

# *La synaptogénèse : faits et perspectives*

---

Alain PRIVAT

Si on cherche dans un dictionnaire la signification du mot «synapse», on trouve: :synapse, du grec sun et apten : joint avec, connexion entre deux cellules nerveuses».\*

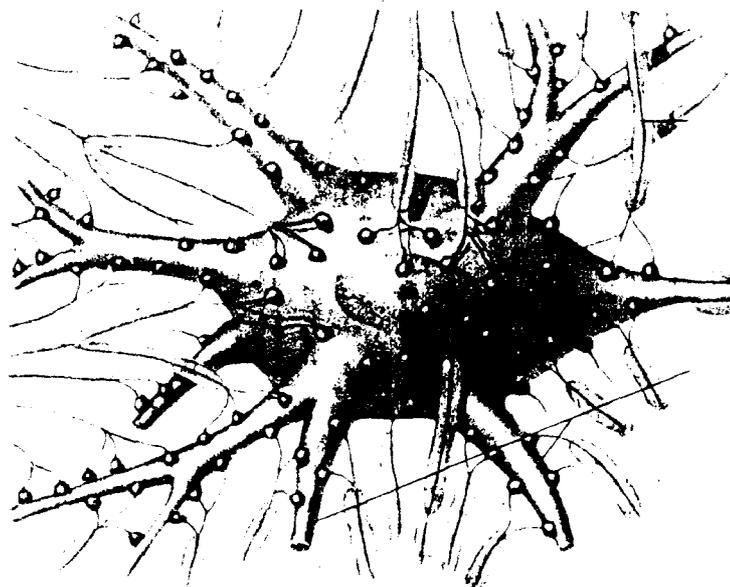
L'organisation du système nerveux a été, jusqu'au milieu de ce siècle objet de nombreuses discussions entre les tenants de deux hypothèses tout à fait opposées. D'une part, la théorie réticulariste qui fait du système nerveux un tout fini, un réseau dans lequel il n'y a pas de solution de continuité, un tout complet et, d'autre part, la théorie cellulaire ou théorie neuronale dont l'apôtre a été au début du siècle et dans les années

---

\*  *dans le cours du texte le mot "cellules" désigne sauf spécification contraire les cellules nerveuses ou neurones.*

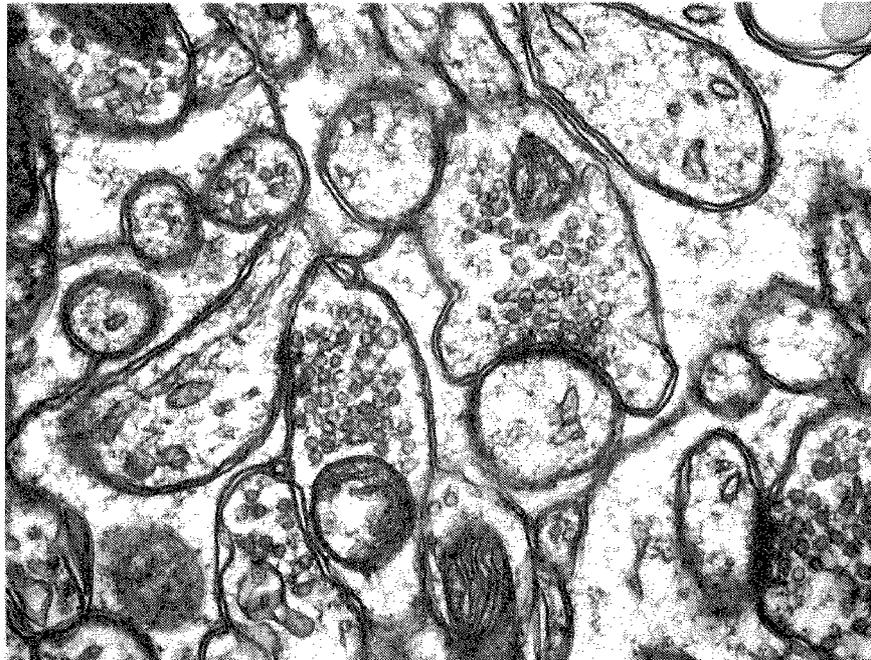
1930 jusqu'à sa mort, Santiago Ramon y Cajal qui a inventé en quelque sorte le terme de synapse. A l'époque, il n'était pas possible de voir une synapse car nous savons maintenant que la synapse est au-delà des possibilités du microscope optique qui était l'instrument de Ramon y Cajal. Mais grâce à la technique de Golgi, (Golgi lui-même était réticulariste et, Cajal s'est opposé à lui), technique qui a permis à Cajal d'imprégner spécifiquement les cellules nerveuses, il a pu concevoir que le système nerveux n'était pas en fait un réseau sans discontinuité mais qu'il était constitué de cellules et que la liaison entre ces cellules était le fait de ce qu'il a appelé synapse c'est-à-dire une solution de continuité.

La première diapositive montre à peu près ce que Cajal pouvait voir avec son microscope optique. Ceci est une cellule de la moelle épinière, un motoneurone de la corne antérieure. Avec la microscopie optique et des techniques d'imprégnation qui lui étaient propres, Cajal avait pu mettre en évidence, un certain nombre de boutons à la surface des cellules et il avait postulé que ces boutons correspondaient à la jonction entre ce qu'il avait appelé des cellules afférentes ou plutôt leurs axones, et le corps cellulaire et les dendrites, partie réceptive de la cellule, du motoneurone.



