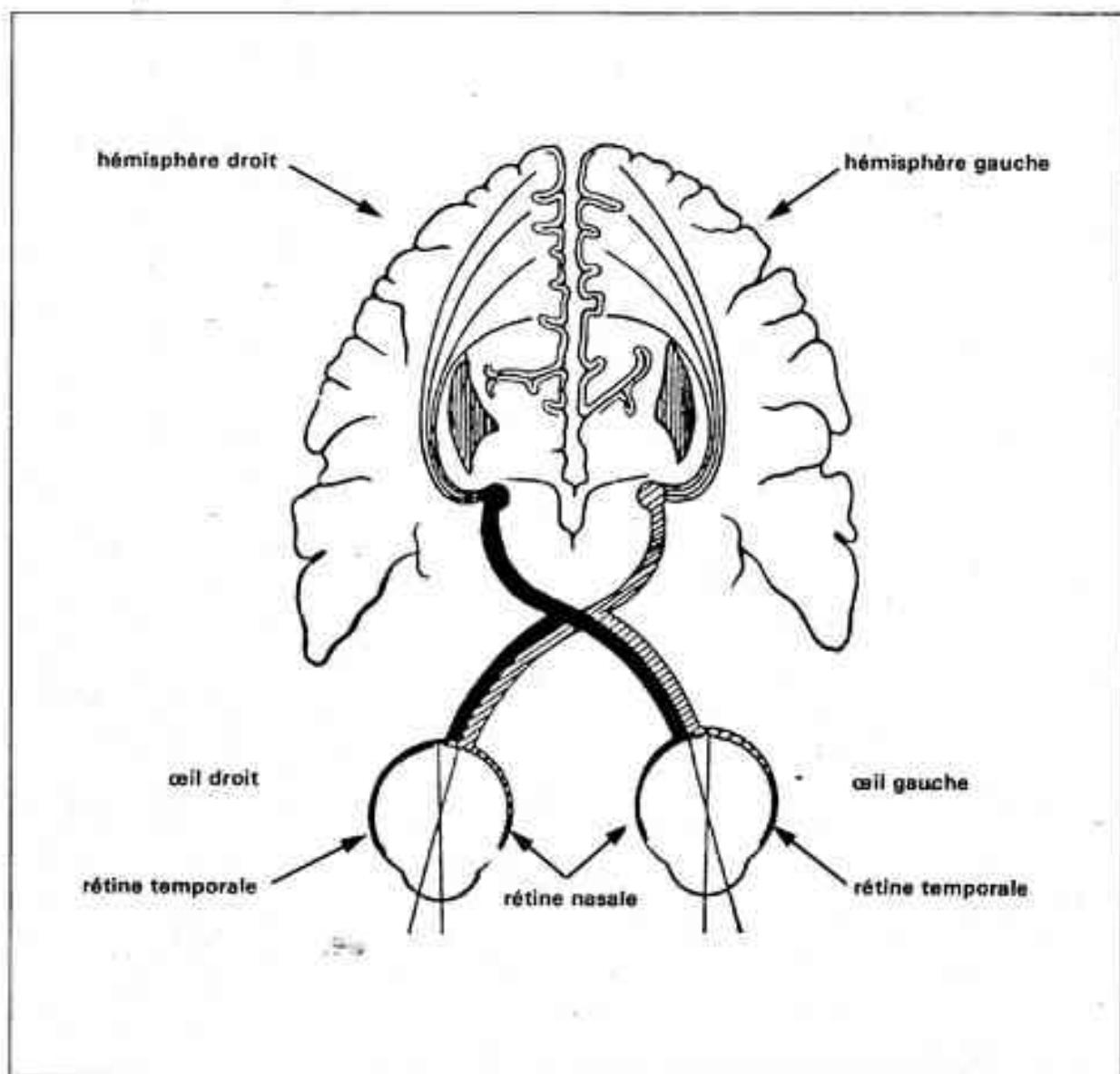


Fig. 1 — Les voies visuelles. Les fibres provenant de la rétine nasale, y compris la moitié nasale de la macula, croisent et rejoignent les fibres non croisées de la moitié temporelle de la rétine. Un stimulus apparaissant dans le champ visuel gauche, par exemple, se projette sur l'hémirétine temporelle droite et l'hémirétine nasale gauche et les excitations qui s'ensuivent parviennent à l'hémisphère droit.

malade»... ce ne sont pas les corrélats sensoriels des mêmes caractéristiques physiques qui seront l'objet du traitement, ni les mêmes traitements. Or, quand dans une situation expérimentale on fait varier le but des tâches de perception des visages, on constate que selon ces buts c'est l'hémisphère gauche ou l'hémisphère droit qui se révèle plus performant, c'est-à-dire plus rapide ou plus précis. Chez les sujets droitiers (c'est-à-dire chez ceux dont le langage est principalement contrôlé par l'hémisphère gauche), un grand nombre d'activités relatives à la perception des visages sont sous le contrôle de l'hémisphère droit mais d'autres sont sous le contrôle de

l'hémisphère gauche. Chez les gauchers (dont une majorité ont eux aussi le langage contrôlé par l'hémisphère gauche) on ne trouve pas la même répartition des tâches que chez les droitiers. Si au lieu d'utiliser des visages, on demande aux sujets de réaliser des activités perceptives analogues sur des figures géométriques, on ne trouve plus les mêmes types de dissymétries interhémisphériques. De même, lorsque des individus droitiers examinent simplement des photos de visages inconnus ou connus, les potentiels évoqués (ondes de l'electro-encéphalogramme évoquées par le stimulus) 300 msec environ après l'apparition du visage sont plus

amples pour l'hémisphère droit que pour l'hémisphère gauche ; cette dissymétrie n'apparaît pas lorsque les sujets de l'expérience examinent des figures géométriques. En résumé, chacun des hémisphères contrôle, de façon stable, des activités différentes, des traitements de l'information différents, bien qu'ils contrôlent aussi d'autres activités de façon identique.

Cependant, comme dans le cas des activités de langage, il faudrait pouvoir définir « qui fait quoi ! », afin de localiser les circuits neuronaux responsables (question « qui ? ») et surtout d'identifier la spécificité de chacun de ces circuits (question « quoi ? »). La différence de traite-

ment des visages entre les deux hémisphères amène à rechercher comment sont traités et stockés en mémoire les visages par rapport aux autres formes visuelles.

#### *L'intérêt d'une étude du développement : le traitement des visages : une activité précoce*

En étudiant le développement du traitement des visages chez le nourrisson, on pourra comparer l'évolution simultanée des dissymétries fonctionnelles interhémisphériques et des capacités de reconnaissance des visages. Le développement fournit ici la possibilité de dissociations dans le traitement de l'information, dissociations qui sont fonctionnelles. L'étude des sujets cérébro-lésés fournit aussi des dissociations, mais celles-ci ne sont pas fonctionnelles puisque précisément elles interrompent le fonctionnement normal.

L'intérêt particulier d'une étude portant sur les traitements des visages réside dans le fait qu'il existe, dès la naissance, des traitements de l'information relative aux visages et ceci est important pour l'étude des dissymétries fonctionnelles hémisphériques. En effet, certaines spécialisations hémisphériques pourraient être dues secondairement à d'autres spécialisations de fonctions se développant plus précocement. D'autre part, le cas du traitement des visages peut, de certains points de vue, faire l'objet de comparaison entre l'humain et au moins certaines espèces de singes : ces comparaisons entre espèces pourront fournir des informations importantes (4, 5).

#### *La mise en évidence des dissymétries fonctionnelles interhémisphériques*

Pour savoir s'il y a dissymétrie interhémisphérique dans les traitements d'une information visuelle, on peut procéder de différentes manières. Il existe des techniques récentes de tomographie cérébrale qui permettent de mesurer la plus ou moins grande activité d'une zone cérébrale ; ces techniques ne sont réalisables que sur l'adulte et elles présentent des limitations techniques actuellement insurmontées. Par un autre procédé, on s'arrange pour que le stimulus visuel ne soit traité que par un seul hémisphère ; puis on compare les performances des deux hémisphères. Pour ce, on utilise le fait qu'un stimulus apparaissant dans l'hémichamp visuel droit par rapport à un point de fixation du regard, est transmis à l'hémisphère gauche tandis qu'un stimulus apparaissant dans l'hémichamp visuel gauche est transmis à l'hémisphère droit (fig. 1). Si le stimulus est présenté pendant une durée suffisamment brève pour qu'aucun mouvement des yeux n'expose les parties contrôlatérales des rétines au stimulus et si les sujets de l'expérience ont pour « consigne » de répondre aux stimuli le plus rapidement possible (signaler, par exemple, vocalement, ou en appuyant sur un bouton, s'il s'agit d'un stimulus A ou B, etc.), on peut alors comparer la valeur du temps de réaction en fonction de l'hémichamp visuel stimulé et interpréter les différences comme relevant de différences liées à des différences interhémisphériques (fig. 2).