La deuxième diapositive montre ce qu'il a été possible de voir grâce à la microscopie électronique. En effet, la preuve de l'existence des synapses a été apportée dans les

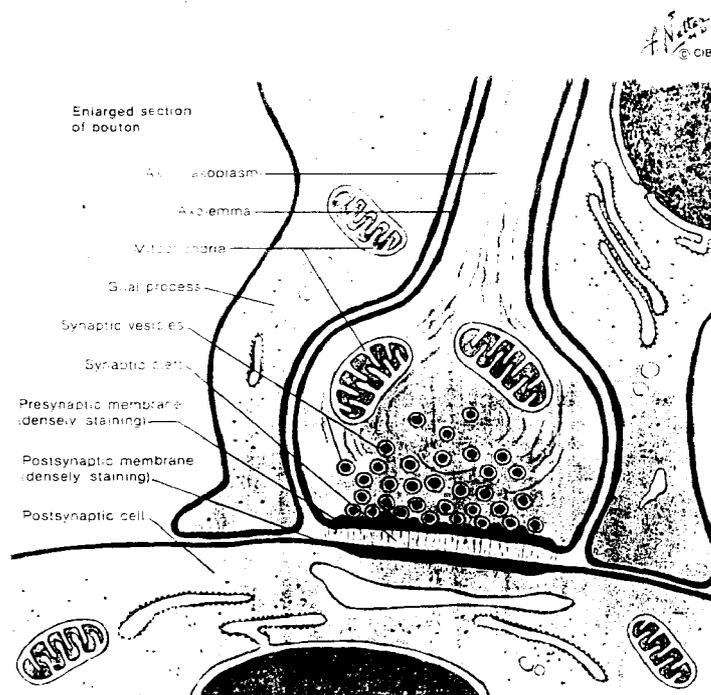
années 50 d'une part en Argentine par De Robertis et Bennet, d'autre part aux Etats-Unis par Georges Palade et Sanford Pallay qui ont montré qu'il y a définitivement une solution de continuité entre les cellules; Ils ont pu définir effectivement la synapse telle que nous la connaissons maintenant avec ses deux parties : le bouton pré-synaptique, partie d'un axone contient les vésicules synaptiques où sont situées les molécules de neuro-transmetteurs, et la structure post-synaptique (peut être, comme sur cette diapositive, une épine dendritique ou le tronc dendritique ou éventuellement le corps cellulaire).



La définition de la synapse telle qu'elle avait été postulée par Cajal et telle qu'elle a été prouvée par les premiers utilisateurs du microscope électronique, est une jonction polarisée entre deux cellules. Polarisée car l'information passe uniquement dans le sens bouton axonique - dendrite. Cette information est portée par des molécules de neuro-transmetteurs contenues dans ces vésicules qui vont venir se joindre à la membrane synaptique et qui vont relâcher leur neuro-transmetteur dans l'espace synaptique extra-cellulaire. Ce neuro-transmetteur va ensuite apporter un message au niveau du récepteur post-synaptique.

La troisième diapositive montre un schéma de cette synapse qui récapitule les éléments mentionnés plus haut. Le bouton pré-synaptique avec ses vésicules contenant

le neuro-transmetteur, l'espace synaptique dans lequel le neuro-transmetteur sera libéré et la région post-synaptique du dendrite ou du corps cellulaire où se situe le récepteur.

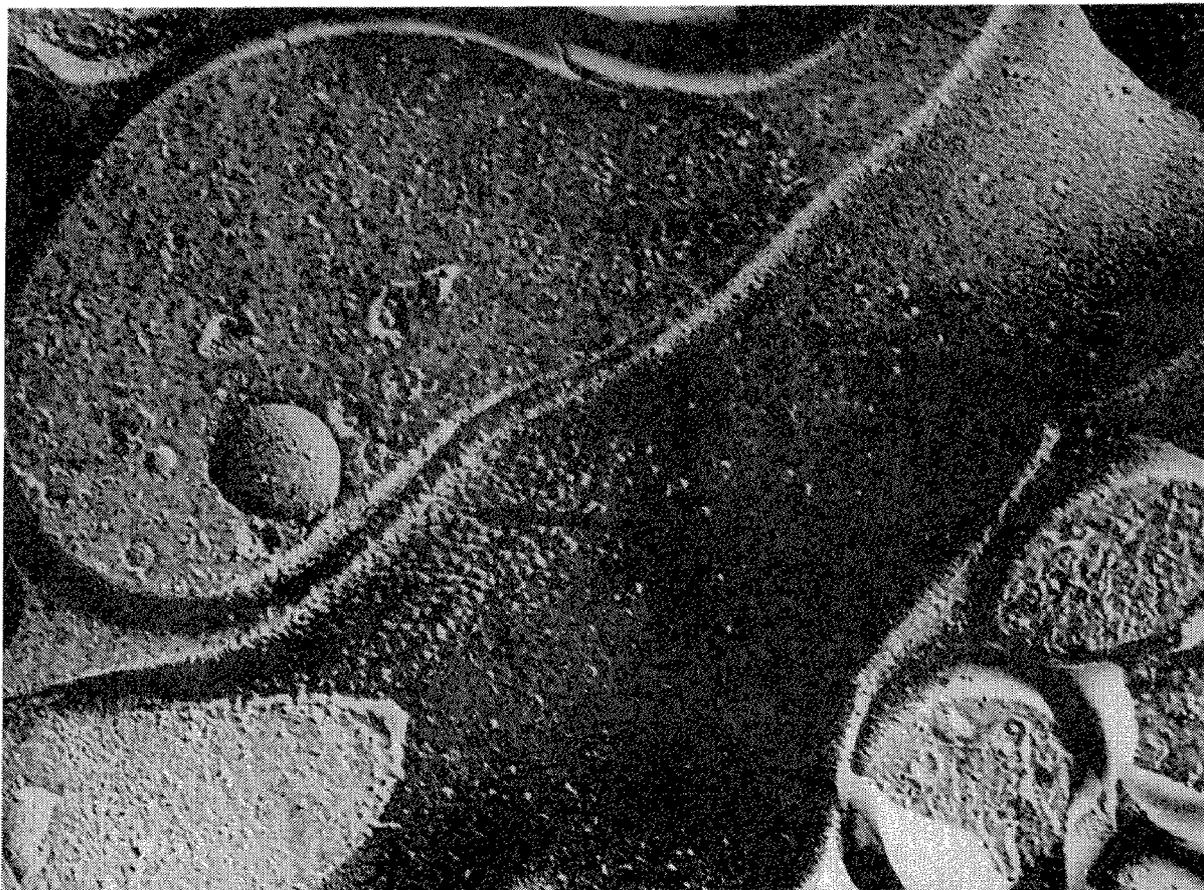


La quatrième diapositive montre une synapse avec une technique de microscopie un peu différente de la microscopie électronique classique que l'on appelle la cryo-fracture car cette technique consiste à fracturer un bloc de tissu et à en obtenir une réplique qui permet de voir ce qui se passe au niveau des membranes. On voit ici un bouton axonal qui a été fracturé. On voit aussi une vue de face de la membrane du dendrite post-synaptique. Dans la zone où la membrane était épaissie en microscopie électronique, on distingue une accumulation de particules intra-membranaires qui correspondent à des protéines spécifiques qui sont le récepteur synaptique.

Donc nous pouvons établir un parallèle étroit entre la morphologie ultra-structurale et le fonctionnement de la synapse, avec la libération du neuro-transmetteur qui modifie l'état des protéines du récepteur et entraîne la génération d'un potentiel d'action au niveau de la cellule post-synaptique.

La synapse telle que je viens de la définir est vraiment le thème de cet exposé. En effet, la synaptogénèse c'est l'étude de la façon dont les synapses vont s'établir entre les cellules nerveuses dans les systèmes nerveux central et périphérique. C'est

l'élément clé caractéristique, le plus important du câblage du système nerveux central. En effet, c'est ce qui va déterminer le fait qu'une cellule A va être en contact avec une cellule B. C'est au niveau de cette synaptogénèse que s'exprimera la spécificité du système nerveux central puisque cette spécificité sera conditionnée, au moins en partie, par ce câblage.



Mais la synaptogénèse ne peut être séparée des autres événements qui surviennent au cours de la maturation du système nerveux central. En effet, si c'en est le point culminant, elle va en être l'accomplissement et la conséquence. Je vais résumer brièvement les étapes précoces de maturation du système nerveux central, étapes préparatoires à la formation des synapses, à la synaptogénèse. Ces étapes précoces sont au nombre de 3. La première d'entre elles, c'est la multiplication des cellules nerveuses qui va conduire à partir d'un tube neural indifférencié à la formation des vésicules cérébrales qui vont donner l'encéphale et la moëlle épinière. La deuxième étape, c'est la migration des cellules nerveuses : en effet, le développement du système nerveux tout au long du tube neural est irrégulier et discontinu. La partie rostrale qui va donner le cerveau,

connaît un développement très important, en particulier la partie la plus rostrale du cerveau qui est le télencéphale, c'est-à-dire les hémisphères cérébraux. On conçoit bien que ce développement à partir d'un tube neural indifférencié nécessite des phénomènes de migrations très complexes qui vont conduire à la formation des hémisphères cérébraux, des noyaux gris centraux du tronc cérébral, du cervelet et de la moëlle épinière.

La synaptogénèse est l'aboutissement d'un certain nombre de phases antérieures et en est en quelque sorte le résultat. Il est bien évident que cette synaptogénèse ne peut conduire à la formation d'un réseau nerveux parfaitement organisé que dans la mesure où chacune des phases préalables se sera développée normalement dans le temps et dans l'espace. La synaptogénèse en elle-même est un évènement relativement simple, limité dans le temps et dans l'espace mais qui dépend étroitement de ce qui s'est passé avant.

Quelques schémas très simples peuvent rendre compte des premières étapes de maturation du système nerveux central.

Si nous examinons un embryon humain de 21 jours, (figure 5) nous voyons que le système nerveux se réduit à une gouttière. Et cette gouttière est due en quelque

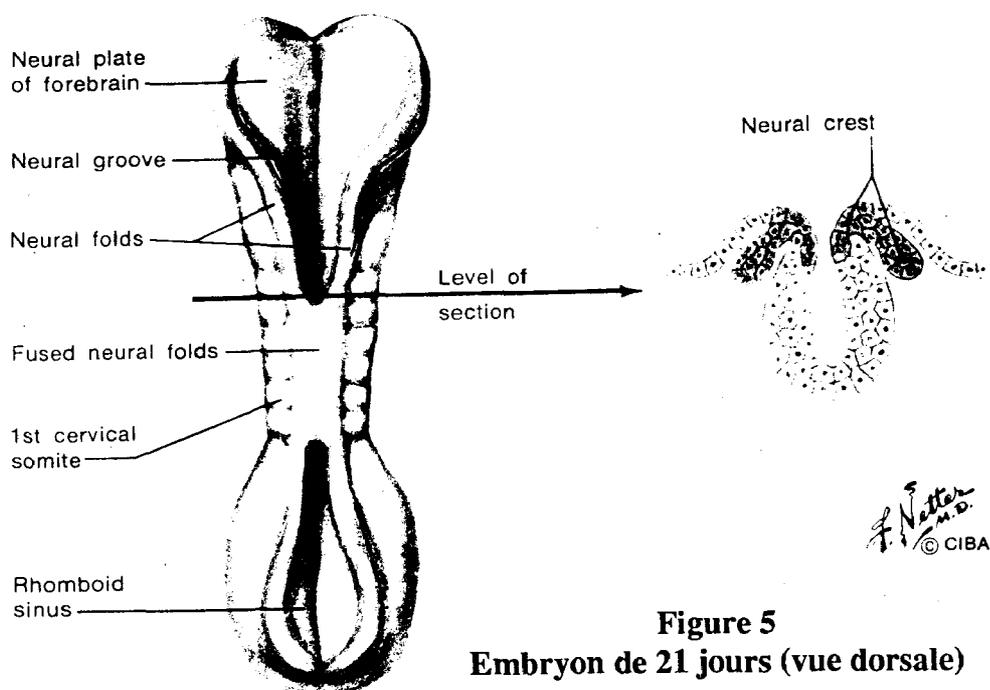
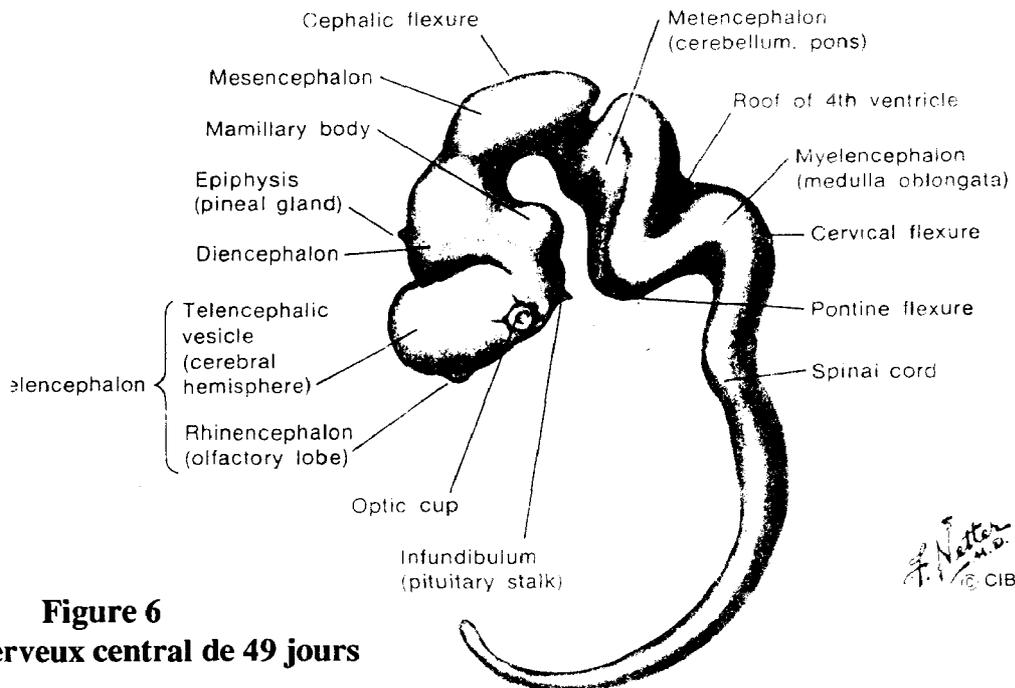