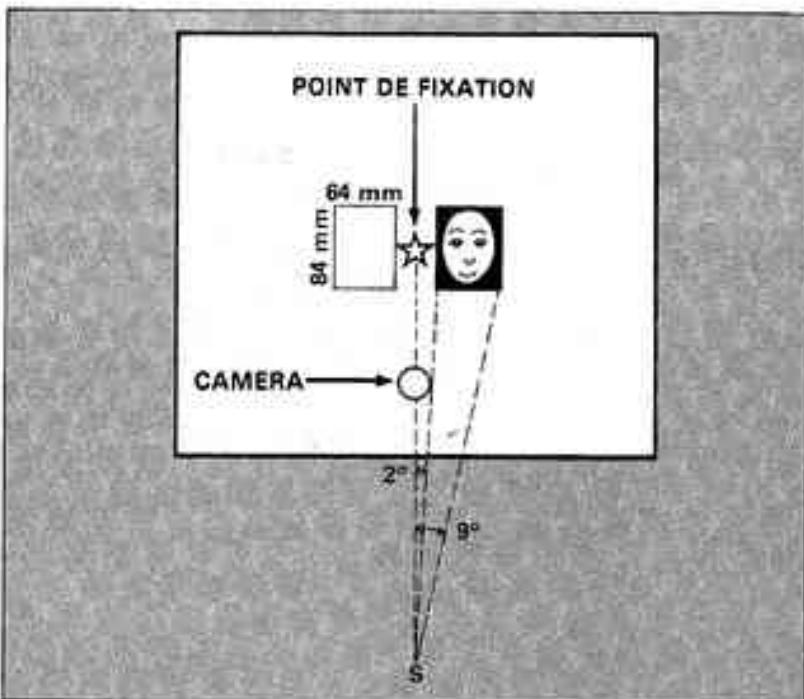


Fig. 2 — Mode de présentation des stimuli. Lorsqu'un sujet est face à ce panneau de présentation et que le regard est fixé sur le point de fixation, l'image apparaissant à droite de ce point est projetée sur l'hémisphère temporel de l'œil gauche et l'hémisphère nasal de l'œil droit. Cependant, toutes les zones de la rétine ne sont pas équipées de cellules permettant une analyse des formes. C'est la fovea qui est la zone la plus apte à transmettre les données pour une telle analyse. Plus on s'éloigne du centre de la fovea, plus l'acuité visuelle diminue si l'éclairement est supérieur à 7 log micromicrolamberts ( $10^{-12}$ ). A  $5^\circ$  d'excéntricité, l'acuité est d'environ de 1/4 de celle de la vision foveale, à  $15^\circ$  elle est de l'ordre du 1/7. Les angles  $\alpha$  et  $\beta$  doivent donc ne pas être trop grands si l'on veut que les stimuli présentés puissent être analysés avant que le regard ne se déplace vers ces stimuli. Habituellement, on travaille à  $1^\circ \leq \alpha \leq 5^\circ$  et  $5^\circ \leq \beta \leq 15^\circ$  selon les cas. La durée pendant laquelle est présenté un stimulus est généralement  $\delta \leq 400$  msec selon les cas afin d'éviter que le regard ne se porte sur le stimulus. Lorsque les sujets sont des adultes on peut leur demander de garder le regard fixé sur le point de fixation. Lorsque les sujets sont des bébés, le problème est différent.

sphère ; puis on compare les performances des deux hémisphères. Pour ce, on utilise le fait qu'un stimulus apparaissant dans l'hémichamp visuel droit par rapport à un point de fixation du regard, est transmis à l'hémisphère gauche tandis qu'un stimulus apparaissant dans l'hémichamp visuel gauche est transmis à l'hémisphère droit (fig. 1). Si le stimulus est présenté pendant une durée suffisamment brève pour qu'aucun mouvement des yeux n'expose les parties contrôlatérales des rétines au stimulus et si les sujets de l'expérience ont pour « consigne » de répondre aux stimuli le plus rapidement possible (signaler, par exemple, vocalement, ou en appuyant sur un bouton, s'il s'agit d'un stimulus A ou B, etc.), on peut alors comparer la valeur du temps de réaction en fonction de l'hémichamp visuel stimulé et interpréter les différences comme relevant de différences liées à des différences interhémisphériques (fig. 2).

On tient compte aussi, bien entendu, du fait que la production de la réponse elle-même peut être l'objet d'une dissymétrie (on vérifie, par exemple, s'il y a ou non une différence liée à la relation entre la main qui effectue la réponse et le champ visuel stimulé, etc.). L'hémichamp visuel qui permet les réponses les plus rapides comportant le moins d'erreurs peut ainsi être considéré comme correspondant à l'hémisphère le plus performant pour la tâche étudiée ; l'autre hémisphère étant moins performant soit parce qu'il doit transmettre l'information reçue à l'hémisphère contrôlatéral, soit parce qu'il traite l'information par des systèmes moins développés, etc.

Il est évident qu'avec les nourrissons, comme avec les animaux, on ne peut donner de « consignes » à proprement parler. Il s'agissait donc de mettre au point une technique adéquate.

La « réponse » utilisée est la saccade oculaire qui va d'un point de fixation central au stimulus présenté à quelques degrés d'angle visuel (2° et 5° selon les cas) à droite ou à gauche du point de fixation (fig. 2). On mesure la latence de cette saccade, c'est-à-dire l'intervalle de temps entre le moment où le stimulus apparaît (les yeux étant fixés sur le point de fixation) et le début de la saccade vers le stimulus. La mesure de la latence se fait soit par électro-oculogramme, soit par enregistrement au magnétoscope des mouvements des yeux d'après leurs déplacements par rapport aux reflets cornéens de points lumineux infra-rouges (proximes infra-rouges). Les deux techniques sont équivalentes.

La saccade oculaire a l'avantage d'être commandée par l'hémisphère contralatéral à sa direction : lorsqu'un stimulus est envoyé dans l'hémichamp gauche, par exemple, et parvient donc d'abord à l'hémisphère droit, la saccade en direction de ce stimulus est commandée aussi par l'hémisphère droit et inversement pour l'hémichamp droit. Il y a par conséquent symétrie anatomique pour la commande de la saccade.

A partir de là, il fallait s'assurer qu'on pouvait amener les bébés à répondre le plus vite possible (condition nécessaire pour faire apparaître une différence dans les temps de traitement de chacun des hémisphères) : qu'il n'y a pas de différence de latences droite/gauche dans la commande motrice de la saccade ; et qu'enfin la latence varie en fonction d'un certain nombre de paramètres nécessaires liés au traitement de l'information. Si ces conditions sont remplies on pourra attribuer les différences éventuelles de latences entre hémichamps droit et gauche à des différences interhémisphériques dans le traitement de l'information.

On a d'abord remarqué que lorsque l'on projette des diapositives de formes ou de visages pendant des durées de plus en plus brèves, le bébé répond par une saccade oculaire vers le stimulus dont la latence diminue avec la durée de présentation jusqu'à un minimum. On peut donc amener cette catégorie de sujets à répondre de plus en plus vite. Ainsi une stimulation d'une durée de 250 msec provoque des saccades oculaires d'une latence moyenne de 330 msec chez le bébé de sept à dix mois. Au-dessous de cette durée de présentation, les bébés manifestent trop de déplaisir et renoncent vite à faire une saccade oculaire. La durée minimale de præ-

sentation à quatre mois est de 300 msec ; elle provoque des saccades d'une latence moyenne de 430 msec.

Puis on a montré que la latence de la saccade oculaire vers un stimulus dépend de la familiarité que le sujet a avec ce stimulus. Par exemple, les saccades en réponse à des visages différents inconnus du sujet ou des figures géométriques différentes ont une latence moyenne de 340 msec à l'âge de sept à douze mois ; mais lorsque le bébé a été familiarisé au préalable avec l'un des visages ou l'une des formes présentées, alors les latences pour les stimuli familiers seront différentes des latences pour les stimuli inconnus. L'écart entre latences pour les stimuli familiers et non familiers se creuse en fonction du degré de familiarité. Cela atteste que la latence de la saccade reflète un processus de traitement de l'information qui se situe à un niveau d'élaboration assez élevé.

Il fallait enfin être certain que les latences des saccades ne présentaient pas de différences gauche/droite liées à la programmation et l'effection motrices. Or, dans une situation de stimulation visuelle périphérique (flash ou mouvement bref d'un objet en périphérie), les latences des saccades sont identiques, que les stimuli apparaissent à droite ou à gauche (6). Il n'y a donc pas de différences droite/gauche dans la programmation et l'effection motrices de la saccade. Enfin, on a pu montrer qu'à sept et dix mois la différence droite/gauche entre les latences en réponse à des stimuli visages se creuse de plus en plus quand augmente le degré de familiarisation avec les stimuli et qu'augmente la différence des latences entre réponses aux stimuli familiers et réponses aux non-familiers. Or cette différence droite/gauche ne s'observe pas si au lieu de visages, les stimuli sont des formes géométriques. A sept et dix mois, les bébés répondent systématiquement plus vite dans l'hémichamp droit pour les visages, mais pas pour les formes géométriques. On a donc ici une indication en faveur d'un avantage de l'hémisphère gauche sur l'hémisphère droit dans le traitement de stimuli complexes comme les visages.

Il est évident que les vrais problèmes concernant le développement des dissymétries fonctionnelles interhémisphériques dans le

traitement de l'information visuelle ne peuvent que commencer maintenant à être abordés. En particulier, il s'agit de caractériser la dissymétrie trouvée. Cette dissymétrie peut ne pas être exclusivement liée aux visages. En effet, les stimuli visages ont bien d'autres propriétés que celles d'être des visages : ce sont des configurations complexes qui sont différenciables entre elles par une analyse des fréquences spatiales basses comme par une analyse des fréquences spatiales hautes selon le critère de différenciation qu'on utilise. Si on imagine par exemple, qu'à un certain niveau des structures nerveuses, se font des balayages de l'information reçue obéissant à des caractéristiques temporelles différentes, on pourrait faire la conjecture que les caractéristiques temporelles de ces balayages différeraient entre les deux hémisphères. On dispose d'indications en faveur de l'idée que chez l'adulte les hémisphères répondent différemment à des niveaux de fréquences spatiales différentes (7).