Figure 5  
Embryon de 21 jours (vue dorsale)

sorte à l'invagination du feuillet externe de l'embryon qui est l'ectoderme. L'embryon est constitué de trois feuillets : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Le tube neural qui va être le système nerveux central se forme à partir d'une invagination de l'ectoderme qui forme d'abord une gouttière, puis les deux lèvres de la gouttière se rejoignent pour former un tube. Les deux lèvres de la gouttière vont se transformer en une structure discontinue située de part et d'autre du tube neural : les crêtes neurales, qui vont donner naissance au système nerveux périphérique, alors que le tube neural proprement dit donne naissance au système nerveux central.

Si l'on figure maintenant non plus en coupe mais en vue cavalière un embryon de quelques semaines, (**figure 6**) on voit qu'à partir d'une structure uniforme du tube neural il y a progressivement croissance de la partie la plus rostrale, la plus antérieure, pour former d'abord une vésicule puis deux, puis trois, alors que la partie

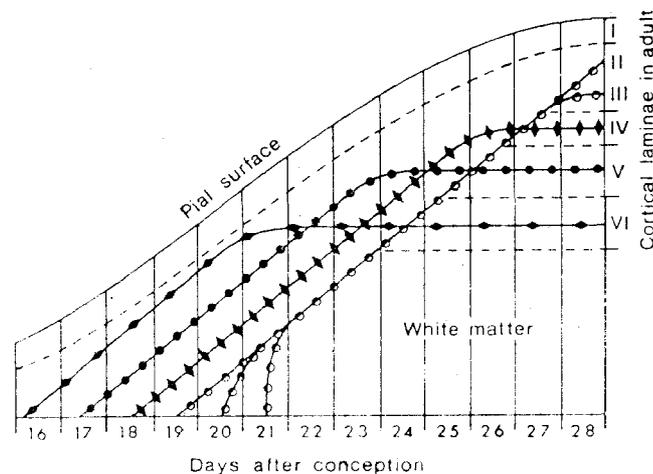


**Figure 6**  
**Système nerveux central de 49 jours**

la plus caudale qui va donner la moëlle épinière connaît une croissance en volume beaucoup plus limitée. Ces trois vésicules, au bout du deuxième mois, donnent naissance à cinq vésicules qui correspondent au télencéphale, diencéphale, mésencéphale,

métencéphale et myélocéphale, division classique du cerveau . Mais cette croissance tout à fait particulière par vésicules séparées n'est possible que si au niveau du tube neural lui-même, des processus de proliférations différenciées permettent à certaines régions de croître plus que d'autres.

Essayons de voir d'un peu plus près ce qui se passe au niveau d'une de ces vésicules, comme le télencéphale, la vésicule la plus antérieure celle qui donne naissance aux hémisphères cérébraux. Si nous réalisons une coupe transversale, nous avons la lumière du tube neural, une première zone où sont situées de très nombreuses cellules, qui est la zone ventriculaire où se situent les proliférations (**figure 7**) ; une deuxième zone dite zone du manteau où se situent les migrations. En effet, les cellules qui ont proliféré dans cette zone doivent migrer et une troisième zone qui est la zone de la plaque corticale qui va donner naissance au cortex, la substance grise du cerveau où les cellule trouvent finalement leur place et forment une structure stratifiée à six couches.



**Figure 7**

Origine et mode de migration des neurones dans le cortex cérébral du rat, révélés par le marquage radioactif de cellules entre les 16ème et 21ème jours de gestation  
(from M. Berry, AW. Rogers and JT. Eayrs, *Nature* 203 ; 591-593 ; 1964)

Le point important est que ces couches vont se former de façon tout à fait particulière. En effet, les cellules qui ont cessé de proliférer les premières se situent dans la sixième

couche, la plus profonde. Celles qui cessent de proliférer juste après forment la cinquième couche et ainsi de suite jusqu'à la deuxième couche, la première couche étant une couche sans corps neuronaux. Ceci veut dire que les cellules des couches 5, 4, 3 et 2, avant d'atteindre leur destination définitive doivent traverser les couches les plus profondes les plus anciennes, et en traversant ces couches, elles entrent en contact avec des cellules qui sont formées avant elles et échangent des messages dont nous ne connaissons pas la nature. Mais nous savons qu'il va y avoir une interrelation transitoire mais certaine entre les cellules qui vont migrer et les cellules qui sont déjà en place. Et ceci conditionne, dans une certaine mesure, la formation ultérieure des synapses car il y a déjà eu à ce stade là, un début de reconnaissance, d'identification des cellules entre elles. Il faut concevoir que ceci n'aurait pas été possible s'il y avait eu un empilement dans le sens inverse, c'est-à-dire, si les neurones les plus anciens s'étaient déposés sur la couche la plus superficielle et ainsi de suite. Les neurones les plus récents qui auraient été déposés dans une couche profonde n'auraient eu aucune occasion d'entrer en contact même brièvement avec les cellules des couches superficielles. Donc, sans vouloir être finaliste, il faut reconnaître que ce type de migration que l'on rencontre dans le cortex cérébral est le seul qui permette aux différents types cellulaires dont la date de naissance est successive, d'entrer en contact les uns avec les autres au cours de leur migration.

L'étape qui suit la migration est celle de la croissance des prolongements. En effet, les cellules qui migrent sont des cellules pourvues de prolongements extrêmement courts, indifférenciés, alors que vous savez qu'une cellule nerveuse différenciée est caractérisée par sa polarité, l'axone d'un côté, partie effectrice qui envoie le message à la cellule située au-delà, et de l'autre le dendrite et le corps cellulaire, parties réceptrices. Donc, cette polarisation n'existait pas quand la cellule a migré. Cette polarisation s'établit petit à petit une fois que la cellule a atteint sa cible par croissance des prolongements l'axone d'une part et les dendrites d'autre part. C'est donc à ce niveau que se situe la synaptogénèse par contact entre axones et dendrites de cellules nerveuses voisines.

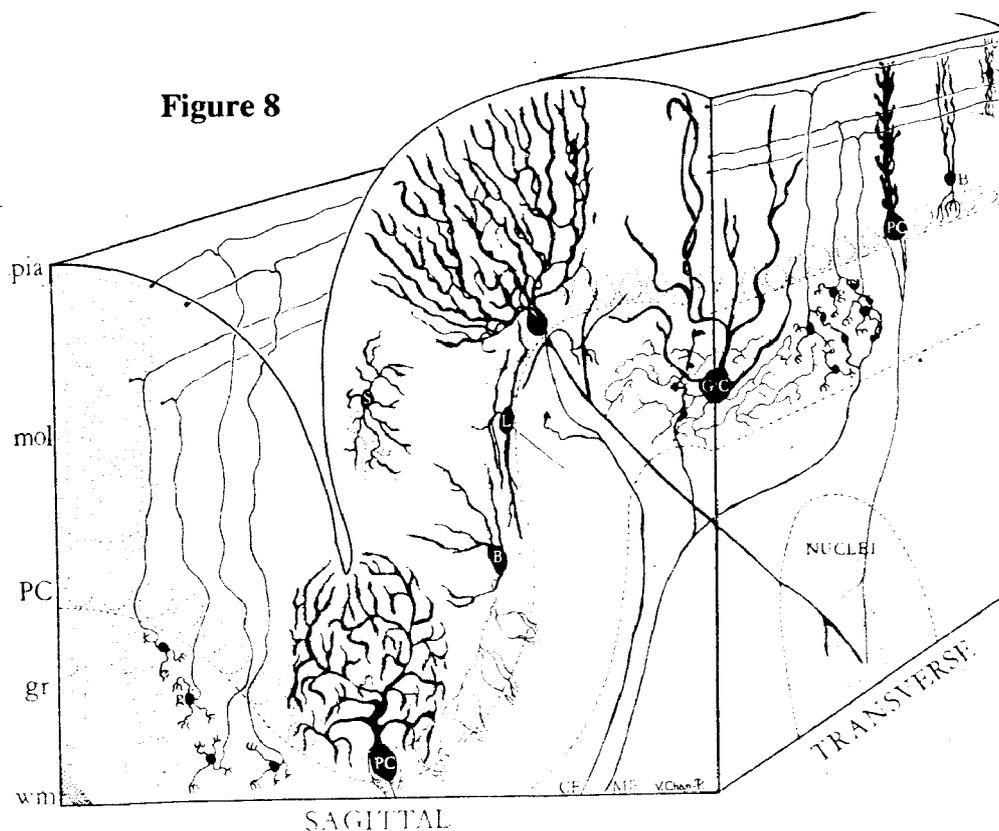
Les mécanismes intimes de la synaptogénèse sont relativement simples. Ils résultent de prolifération cellulaire, de migration cellulaire, de croissance axonale identiques.

des prolongements en croissance, il va y avoir apparition de structures bien particulières que l'on appelle les cônes de croissance. Ces cônes de croissance sont comparables à une main, c'est-à-dire une varicosité, une région de l'axone qui est élargie et sur cette varicosité un certain nombre de structures mobiles que l'on appelle des filopodes, qui sont les doigts de la main, et qui vont pouvoir à partir de deux cônes de croissance entrer en contact et éventuellement se reconnaître. Des travaux que nous réalisons en culture de tissu, en photographiant ces cultures image par image, en accélérant le processus montrent qu'il y a effectivement des mécanismes de reconnaissance et appariement, il y aura formation de synapses. Mais il peut y avoir, et c'est ce qui se passe dans 90% des cas, rétraction éventuelle des prolongements et recherche d'un autre prolongement. Donc, maintenant, on a toutes les raisons de penser que la spécificité des contacts synaptiques est obtenue par un processus d'essai et d'erreur, c'est-à-dire que l'axone va entrer en contact avec un dendrite s'il reconnaît ce dendrite comme complémentaire (cette reconnaissance se fait par les molécules de surface que nous commençons à connaître), il y aura formation de synapse. La formation d'une synapse se fait alors de la façon suivante : il y a d'abord apparition du récepteur du côté dendritique. Nous l'avons vu dans le cervelet et cela a été montré aussi au niveau de la plaque motrice qui est le contact entre nerfs et muscles. On peut penser que c'est un processus relativement général. Ensuite il y a densification de l'espace extracellulaire.