Quoi qu'il en soit, on dispose ici d'une méthode d'étude dont les applications dépassent celles des dissymétries fonctionnelles interhémisphériques dans le traitement de l'information visuelle, puisqu'elle semble utilisable pour l'étude des phénomènes qui ont lieu dans les toutes premières phases des processus de traitement de l'information chez le bébé.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) Cf. par exemple un résumé des données dans : Besson F. et de Schonen S., 1983. Le développement des dissymétries hémisphériques et comportementales au cours de la première année. *Le Médecin infantile*, 96, 291-294.
- (2) Gauard Y. et Milleret F., 1984. Writing patterns in left-handers : universals and hand-orders. *New psychopathology*, to press.
- (3) Gauard Y., 1982. Sérialité et performance : une revue et une prospective. *Cahiers de Psychologie Cognitive*, 3, 271-289.
- (4) Recherche en cours sur l'origine synchrone et parasyncrone : Besson F., Bressard B., et Verfaillie F., Centre d'Etudes des Processus Cognitifs et du Langage, I.P. 802, cf. R.A., 1984, p. 2.
- (5) Perot D.L., Laboratoire de psychologie, Université de St Andrews, St Andrews, Ecosse.
- (6) Schonen S., de McKaugh B., Besson F., et Maury L., 1978. Central and peripheral object distances as determinants of the effective visual field in early infancy. *Perception*, 7, 499-506.
- (7) Sergeant J., Département de Psychologie, McGill University, Montréal, Canada.

#### BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE PROPOSÉE PAR LE CDST

Le Centre de documentation scientifique et technique du CNRS propose de fournir aux lecteurs intéressés une bibliographie comportant les 100 références les plus récentes signalées dans la base de données PASCAL (voir bas de commande p. 46).

# Les processus du langage

Quels sont les mécanismes qui sous-tendent la compréhension et la production du langage ?

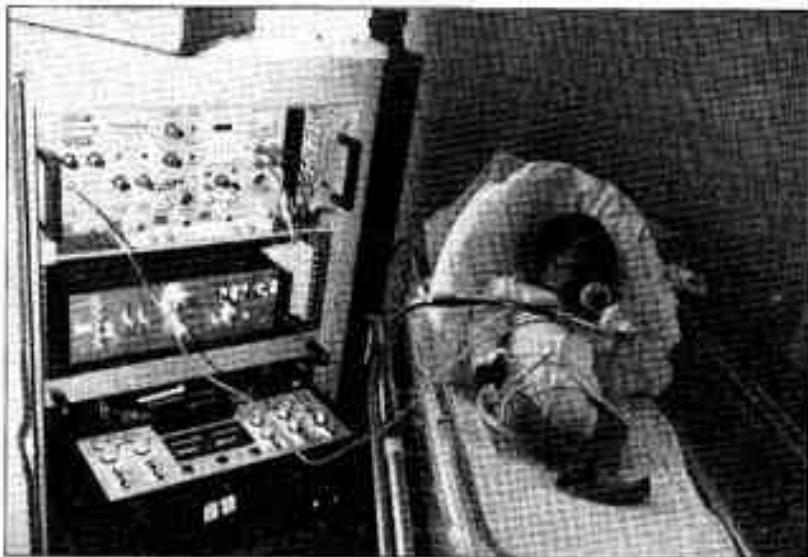
L'auteur fait le point sur l'état des recherches actuelles.

Jacques MEHLER

**L**a psycholinguistique et la psychoacoustique de la parole étudient les processus qui sous-tendent la compréhension et la production du langage. La linguistique, discipline en amont des sciences mentionnées, part du présupposé qu'à tous ses niveaux le langage est gouverné par des règles. Que ce soit au niveau phonologique, syntaxique ou sémantique, les linguistes essayent d'établir les propriétés structurelles ainsi que les règles qui rendent compte des grammaires correspondant aux langues naturelles. Les psycholinguistes établissent les procédures de traitement et de transformation des informations intervenant entre la conception et la production des énoncés d'une part, et entre la réception et la compréhension de ceux-ci d'autre part.

Afin de comprendre les processus de traitement du langage et de lier ceux-ci aux structures sous-jacentes, trois domaines sont à prendre en considération : a) celui qui décrit les propriétés formelles du langage ; b) celui qui étudie les propriétés fonctionnelles qui permettent aux grammaires d'être instanciées par les locuteurs de langues naturelles ; c) celui qui examine la façon dont le langage est représenté organiquement dans le cerveau. Ces trois domaines peuvent faire l'objet d'études chez le tout jeune enfant ou chez l'adulte par la description de l'état initial et de l'état stable respectivement.

Les psycholinguistes ont récemment redéfini fondamentalement le champ de leurs travaux. Vers les années soixante-dix, la plupart des chercheurs étaient très influencés par les formulations linguistiques et



Vue de l'équipement et du sujet pendant une expérience sur la perception de la parole chez le nouveau-né, menée à la clinique Handelocque à Paris. (Photo : M. Poizat).

leurs recherches étaient destinées à découvrir si les descriptions de la linguistique avaient effectivement une réalité psychologique. La syntaxe, la sémantique et la pragmatique étant les branches les plus développées de la linguistique, il était donc naturel que les psycholinguistes privilient les études portant sur ces niveaux. Depuis, la psycholinguistique s'est davantage intéressée à l'étude du traitement, notamment, celui qui correspond aux niveaux phonologique, morphologique et lexical.

## Perception de la parole

**C**omme on pouvait s'y attendre, c'est dans le domaine de la perception que la psycholinguistique et la psychoacoustique de la parole ont pu le mieux collaborer et ont fait les plus grands progrès. Ainsi, la psychoacoustique de la parole a pu établir quelques corrélats satisfaisants des contrastes phonétiques (13), et cela, grâce aux progrès technologiques de la visualisa-

tion et de la digitalisation du signal (14). Si l'on peut penser que la perception est surtout guidée par les propriétés du stimulus, on ne peut guère ignorer la contribution du contexte aux calculs perceptifs. Un problème central est de savoir si le signal acoustique est traité sur la base d'une unité privilégiée. Le choix d'une telle unité doit tenir compte du phénomène de la coarticulation (variations de la réalisation d'un même segment phonémique selon le contexte).

Pour certains psycholinguistes, décrire un processus aussi complexe que celui de la perception de la parole doit comporter un segment acoustique relativement protégé de la coarticulation. Ce segment serait utilisé dans les processus d'accès au lexique. Des données récentes suggèrent qu'il existe un dispositif de segmentation et d'analyse du signal qui opère sur une fenêtre d'environ 200 ms. Chaque segment de cette taille est traité de façon automatique et sans sensibilité à des facteurs autres que ceux qui sont représentés

□ Jacques Mehler, directeur de recherche, travaille au Centre d'étude des processus cognitifs et du langage, laboratoire de psychologie, EHESS-CNRS, 54 boulevard Raspail, 75270 Paris Cedex 06.

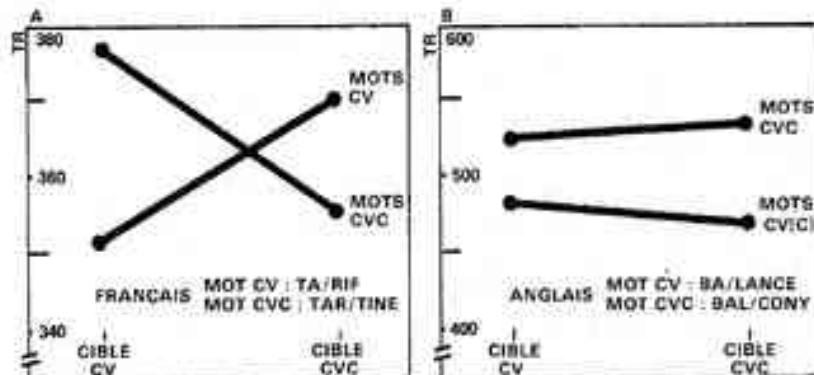
dans le signal (tout au moins pour les syllabes initiales des mots et pour les monosyllabes).

En collaboration avec Segui, Dommergues et Frauenfelder, nous avons trouvé que la syllabe joue un rôle considérable dans les processus de compréhension du langage. Cependant, ces résultats semblent dépendre, dans une large mesure, de la langue étudiée (9, 1, fig. 1).

Sans doute, le contexte peut influencer la façon dont un signal est interprété. Par exemple, McGurk et MacDonald (7) ont fait une démonstration très spectaculaire lorsqu'ils constatent que ce que l'on perçoit serait un compromis entre ce que l'on voit et ce que l'on entend. Si l'on entend une syllabe /ga/ pendant que l'on regarde un écran vidéo sur lequel on peut voir une bouche, qui a été filmée pendant l'articulation de la syllabe /ba/, on « entendra » la syllabe /da/. Ce compromis est fondé sur un calcul. Il reste à préciser à quel niveau il faut situer l'action du contexte.

Récemment, la psychoacoustique de la parole s'est enrichie par l'étude des propriétés physiologiques des fibres du système auditif périphérique. Delgutte (2) montre qu'il existe beaucoup d'indices dans les variations temporelles du taux de décharge moyen permettant de discriminer les occlusives, les fricatives, les consonantes nasales, etc. Ces études permettront, sans doute, de mieux comprendre les processus de traitement du stimulus de parole. Ces études ne sont qu'un exemple des nombreuses incursions des psychoacousticiens de la parole dans le domaine des bases biologiques du langage. L'existence ou la non-existence d'un mode spécialisé dans le traitement du langage (8) est toujours l'objet de débat ainsi que celui de l'existence d'analyseurs spécifiques aux sons du langage. Pour répondre à ce genre de questions, les chercheurs ont conduit des études chez des nouveau-nés et chez des espèces animales.