Il y a au niveau d'une synapse une zone dense en face du récepteur post-synaptique: la deuxième étape va donc être la densification de cet espace extra-cellulaire et l'on sait maintenant qu'il y a des modifications de la matrice glycoprotéique de l'espace extra-cellulaire qui correspondent très exactement à la nature du récepteur qui est situé dessous. Et puis, enfin, il va y avoir apparition dans l'axone des vésicules synaptiques contenant le neuro-transmetteur ; mais ceci est un événement relativement tardif dans la synaptogénèse et qui se produira une fois qu'il y aura eu reconnaissance, apparition du récepteur. C'est ensuite, seulement, que les vésicules synaptiques contenant le neuro-transmetteur viendront s'agglomérer en face de la zone synaptique, éventuellement libéreront leurs neuro-transmetteurs et la synapse deviendra fonctionnelle. Ceci est la description d'une synapse idéale, telle qu'elle n'existe pas. Il existe des synapses, des centaines de milliards de synapses mais la synapse idéale n'existe pas.

Dans quelle mesure ces mécanismes de synaptogénèse sont-ils véritablement dus à un programme intrinsèque à la cellule ? ou bien se produisent-ils sous l'influence de l'environnement qui est au premier degré l'environnement tissulaire, c'est-à-dire les autres cellules qui sont situées au voisinage et au second degré l'environnement général tel qu'il peut être appréhendé par le système nerveux par l'intermédiaire des organes des sens ? Pour cela nous avons étudié la synaptogénèse dans le cervelet. Le cervelet est une zone très intéressante du système nerveux, dont on connaît très bien l'architecture. On sait que le cervelet contient 5 types cellulaires, assez bien identifiés aujourd'hui.

Le cervelet est une structure située en parallèle dans le système nerveux sur les grandes voies de la motricité et de la sensibilité. Le rôle essentiel du cervelet est de moduler la motricité mais aussi la sensibilité. Le cervelet reçoit l'information du reste du cerveau par l'intermédiaire de deux types d'axones afférents que l'on appelle d'une part les «fibres moussues» et d'autre part les «fibres grimpantes» (Figure 8). Les fibres «grimpantes» entrent directement en contact par leur arborisation avec une



grande cellule, la cellule la plus importante du cervelet que l'on appelle la cellule de Purkinje, du nom de l'histologiste tchèque qui l'a décrite. Cette cellule de Purkinje est caractérisée par une arborisation dendritique particulière et superbe, en espalier qui se situe dans un plan privilégié, le plan sagittal. Les fibres grimpantes vont venir à la manière du lierre qui parasite une autre plante, établir des synapses sur les dendrites de la cellule de Purkinje. Premier type de contact important, la cellule de Purkinje elle-même étant la cellule sortie qui va envoyer l'information au reste du cerveau. Donc circuit très simple, avec une seule synapse.

Deuxième type de contact, par les fibres moussues. Elles se terminent par une grosse varicosité axonale contenant des vésicules synaptiques qui entre elle-même en contact avec les dendrites de petites cellules que l'on appelle des grains qui sont situés un peu au-dessous des cellules de Purkinje dans le cervelet et qui envoient leurs axones vers la surface. Leur axone se bifurque et forme ce que l'on appelle les fibres parallèles qui vont entrer en contact avec les dendrites de la cellule de Purkinje elle-même. Et encore un étage de complexité supplémentaire qui est dû aux cellules étoilées et "en corbeille" qui sont situées au-dessus des cellules de Purkinje dans la couche moléculaire. Elles vont être contactées également sur leur soma et sur leurs dendrites par les cellules, des grains, qui envoient leur axone sur la cellule de Purkinje et leur action est inhibitrice.

La boucle se fait toujours dans le même sens avec une arrivée par les fibres moussues, par les fibres grimpantes, et une sortie par l'axone de la cellule de Purkinje. Ce que nous avons voulu réaliser en culture, c'est isoler un fragment de cervelet - donc privé des axones des fibres grimpantes et des fibres moussues - et voir dans quelle mesure les circuits intra cérébelleux pourraient se former sans que le cervelet reçoive l'information spécifique qui lui est fournie par les fibres moussues et par les fibres grimpantes. Nous avons constaté que dans ces conditions de culture tout à fait particulière puisque nous avons un fragment de tissu cultivé entre lame et lamelle, dans un milieu nutritif sans aucune connexion avec le système nerveux, ni avec l'extérieur, en l'absence de ces connexions spécifiques tous les circuits se forment normalement, c'est-à-dire que les cellules (les grains) contactent les cellules de Purkinje et les cellules

en corbeille ou les cellules étoilées qui à leur tour contactent les cellules de Purkinje. Ceci nous indique bien que chacune de ces cellules a un programme intrinsèque qui lui permet de reconnaître les autres cellules avec lesquelles elle se connecte et qui permet la formation de synapses et de circuits sans que l'ensemble du système reçoive une information quelconque du système nerveux central.