Les études sur les nouveau-nés ont permis d'établir que ceux-ci discriminent sans problème des différences phonétiques portant sur un seul trait distinctif. Les nouveau-nés sont également capables de reconnaître des voix sur la base de certains paramètres suprasegmentaux. Il semblerait que le nouveau-né peut s'orienter vers une source sonore à partir de quelques semaines de vie. En outre, sa perception est de nature catégorielle. Demany (3) a pu montrer chez



Cette figure montre que les sujets français répondent plus vite à une première syllabe (ex. : /TAR/ dans TARTINE ou /TA/ dans TARIF) qu'à un segment phonétique non syllabique (ex. : /TA/ dans TARTINE ou /TAR/ dans TARIF). Les sujets anglais répondent plus vite à un mot contenant une première syllabe ouverte consonne/voyelle (CV) qu'au mot avec une première syllabe fermée consonne/voyelle/consonne (CVC). Les sujets français ont, en moyenne, un temps de réaction beaucoup plus rapide que les sujets anglais. L'accès au lexique est syllabique en français tandis qu'en anglais on doit spécifier l'accentuation de la première syllabe avant de pouvoir l'utiliser afin d'accéder au lexique.

le tout jeune enfant des conduites qui suggèrent que celui-ci groupe les sons selon des propriétés de temps et de hauteur.

Les études sur des animaux suggèrent qu'il existerait une base unifiée de la perception de la parole, du chinchilla jusqu'à l'*Homo sapiens*. Des expériences sont en cours pour évaluer si la représentation de la parole est semblable pour tous les vertébrés. L'étude du stockage des formes linguistiques pourrait apporter des informations précieuses au sujet de la spécificité du langage à l'espèce.

Parallèlement, des investigations neuropsychologiques tentent d'établir les propriétés spécifiques du cerveau humain lui permettant de traiter le langage. Par exemple (16), on a pu montrer chez le nouveau-né humain des asymétries anatomiques et des asymétries fonctionnelles. A quelques heures après sa naissance, le nourrisson triture déjà les stimuli linguistiques avec une préférence pour l'hémisphère gauche. Toutefois, le cerveau humain, même s'il est fonctionnellement asymétrique à la naissance, a une plasticité corticale qui diminue avec l'âge.

### La compréhension des mots et des phrases

**L**a modalité auditive est la plus naturelle pour la réalisation des messages à caractère linguistique. Bien sûr, les sourds communiquent par des langages gestuels qui sont l'équivalent spatial des langages parlés. Cependant, en dépit de ces exceptions, c'est par la voix que l'on construit des messages et par

l'oreille qu'on les reçoit. Un fait qui reste paradoxal est que la majorité des études en psycholinguistique ont été conduites avec une présentation visuelle des stimuli, car les propriétés de ceux-ci sont bien plus faciles à manipuler que celles des stimuli acoustiques.

Un domaine sur lequel on a pu obtenir beaucoup d'informations est celui de l'accès au lexique, c'est-à-dire l'étude des mécanismes par lesquels il est possible, moyennant une information acoustique ou visuelle, d'accéder au lexique mental (reconnaître un mot dans le signal). En particulier, l'effet de contexte, à savoir la facilitation dans la perception des mots quand ceux-ci apparaissent dans un contexte, a donné lieu à un nombre important d'études et de travaux théoriques.

Les mécanismes sous-tendant l'accès au lexique sont interprétés à l'aide de deux types de modèles : les modèles passifs et les modèles actifs. Le modèle « passif » de Morton (11) postule des analyseurs (appelés des logogènes) correspondant à chaque item lexical, chaque analyseur étant activé par des informations sur la forme du stimulus. Un logogène accumule des informations mais c'est seulement lorsqu'il dépassera son seuil que le mot correspondant au logogène sera reconnu. Autrement dit, même si un logogène collectionne beaucoup d'informations mais ne réussit pas à dépasser son seuil, alors rien ne sera communiqué au lexique. Ce modèle peut très bien expliquer les effets de contexte puisque c'est le contexte qui modifie le seuil des logogènes. Forster (5) considère que l'accès au lexique est

« autonome », c'est-à-dire non modifiable par l'information contextuelle. Ces deux modèles sont au centre de la plupart des recherches conduites sur l'organisation et l'accès au lexique.

Un effet de facilitation sémantique (10) peut être observé dans les tâches de décision lexicale. Ainsi, le mot-test (ex : « docteur ») est identifié plus rapidement quand il est précédé par un mot relié (ex : « infirmière ») que par un mot non-relié (ex : « explorateur »). Une facilitation formelle est également observée dans ces travaux, c'est-à-dire que lorsqu'on présente un mot précédé par un autre qui partage avec lui des lettres ou des phonèmes, on observe également une facilitation.

En ce qui concerne les processus d'intégration des mots préalablement identifiés dans des phrases, la psycholinguistique reste très pauvre. Cependant, l'étude des mouvements oculaires pendant la lecture a permis de mieux comprendre les processus d'acquisition des informations syntaxiques. Également, par le biais d'une présentation séquentielle des mots d'une phrase, on peut montrer que lorsqu'on accélère les cadences, certaines catégories lexicales sont ignorées par les lecteurs, ce qui suggère l'existence d'un processus de sélection fondé sur les propriétés formelles de la phrase. Deux modèles sur le traitement des phrases sont actuellement avancés. Le premier, celui de l'autonomie de la syntaxe, soutient que lorsque nous comprenons des phrases, le calcul syntaxique est déterminé par les seules propriétés formelles de la phrase, c'est-à-dire qu'il n'est pas affecté par les informations des niveaux supérieurs, sémantiques ou pragmatiques. L'autre modèle soutient, en revanche, que lorsqu'on est engagé dans un processus de perception, ce que l'on connaît sur la situation, sur l'intention communicative du locuteur, etc., peut et doit influencer les calculs à tous niveaux. Cette position, dite interactive, est difficile à distinguer empiriquement des versions sophistiquées de l'hypothèse de l'autonomie de la syntaxe.

### Perspectives nouvelles

Jusqu'ici nous avons surtout décrit des études de compréhension car elles sont, à l'heure actuelle, les plus avancées. Cela est dû au fait qu'il est plus facile de contrôler le stimulus dans des études de

compréhension que dans celles concernant la production de la parole. Les études sur les procédures et mécanismes du langage ont récemment pris un essor en partie grâce aux hypothèses de Garrett (6) et aux études sur les erreurs observées dans la production de la parole.

Grâce aux modèles de traitement de l'information fournis par la psycholinguistique, les neuropsychologues ont pu détecter des syndromes ignorés ou mal étudiés par le passé. Ainsi, par exemple, des cas d'agnosie verbale, de dyslexie acquise et dyslexie profonde, agrammatisme, etc. ont pu être mis en évidence et étudiés. Il est certain que la neuropsychologie et la psycholinguistique bénéficient au même titre de tous leurs apports respectifs. Mais c'est probablement par l'exploitation articulée des processus cognitifs, avec leurs bases neurologiques sous-jacentes, que la neuropsychologie pourra le plus s'enrichir. Nous avons déjà mentionné des études consacrées à l'acquisition du langage. Il est certain que ce chapitre, qui jadis occupait la plupart des psycholinguistes, est aujourd'hui en voie d'une profonde reformulation. Par bien des aspects, il est devenu de plus en plus clair qu'il est impensable de voir le langage comme le produit du seul apprentissage. Comme bien d'autres, Wexler (15) soutient que si l'on s'intéresse seulement à la description du langage correspondant aux stades du développement, et seulement à ceci, alors on abandonne le but traditionnel de la psychologie qui est d'expliquer comment les capacités psychologiques fonctionnent et sont acquises. Pour porter remède à cette carence, beaucoup de propositions ont été récemment avancées dans le cadre de la « formal learning theory » (12) mais il est trop tôt pour savoir si cette nouvelle branche répondra à l'un des problèmes centraux de la psycholinguistique.

Dans le domaine des applications de la psycholinguistique, l'on peut signaler le rôle fondamental joué par les études précises et approfondies du langage gestuel des sourds (voir travaux réalisés par l'équipe de Ursula Bellugi à l'Institut Salk). Ces travaux ont permis de modifier radicalement le sort de cette minorité linguistique constituée par des sujets sourds.

Nous ne pouvons pas terminer cette revue du langage sans faire mention des deux thèses les plus débattues du moment, à savoir la

thèse de l'organe mental et celle de la modularité. Chomsky propose que l'étude du langage peut être conçue comme celui de n'importe quel autre organe ; la seule différence étant que le langage est rendu possible par un « organe mental ». Le prédictif « mental » peut suggérer à beaucoup d'égards qu'il s'agit d'un organe moins bien connu que les autres. La thèse de la « modularité » telle qu'elle est proposée par Fodor (4) soutient que l'esprit est constitué notamment par des modules qui fonctionnent de façon autonome, les uns par rapport aux autres. Ces deux thèses sont certainement les positions théoriques les plus débattues du moment. Toutes deux sont combattues aussi bien par les pragmatistes que par les fonctionnalistes qui voient dans les conditions environnementales tout ce qui est nécessaire pour justifier des conduites et des capacités. C'est aux recherches futures de mettre à l'épreuve la pertinence et la validité empirique et heuristique de ces deux thèses.

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) Carter, A., Mehler, J., Narra, D., Segui, J. (1983) A language-specific comprehension strategy. *Nature*, 304, 159-160.
- (2) Belgami, B. (1980) Representations of speech-like sounds in the discharge patterns of auditory nerve fibers. *Journal of the Acoustical Society of America*, 68, 843-857.
- (3) Demany, L. (1982) Auditory Stream Segregation in Infancy. *Infant Behavior and Development*, 5, 261-276.
- (4) Fodor, J. (1983) *The Modularity of Mind*. Cambridge, Mass., MIT Press.
- (5) Forster, K. (1976) Assessing the Mental Lexicon. In E. Walker (Ed) *Explorations in the Biology of Language*. Vermont, Bradford Books.
- (6) Garrett, M. (1982) A Perspective on Research in Language Production. In J. Mehler, E. Walker, M. Garrett (Eds) *Perspectives on Mental Representation*. Hillsdale, New Jersey, Larry Erlbaum Associates.
- (7) McGurk, H. and MacDonald, J. (1976) Visual Influences on Speech Perception Processes. *Perception and Psychophysics*, 24, 239-257.
- (8) Liberman, A. M., Cooper, F. S., Shankweiler, D. P. and Studdert-Kennedy (1973) Perception of the Speech Code. *Psychological Review*, 74, 431-461.
- (9) Mehler, J., Dommergues, J. Y., Fransénfelder, U., Segui, J. (1983) The Syllable's Role in Speech Segmentation. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 20, 286-305.
- (10) Meyer, B. E. and Schützeveldt, R. W. (1971) Facilitation in recognizing pairs of words: Evidence of a dependence between retrieval operations. *Journal of Experimental Psychology*, 90, 227-234.
- (11) Morris, J. (1979) Word recognition. In J. Morris and J. Marshall (Eds) *Psycholinguistics Series II: Structure and Processes*. London, Paul Elek.
- (12) Osherson, D. and Weinstein, S. (1982) A Note on Formal Learning Theory. *Cognition*, 11, 77-88.
- (13) Sotin, C. (1981) Functions, Roles and Transitions of Intensity in Speech. *Journal of Phonetics*, 9, 359-374.
- (14) Valdés, J. (1981) Speech Recognition Programs as Models of Speech Perception. In T. Myers, J. Laver, J. Anderson (Eds) *The Cognitive Representation of Speech*. Amsterdam, North Holland.
- (15) Wexler, K. (1980) Some Issues in the Theory of Language Learnability. Presented at Workshop on the Logical Problem of Language Acquisition, University of Texas. In C. L. Baker and J. McCarty (Eds) *The Logical Problem of Language Acquisition*. Cambridge, Mass., MIT Press.
- (16) Yakovlev, P. and Lecours, R. (1967) The Myelogenetic Cycles of Regional Maturation of the Brain. In A. Minkowski (Ed) *Regional Development of the Brain in Early Life*. Oxford, Blackwell.

# D'où vient notre cerveau, d'où vient notre esprit ?

Malgré le caractère fragmentaire des données dont elles disposent, la paléontologie et la préhistoire permettent d'éclairer les conditions d'apparition de l'intelligence humaine et les modalités de son devenir.

Yves COPPENS, Claudine COHEN

**L**e cerveau de l'Homme est évidemment l'héritage de la lignée lignée de Vertébrés qui le précède. Au cours de cette évolution, l'encéphale se développe surtout dans sa région antérieure, le télencéphale — que l'on appelle habituellement le « cerveau ». Son volume s'accroît et sa structure se complique chez les Mammifères supérieurs, chez les Primates et, de façon spectaculaire, des premiers Hominidés à l'Homme actuel.

Ce développement cérébral chez les Hominidés s'accompagne d'un progrès technique qui fait la preuve, au cours des âges, de leur capacité sans cesse accrue de s'adapter à leur environnement et de le transformer.

Mais les éléments dont on dispose pour retracer cette histoire sont rares, dispersés et fragmentaires. A bien des égards cette approche doit donc être indirecte. L'encéphale est une structure molle, qui ne se fossilise pas : le paléontologue ne connaît qu'imparfaitement l'anatomie du cerveau des premiers Hommes, par les moulages de leur cavité encéphalique (encadré 1) ; mais le préhistorien trouve aussi, dans les traces de leurs industries, les précieux témoins de ce que fut leur intelligence.

## *L'évolution des Hominidés*

**O**n peut supposer que la famille des Hominidés est née il y a environ 7 ou 8 millions d'années en Afrique de l'Est, bien qu'on ne possède pas encore les preuves paléontologiques de son existence à une époque aussi reculée. Les modifications du milieu, l'assèchement du climat et le déboisement qui ont suivi dans cette région l'effondrement de la Rift Valley et le relèvement d'un de ses bords ont peut-être contraint ces Primates supérieurs à se redresser pour mieux chasser et se défendre. Sans doute alors, le développement de leurs facultés mentales a-t-il pu constituer une adaptation favorable à leur survie dans ce milieu où ils étaient plus vulnérables.

Le premier genre d'Hominidés connu, que l'on peut nommer informellement pré-*Australopithecus*, se rencontre en Tanzanie, au Kenya et en Ethiopie entre 4 millions d'années et 2,8 millions d'années environ. Il est à l'origine du genre *Australopithecus* proprement dit, qui lui succède, entre 3,5 et 1 millions d'années environ en Afrique orientale et en Afrique du Sud. Ce genre est représenté par trois espèces : *Australopithecus africanus*, la plus ancienne et la plus gracie (25 kg environ pour une taille d'1,25 m), d'où dérivent deux espèces contemporaines qui réalisent une adaptation comparable, *Australopithecus robustus* en Afrique du Sud, et *Australopithecus boisei* en Afrique de l'Est dont le squelette, plus lourd et plus massif, permet d'estimer une taille de 50 kg pour 1,50 m environ.

Le genre *Homo* naît probablement de la forme gracie d'*Australo-*

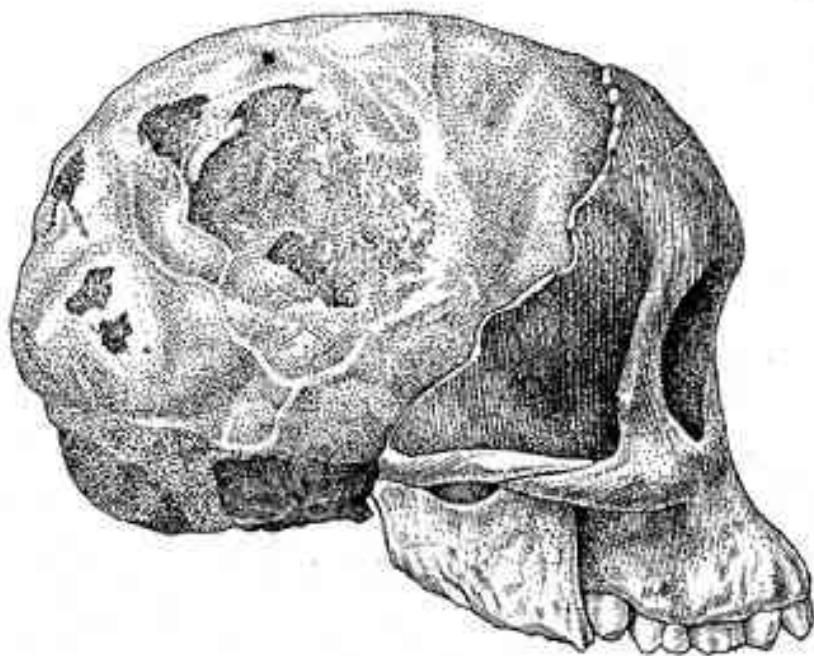
*pithecus*. Apparu peut-être dès 2 millions d'années en Afrique de l'Est — il évolue en trois stades morphologiques successifs : *Homo habilis* connu en Afrique entre 4 et 1,6 millions d'années, est un peu plus robuste qu'*Australopithecus africanus*, qui est à la fois son ancêtre et son contemporain : il mesure 1,30 m ou 1,40 m pour environ 40 kg. *Homo erectus* apparaît dès 1,8 millions d'années en Afrique puis se répand rapidement, dans tout l'Ancien Monde. La forme *Homo sapiens* commence à apparaître insensiblement, sans doute avant 100 000 ans. Vers 70 000, l'Homme de Néandertal, considéré comme une sous-espèce d'*Homo sapiens*, apparaît en Europe et au Proche et Moyen-Orient. Cette forme, au squelette plus lourd et plus massif que le nôtre, disparaît aux alentours de 40 000 pour laisser place à l'Homme dans sa forme actuelle, *Homo sapiens sapiens*.

## *Les transformations de l'encéphale*

**A**u cours de l'évolution des Hominidés, le volume endocranien augmente de façon indiscutable. Cette progression, lente d'abord à l'époque de pré-*Australopithecus*, d'*Australopithecus*, et d'*Homo habilis*, s'accélère dès lors qu'il atteint le stade *Homo erectus* ; elle se poursuit encore avec les premiers *Homo sapiens* (et en particulier avec l'Homme de Néandertal dont le volume endocranien moyen, plus important que celui de l'homme actuel, se situe autour de 1 600 cm<sup>3</sup>), pour atteindre un ralentissement avec *Homo sapiens sapiens* (fig. 1).

□ Yves Coppens, professeur au Collège de France, est directeur du Centre de recherches anthropologiques du Musée de l'Homme (LA 49), Place du Trocadéro, 75016 Paris.

□ Claudine Cohen est professeur de philosophie et d'anthropologie.



“L'enfant de Taung”, crâne-type de l'espèce *Australopithecus*, découvert en 1924 à Taung (Afrique du Sud), et attribué à un enfant de 5 ou 6 ans. Le mouillage endocranien naturel porte clairement l'empreinte des vaisseaux méninx.