Nous avons réalisé une autre expérience qui a consisté dans ces mêmes cultures à détruire grâce à une neurotoxine spécifique les cellules, des grains et les cellules en corbeille ne laissant que les cellules de Purkinje et à voir si ces cellules survivraient, et si elles formeraient des synapses. Et à notre grande surprise, nous avons constaté que ces cellules de Purkinje cultivées de façon pratiquement isolée puisqu'elles ne reçoivent plus aucun signal, ces cellules de Purkinje vont faire des synapses sur elles-mêmes ; elles vont former des circuits fermés. Ce qui nous a amené à la notion qui maintenant a été bien confirmée dans d'autres systèmes qu'il existe une spécificité très précise pour l'établissement des circuits nerveux à condition que les partenaires soient présents au bon moment et au bon endroit. En effet, si après un certain temps nous réintroduisons dans la culture des cellules des grains et des cellules en corbeille, les synapses ne se forment pas parce qu'il est trop tard. En revanche si les partenaires ne sont pas présents, c'est-à-dire dans le cas particulier où nous cultivons en isolement la cellule de Purkinje, celle-ci fait des synapses sur elle-même parce que la poussée synaptogénétique est telle qu'elle va être plus forte que la reconnaissance spécifique qui doit normalement avoir lieu. En effet, la cellule de Purkinje va former des synapses non seulement sur elle-même mais également sur d'autres cellules de Purkinje. Ce qu'elle fait normalement mais très peu, c'est-à-dire que normalement moins de 1% des axones et quelques fibres que l'on appelle des collatérales récurrentes vont former ce type de synapses. Dans le cas particulier où les cellules de Purkinje sont cultivées seules tous leurs axones vont revenir, en formant des espèces de chandeliers, se connecter avec les dendrites des mêmes cellules (on le voit très bien sur des préparations colorées à l'argent). Donc, en ce qui concerne ce modèle, spécificité de connexion à condition que les partenaires soient là mais quand les partenaires manquent, des synapses aberrantes peuvent se former. Cette spécificité n'est pas absolue. On peut penser qu'il y a un certain gradient de spécificité. Ceci concerne le modèle cervelet.

Autre modèle : c'est un modèle (que nous avons mis au point plus récemment

au laboratoire) qui diffère du précédent dans la mesure où il concerne un système de projection à grande distance c'est-à-dire que ce ne sont plus des circuits locaux comme dans le cervelet mais dans le cas particulier, une projection entre la base du cerveau et la moëlle épinière. C'est un système bien particulier que l'on peut identifier grâce à son neurotransmetteur. Le neurotransmetteur de ces cellules est la sérotonine qui est un monoamine que l'on peut mettre en évidence grâce à des anticorps spécifiques. Un des points particulièrement intéressants de ce système est que les corps cellulaires des neurones à sérotonine sont tous situés dans une région très limitée du système nerveux central à la base du tronc cérébral et que l'on peut facilement les disséquer pour éventuellement réaliser une greffe ou pour les mettre en culture. On peut alors les reconnaître grâce à des anticorps spécifiques couplés à des colorants.

Dans un premier temps, nous avons étudié la façon dont les cellules à sérotonine situées dans le tronc cérébral vont établir des synapses avec la moëlle épinière. En effet, quand on regarde la situation chez l'adulte (schéma de la moëlle épinière), on

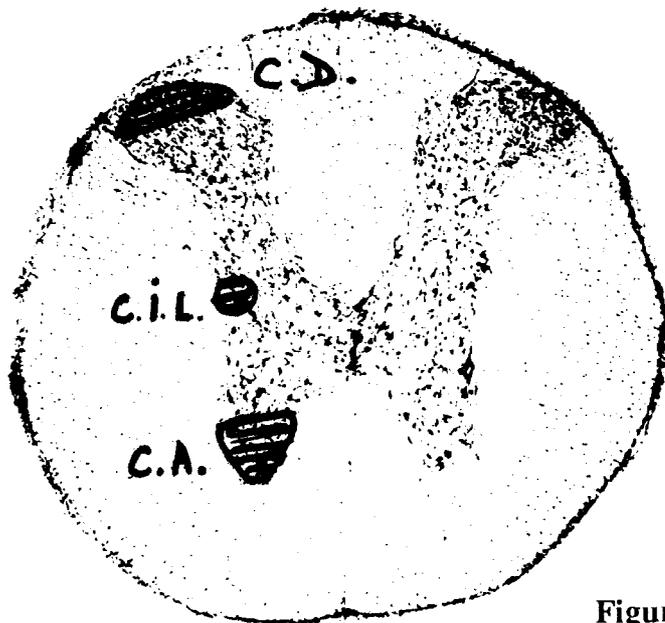


Figure 9

constate que les neurones à sérotonine se projettent essentiellement au niveau de la partie motrice des cornes ventrales (C.A) (figure 9) mais également au niveau d'une région très limitée que l'on appelle la colonne intermedio-latérale (C.I.L.), et aussi

dans la partie la plus dorsale de la corne dorsale (C.D) . Nous avons étudié au cours du développement la façon dont se réalisent ces projections très précises puisqu'il n'y a pratiquement pas de projection de ces neurones sérotoninergiques dans le reste de la substance grise de la moëlle épinière. Nous avons constaté d'abord que les fibres sérotoninergiques sont situées dans des faisceaux bien limités dans la partie latérale et dans la partie ventrale de la moëlle épinière. La croissance de ces fibres se situe chez le rat vers le quatorzième ou quinzième jour de gestation. Et brusquement d'un jour à l'autre, entre le quinzième et seizième jour, ces fibres vont entrer dans la substance grise, et très rapidement venir se distribuer de façon relativement anarchique dans toute la substance grise. Cela se fait en moins de vingt-quatre heures. Au cours des quinze jours qui vont suivre, c'est-à-dire jusqu'au dixième jour après la naissance, il va y avoir progressivement ségrégation de ces projections au niveau des cornes antérieures, au niveau des colonnes intermedio-latérales et au niveau de la corne dorsale. Et ceci se fait de façon très ordonnée, très organisée dans le temps : les premières projections s'individualisent au niveau de la corne antérieure ; cela correspond à la maturation des systèmes moteurs qui sont situés à ce niveau, ensuite au niveau de la colonne intermedio-latérale et enfin, avec un décalage de trois ou quatre jours au niveau de la corne dorsale qui est la région sensitive. Ceci nous suggère qu'il y a effectivement au sein des axones des neurones sérotoninergiques des mécanismes de reconnaissance mais que ces derniers agissent là encore par essais et erreurs. En effet, il y a d'abord une projection peu organisée et ensuite, au fur et à mesure que les cellules cibles mûrissent (les cellules motrices d'abord, les cellules sensibles ensuite) progressivement ces cellules motrices, ces cellules intermedio-latérales et sensibles vont être reconnues comme telles parce qu'elles ont acquis une certaine identité chimique et les synapses s'établiront à ces différents niveaux. Ceci, c'est le développement normal.