## 1. La mesure du volume de la cavité endocranienne

L'encéphale ne se fossilise pas, mais les os du crâne délimitent entre eux une cavité dont le volume peut être déterminé.

Ces mesures peuvent être effectuées :

- directement, en remplissant la cavité de graines et en calculant le volume des graines utilisées.
- indirectement, en effectuant un mouillage en plâtre ou en plastique de la cavité et en calculant le volume par déplacement d'eau.

Il faut noter cependant que le volume obtenu est celui de la cavité endocranienne et non celui de l'encéphale ; entre l'encéphale et la boîte crânienne doivent trouver place les méninx, l'espace sous-arachnoïdien, les veines et les artères cérébrales et cérébelleuses, les sinus et les lacs veineux, les douze paires de nerfs crâniens de leur origine apparente à leur disparition dans les divers foramen et canaux osseux, le sang et le liquide céphalorachidien.

Or, ces liquides, ces organes ou ces portions d'organes représentent un volume qui varie avec l'âge et la taille, et dont les auteurs discutent l'importance :

- Brandes, en 1927, l'estimait à 10% du volume total de la cavité.
  - Mettler, en 1955, à 33,33 %.
  - Les *tabular biologicae*, en 1941, à 5,7 % pour un nouveau-né, 25 % pour un enfant de 1 an et 20 % pour un jeune de 20 ans.
- Il est de toutes façons impossible de connaître exactement le pourcentage du volume endocranien occupé par l'encéphale des hominidés fossiles.

En un peu plus de 2 millions d'années, la moyenne de la capacité endocranienne a plus que triplé, passant de 400 cm<sup>3</sup> (chez *Australopithecus*), à 1 350 cm<sup>3</sup> chez *Homo sapiens*. Cette augmentation, très rapide à l'échelle géologique, est très probablement en rapport avec les progrès de leur intelligence. Pourtant, une telle affirmation doit être nuancée : chez l'Homme actuel, si la capacité endocranienne moyenne est de 1 350 cm<sup>3</sup>, les variations très importantes de ce chiffre ne sont en rien significatives, puisque des individus sains et « normalement » intelligents possèdent un encéphale dont le volume atteint 2 000 cm<sup>3</sup> (Cromwell, Tourgeniev), ou 1 000 cm<sup>3</sup> (Gall, Anatole France). De plus, l'accroissement du poids du corps, de son volume, de sa surface au cours de l'évolution des Hominoïdes, peut être en partie tenu pour responsable de celui du volume, donc du poids du cerveau : la taille de l'encéphale est proportionnelle aux masses à innérer. C'est pourquoi chez de nombreux animaux, son volume et son poids dépassent largement ceux de l'encéphale humain : ainsi en est-il des Éléphants, des Cétacés et même des Gorilles, dont la capacité endocranienne peut, exceptionnellement il est vrai, atteindre 752 cm<sup>3</sup>, dépassant ainsi celle d'*Australopithecus* et même de beaucoup d'*Homo habilis*.

Des calculs plus fins ont donc été tentés pour tenir compte, d'une espèce à l'autre, de la croissance allométrique du poids de l'encéphale relativement à celui du corps. Les biométriciens ont ainsi évalué un « coefficient d'encéphalisation » (encadré 2) qui révèle sans doute « l'intelligence » des différentes espèces animales. Ils ont pu également mettre en évidence, grâce à ces

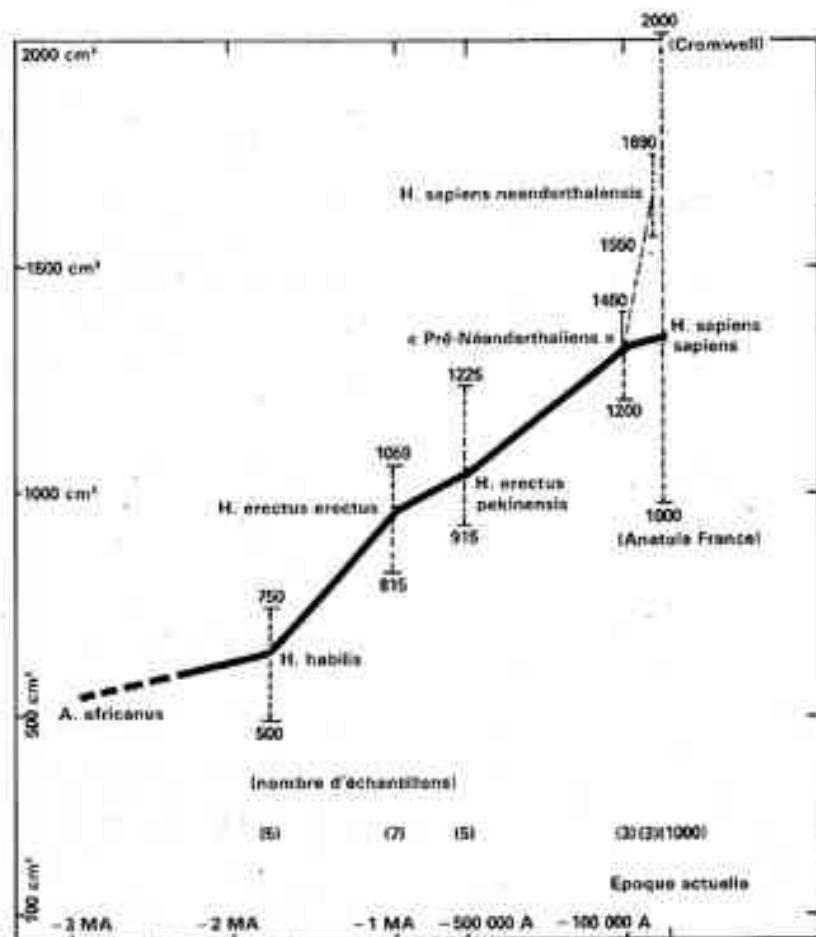


Fig. 1 : Evolution de la capacité endocranienne des Hominidés.

## 2. Calcul du coefficient d'encéphalisation

Depuis le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, les anthropologues cherchent à évaluer de façon rigoureuse le degré d'organisation cérébrale des Vertébrés supérieurs. En 1892, l'allemand Otto Snell établit la formule :  $Pc = k \times Pw^{\alpha}$ , où  $k$  représente le « facteur psychique »,  $Pc$  le poids de l'encéphale,  $Pw$  le poids du corps, et  $\alpha$ , égal à environ 0,66, le coefficient liant le poids du corps à sa surface, puisque c'est par sa surface que le corps est en rapport avec le monde extérieur.

En 1937, l'américain Von Bonin eut l'idée de rapprocher cette formule de celle de la loi de dysharmonie ou loi d'allométrie, établie par Huxley et Teissier dès 1920 : au sein d'un ensemble d'individus de la même espèce, la croissance relative de deux organes X et Y se traduit par la formule  $y = bx^a$ , où  $y$  est la dimension de l'organe  $y$  et  $x$ , celle de l'organe de référence  $X$ . La courbe de cette fonction en coordonnées logarithmiques, est une droite de pente  $a$  dont l'ordonnée pour  $x = 1$  est  $\log b$  : la méthode statistique de régression permet de déterminer avec précision la valeur  $a$ . Von Bonin démontre ainsi que l'allométrie de croissance des individus d'une même espèce pouvait être transposée à l'ensemble des espèces du groupe et devenir une allométrie de filiation. Ces recherches ont été reprises aujourd'hui par Roland Bauchot (Université de Paris VII) et Heinz Stephan (Institut Max Planck de Francfort). Ces chercheurs donnent désormais le nom de « coefficient d'encéphalisation » au facteur  $k$ , et montrent que sa croissance est fonction des diverses adaptations biologiques. Cette méthode se révèle donc particulièrement utile à la recherche des niveaux évolutifs atteints par les espèces étudiées. Elle peut être en outre appliquée à la paléontologie depuis que l'américain Jerison a trouvé le moyen de relier, de manière apparemment satisfaisante, au moins en ce qui concerne les Mammifères, le volume de l'endocrâne au poids de l'encéphale, que sépare une simple différence de 6 %, à l'avantage du volume. Il reste cependant difficile d'estimer la taille et le poids du corps d'un fossile, nécessaire pour calculer le « coefficient d'encéphalisation » atteint.

calculs, la dépendance qui existe entre la croissance de ce coefficient et les différentes adaptations biologiques. Ainsi, parmi les Primates, les espèces diurnes sont plus encéphalées que les nocturnes, celles vivant en société plus que les espèces solitaires, les frugivores-omnivores plus que les folivores, les espèces terrestres plus que les espèces arboricoles. De telles conclusions pourraient confirmer l'existence d'une relation entre le développement de l'encéphalisation chez les premiers Hominidés et les modifications de leur environnement, à une époque où ces Primates ont été contraints de s'adapter à un milieu ouvert, de resserrer leur liens sociaux et de modifier leur comportement alimentaire.

Cette encéphalisation croissante s'accompagne, des premiers Hominidés à l'Homme actuel, d'une meilleure irrigation du cerveau, qui paraît traduire un développement de son activité : parmi l'ensemble des vaisseaux méningés (veines et artères méningées antérieures, petite méningée, méningées moyennes, méningée postérieure) destinés à l'irrigation de la dure-mère et du squelette, seul le système méningé moyen apparaît en creux sur la corticale interne de la voûte crânienne : les moulages endocrâniens, naturels ou artificiels, dont dispose le paléontologue, en restituent souvent très clairement le tracé. Or, la transformation de cette vascularisation semble révéler, dès les premiers Hominidés, un accroissement préférentiel de l'irrigation dans certaines régions de l'endocrâne (pariétales, temporales) (fig. 2).

On sait aujourd'hui que l'encéphale représente une « image » fonctionnelle du corps entier. Depuis les recherches menées par Broca au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, des études expérimentales ont permis de localiser dans les circonvolutions du cortex les régions correspondant aux différentes parties du corps et à certaines fonctions psychiques.

L'étude de la morphologie externe de l'encéphale des Hominidés révèle que, déjà chez *Australopithecus* et même dès *pré-Australopithecus*, l'encéphale a une structure « hominienne », apparemment différenciée de celle des Grands Singes (encadré 3 et illustration) : la réduction du lobe occipital, associé aux fonctions de la vision, le développement des zones temporales inférieures, impliquées dans les mécanismes de la mémoire, et celui des zones frontales inférieures, impliquées

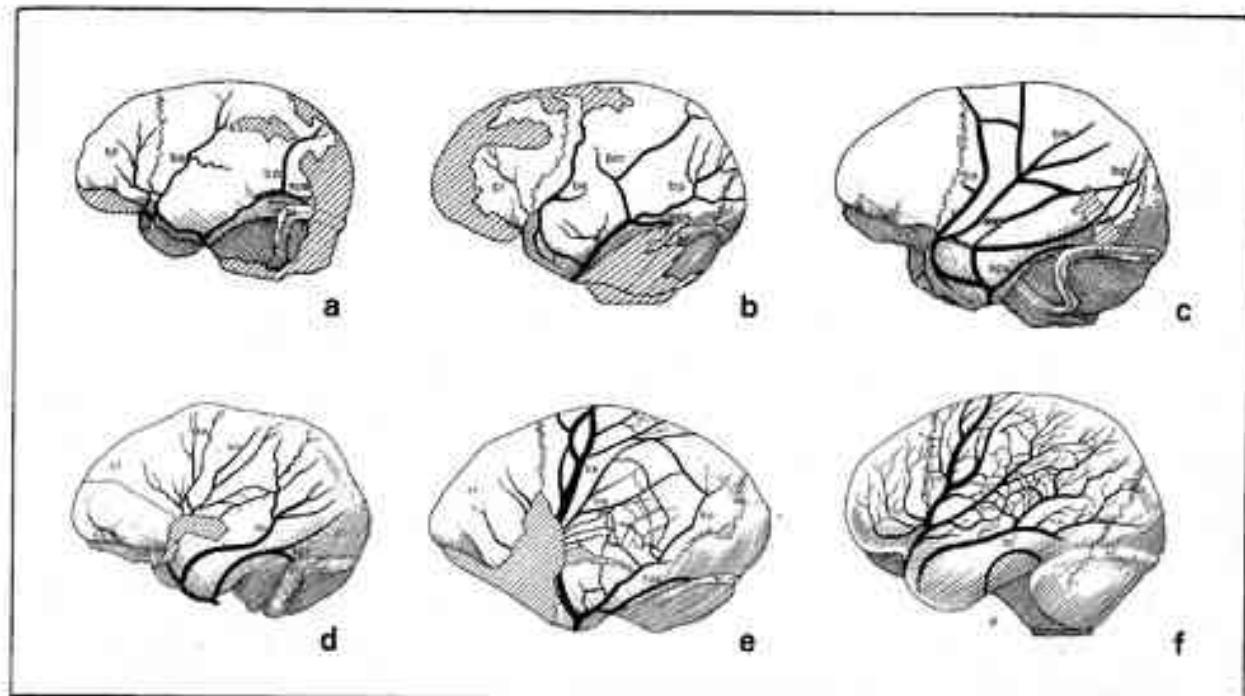


Fig. 2 — Evolution du tracé des vaisseaux meninges moyens (d'après Saban, 1980). Abréviations : zf., zone frontale ; zo., zone occipitale ; bf., branche frontale ; ba., branche antérieure ; bm., branche moyenne ; bp., branche postérieure ; sps., sinus pétro-squameux ; sl., sinus latéral. Cette série de complications croissante ne figure évidemment pas une série phylogénétique mais elle participe à son établissement.

a) *Australopithecus africanus* de Sterkfontein, Afrique du Sud (STx 60). La branche antérieure, simple, porte une importante branche frontale, ramifiée ; la branche moyenne est inexistante (elle est extrêmement réduite sur d'autres spécimens) ; la branche postérieure, simple comme l'antérieure, est reliée au sinus latéral par un sinus pétro-squameux bien développé.

b) *Australopithecus robustus* de Swartkrans, Afrique du Sud (SK 1585) (la figure a été inversée pour faciliter la comparaison). Le tracé vasculaire reproduit le précédent en le compliquant : la branche antérieure est simple, la branche frontale

qu'elle reçoit est forte et ramifiée ; la branche postérieure, également simple, recueille vers l'arrière un rameau occipital et le sinus pétro-squameux qui la relie au sinus latéral ; pour la première fois apparaît une branche moyenne, peu ramifiée mais bien caractérisée et se jetant dans la branche postérieure.

c) *Homo habilis* de l'Est Turkana (KNM-ER 1470). La vascularisation s'enrichit et se transforme : la branche antérieure du système méningé est encore simple, mais elle ne porte qu'un petit rameau destiné à la zone frontale ; cette branche antérieure reçoit, vers l'arrière, une très forte branche moyenne ramifiée qui occupe toute la zone frontale du pariétal, et ces ramifications s'anastomosent avec la branche antérieure. La branche postérieure est composée de deux vaisseaux importants, dont l'un s'anastomose dans sa partie centrale avec un des rameaux de la branche moyenne et l'autre se rapproche du sinus pétro-squameux relié au sinus latéral.

d) *Homo erectus* de Sangiran en Indonésie (H.E. VIII). Le tracé des vaisseaux

accuse les tendances esquissées chez *Homo habilis* : la branche antérieure, peu ramifiée, ne porte plus de branche frontale ; la branche moyenne s'arborise et la branche postérieure se développe vers la région occipitale.

e) *Homo sapiens neanderthalensis* de la Quina (Charentes). Le tracé des vaisseaux des Néandertaliens se caractérise par le développement de la branche antérieure qui aboutit à l'isolement d'un énorme sinus (le sinus de Breschet).

f) *Homo sapiens sapiens*. Le réseau se complique : une de ses grandes caractéristiques est l'important développement des anastomoses entre les trois branches, notamment dans la zone pariétale. La branche antérieure (bregmatique) se développe au point de devenir un véritable sinus (sinus de Breschet), et se rattaché à un réseau très dense de vaisseaux plus ou moins anastomosés qui couvre la zone frontale. La branche postérieure (lambdique) est souvent reliée au sinus latéral par l'intermédiaire d'un autre sinus (le sinus pétro-squameux).

dans les mécanismes de la parole, sont des tendances qui ne cessent de s'accentuer au cours de l'évolution des Hominidés. A mesure que le cerveau grossit, sa hauteur s'accroît, notamment dans les régions pariétales et temporales, le cortex du lobe frontal se charge de sillons et de plissemens, et le sillon semi-lunaire, qui borde, vers l'avant, l'aire visuelle, donne l'impression de migrer vers l'arrière sous l'expansion de la zone d'association pariétale.

Bien que la forme du crâne osseux ne suive que de façon approximative les contours de l'encéphale qu'il con-

tenant, les transformations de sa morphologie externe peuvent aussi donner de précieuses indications sur les tendances de l'évolution cérébrale. De pré-*Australopithecus* et d'*Australopithecus* à *Homo*, la boîte crânienne change de proportions, les régions pariétales et temporales s'agrandissent, la voûte crânienne s'élève. La disparition progressive des superstructures, notamment dans la région sus-orbitaire, facilite l'apparition du front et traduit la possibilité nouvelle pour les territoires antérieurs du cerveau de se développer. Il ne s'agit pourtant pas pour

le paléontologue de reconnaître, par les « bosses » du crâne, les « facultés » chères à la phrénologie de Gall, mais de comprendre ses tendances évolutives en rapport avec celles du cerveau et du squelette dans sa totalité.

#### Les effets de la bipédie

**O**n ne peut en effet isoler le cerveau, ni le crâne, de l'ensemble du corps qui les porte. A cet égard, la station bipède, acquise dès l'origine des hominidés, paraît avoir été un facteur fondateur

### 3. Principaux traits de l'évolution de la structure de l'encéphale des Pongidés aux Hominidés

LOBES	PONGIDÉS	HOMINIDÉS
Temporal	lobes de dimensions réduites.	Hauteur croissante du lobe temporal. - Les pôles antérieurs s'agrandissent et s'arrondissent. - Développement du pôle inférieur.
Pariétal	lobes de dimensions réduites.	Hauteur croissante
Occipital	Région occipitale bien développée. Le sillon semi-lunaire délimite un grand lobe occipital.	Réduction du lobe occipital. Le sillon semi-lunaire migre vers l'arrière et tend à disparaître. (10 % des cas chez l'Homme actuel.)
Frontal	Surface orbitaire en forme de rostre, en pointe.	Surface orbitaire courbée vers le bas. La 3 <sup>e</sup> circonvolution du frontal inférieur porte à gauche l'aire de Broca. Dès l'Australopithèque, elle se développe, se complique et se charge de sillons et de plissemens.

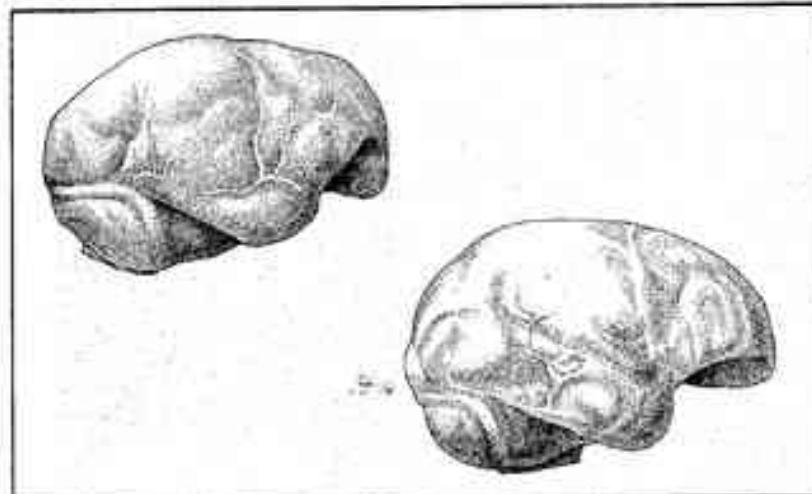


Fig. 3 : Moulages endocraniques de Chimpanzé (*Pan troglodytes*) en haut et d'Australopithèque (*Australopithecus africanus*) en bas. On remarque la plus grande hauteur de l'endocrâne d'Australopithèque, notamment dans la région pariétale. La surface orbitaire des lobes frontaux est, en outre, déplacée vers le bas chez l'Australopithèque ; enfin le *sulcus lunatus* semble délimiter chez l'Australopithèque un lobe occipital beaucoup plus réduit que chez le Chimpanzé (d'après Holloway, 1974).

mental dans le processus de l'évolution. Si, dès l'Australopithèque, l'organisation du cerveau est déjà hominienne, si les principaux traits structuraux sont en place dès quatre millions d'années, sans doute en effet la bipédie a-t-elle joué un rôle dans cette acquisition : elle détermine la place du crâne en équilibre sur la colonne vertébrale, entraînant, avec le déplacement du trou occipital vers le bas et l'avant, la flexure du plancher crânien et l'« enroulement » du cerveau, condition de son expansion maximale.

Mais c'est aussi de la station redressée que dépend la libération du membre antérieur pour la fabri-

cation et l'usage d'outils. « L'homme est intelligent parce qu'il a une main »... A mesure que le cerveau grossit et se complique, la main, dégagée des contraintes de la locomotion, peut être utilisée pour une préhension de plus en plus fine et précise.

Dès trois millions d'années apparaît, associée à *Australopithecus africanus*, une industrie de pierres et d'os taillés qui fait ainsi la preuve de sa capacité de créer, de prévoir et d'inventer des formes nouvelles.

Dès lors et jusqu'à l'Homme actuel, l'intelligence technique ne cessera de se parfaire. En diversi-

fiant son outillage, en construisant des abris contre les intempéries et les prédateurs, en développant les techniques de la chasse, puis plus tard, en domestiquant le feu, les animaux, les plantes, l'Homme manifeste ses capacités accrues de s'adapter à son milieu et, dans une mesure encore modeste, de le transformer. Il semble qu'alors, l'évolution cérébrale induite et précède le progrès technique.

#### L'accès à la pensée abstraite

**S**ans doute dès l'origine, les pratiques collectives, liées par exemple à la chasse ou à la transmission des techniques, ont-elles rendu nécessaires certaines formes d'échanges, si bien verbales et articulées, ou moins gestuelles.

Bien qu'aucune preuve paléontologique ne puisse être donnée de l'origine du langage humain, et qu'aucun indice de latéralité ne puisse être établi avec certitude avant *Homo sapiens*, l'aire de Broca (la 3<sup>e</sup> circonvolution du frontal inférieur gauche) paraît déjà développée chez les premiers Hominidés et leur bouche, libérée des contraintes de la préhension, pouvait certainement émettre des sons inarticulés qui leur permettaient de communiquer entre eux.

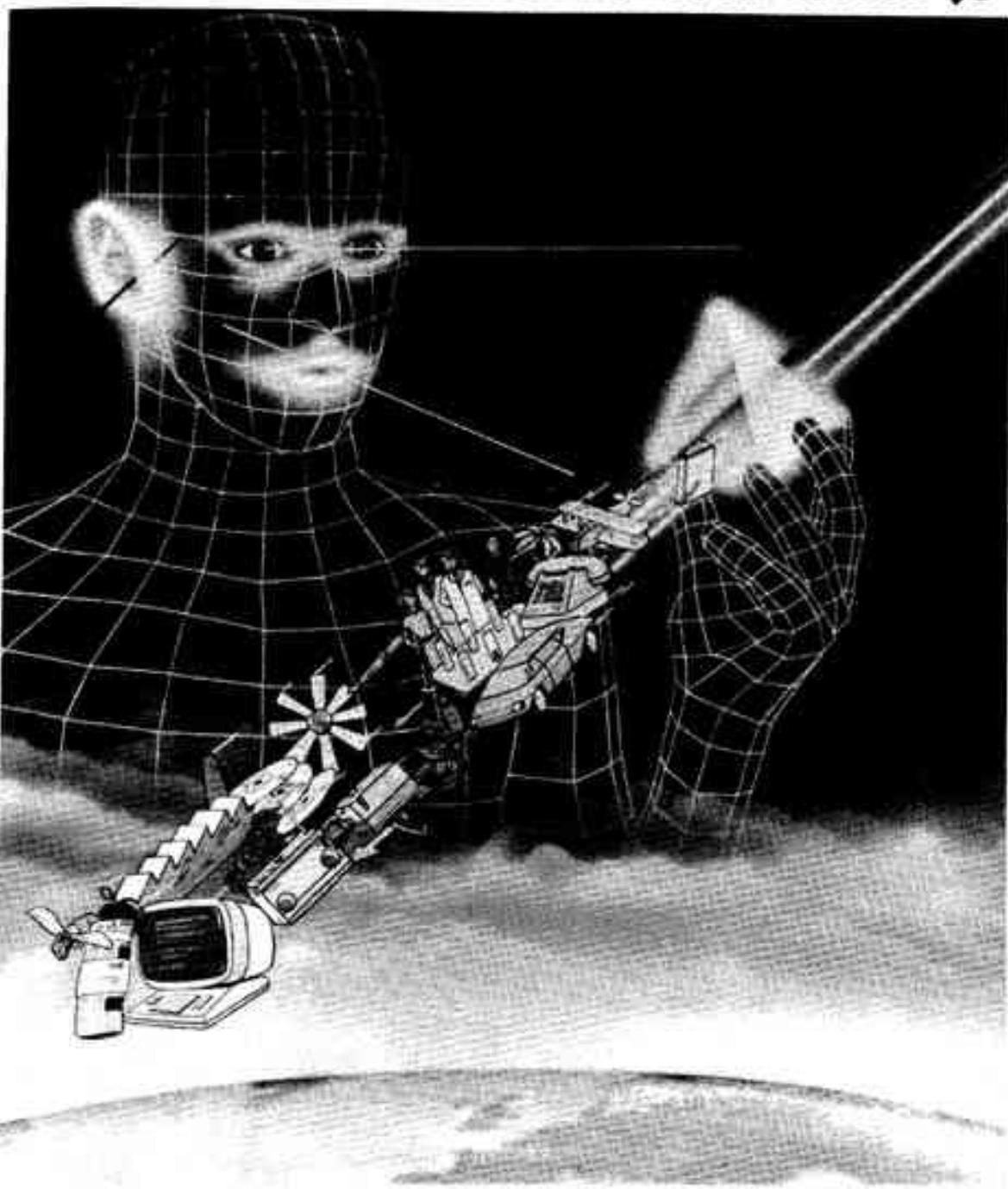
L'accès à l'univers des signes et des symboles, qui ouvre celui de la réflexion abstraite, est sans doute atteint dès l'Homme de Néandertal. Les pratiques funéraires, la production d'objets ou de figurines inutiles à la survie matérielle, mais répondant à une finalité esthétique ou religieuse, en paraissent des preuves indiscutables. L'Homme a, dès lors, la faculté de penser et d'abstraire, de prendre conscience de sa propre nature et, au-delà d'elle, des mystères de la vie et de la mort.

Avec l'avènement d'*Homo sapiens*, l'évolution semble en partie changer de plan. Ce n'est plus seulement dans son cerveau, mais surtout dans les manifestations matérielles, verbales et abstraites de son intelligence que se poursuit ce devenir.

#### BIBLIOGRAPHIE

- R. Bondon et R. Puaud, L'encéphalisation, Le Recouvrance, n° 40, 1973, p. 1069-1077.
- G. Von Bonin, The Evolution of the Human Brain, University of Chicago Press, Chicago 1963.
- V. Coppens, Le cerveau des Hommes Fouilles - C.R. Acad. Sc., 1980.
- V. Coppens, Le singe, l'Afrique et l'Homme, Fayard, 1980.
- R. Sahn, Le système des veines méningées chez deux Néandertaliens : l'Homme de la Chapelle-aux-Saints et l'Homme de La Quina, d'après le moulage endocranien, C.R. Acad. Sc. Paris, 290, série D, 1980, p. 1297-1300.

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE *cnrs*



CNRS 84

**"Images de la recherche : la communication"**  
**PARIS - 6 - 26 juin**

Exposition - Animations - Conférences - Soirées spectacles.

Promenade du Quai Branly - Au pied de la Tour Eiffel (7<sup>e</sup>)

Ouvert tous les jours de 13 h à 19 h - Entrée gratuite.

LE COURRIER DU  
**CNRS**