Une deuxième étape a consisté à essayer de voir dans quelle mesure ce développement normal pouvait être reproduit chez l'adulte après une lésion. Pour cela, nous avons sectionné une moëlle épinière et cela entraîne, au-dessous de la section, la disparition de ces projections puisque les axones qui auront été séparés de leur corps cellulaire ont dégénéré. Donc, après section de la moëlle épinière, disparition complète des projections sérotoninergiques. Et dans un deuxième temps, nous avons greffé dans la moëlle épinière située sous la section des cellules embryonnaires provenant de la région où sont situés les neurones à sérotonine à la base du tronc cérébral. Nous les

avons prélevées sur des foetus de rat au quatorzième, quinzième jour, au moment où normalement ces cellules commencent à pousser et à envahir la moëlle épinière. Nous avons donc injecté une suspension cellulaire, en général dans la partie dorsale de la moëlle épinière et nous avons constaté qu'à partir de ces cellules, dans les jours qui suivent la transplantation, ont poussé des axones. Ils ont d'abord poussé de façon diffuse et en moins d'un mois, ils se sont organisés et ont rétabli dans la moëlle épinière sous-jacente des synapses dans les zones où normalement se font les synapses du système intrinsèque au cours du développement. Dans le mois qui suit la transplantation, on retrouve dans la moëlle sous-jacente, un schéma d'inervation tout à fait comparable à ce que l'on trouve dans une moëlle normale. Nous avons vu au microscope électronique qu'il y avait formation de synapses et que ces synapses correspondent très précisément à la fois qualitativement et dans une certaine mesure quantitativement à ce que l'on trouve chez l'animal. En effet, pour prendre l'exemple des cornes antérieures, on avait constaté chez l'animal normal que 90% des axones sérotoninergiques se faisaient sur les dendrites des moto-neurones et 10% sur le corps cellulaire. Les cellules greffées retrouvent cette proportion : 90% sur les dendrites, 10% sur les corps cellulaires. Non seulement, il y a reconnaissance de la cible mais au niveau de la cible, il y a reconnaissance d'une différence entre dendrites et corps cellulaire, ce qui montre la finesse de la spécificité.

Et nous avons vu que ces synapses pouvaient être fonctionnelles. Nous avons fait subir à des animaux un certain nombre de tests pharmacologiques qui mettent en oeuvre spécifiquement la sérotonine soit en inhibant sa synthèse, soit en réduisant sa destruction et nous avons constaté que ces synapses étaient fonctionnelles c'est-à-dire que certains réflexes qui sont dépendants de l'existence de synapse sérotoninergique, et qui avaient disparu après section de la moëlle épinière étaient retrouvés après greffe de ces cellules. Ceci indique qu'il y a effectivement des processus de reconnaissance extrêmement précis entre cellules pré-synaptiques et cellules post-synaptiques. Ces phénomènes de reconnaissance sont mis en oeuvre normalement au cours du développement et également après dégénérescence et transplantation. Dans ce cas, il faut bien savoir qu'un des éléments présynaptiques est un élément embryonnaire. On peut donc penser que la cellule embryonnaire que nous avons transplantée est capable en quelque sorte de modifier l'ambiance cellulaire et de retrouver la jeunesse qui permet de réaliser ces connexions. Car on sait bien qu'après une lésion s'il peut y avoir repousse

éventuelle sur une faible distance des axones lésés, il y a très rarement reconnaissance de la cible par un axone qui aurait été lésé et qui aurait repoussé. Donc, il semble bien qu'il faille un retour à l'état embryonnaire au moins de l'un des deux partenaires, soit le présynaptique, soit le post-synaptique pour qu'il puisse y avoir de nouveau rétablissement de ces mécanismes de reconnaissance à l'échelle cellulaire.

Quel est le substrat biochimique de ces mécanismes de reconnaissance ? Nous savons très peu de choses là-dessus. On commence à pouvoir identifier un certain nombre de protéines spécifiques de certains types cellulaires et de larges populations cellulaires. Mais nous ne savons pas s'il existe véritablement une mosaïque à la surface des cellules qui fait que, par exemple, parmi les motoneurones situés dans les cornes antérieures, le motoneurone A sera reconnu comme différent du motoneurone B. Il est probable qu'au cours de l'embryogénèse, quand les contacts s'établissent il y a un phénomène de reconnaissance entre cellules de la catégorie sérotoninergique et cellules de la catégorie motoneurones. Et ensuite, le fonctionnement du système va faire que la cellule A aura pris une identité différente de l'autre cellule B parce que la synthèse de certaines protéines aura été réprimée et la synthèse d'autres protéines aura été stimulée, etc... Mais il est peu probable qu'au niveau de l'établissement des contacts, il puisse y avoir un mécanisme de reconnaissance de cellules à cellules. Cela nécessiterait un nombre de protéines et de sous-classes de protéines telles que la totalité du programme génétique serait tout à fait incapable d'y suffire.

Il doit donc y avoir des mécanismes de reconnaissance assez généraux entre catégories cellulaires et ensuite l'établissement de la fonction fait que chaque cellule va s'individualiser et va devenir véritablement différente de sa voisine. La synaptogénèse est très largement sous la dépendance du programme génétique intrinsèque à la cellule. Et ceci nécessite une quantité d'information génétique relativement faible puisque chaque cellule ou chaque catégorie cellulaire est dépositaire d'une petite fraction du message et la combinaison dans le temps et dans l'espace de ces informations extrêmement parcellaires conduit à la formation des réseaux nerveux à condition que tout se passe normalement dans le temps et dans l'espace c'est-à-dire d'abord que la prolifération ne soit pas modifiée. On sait que les mutations qui perturbent la prolifération cellulaire

entraînent des malformations considérables du cerveau, des mutations qui perturbent la migration entraînent des modifications un peu moins importantes. Et finalement, les mutations qui perturbent la reconnaissance intra-cellulaire entraînent des malformations beaucoup plus faibles. Mais à chacune de ces étapes, la perturbation des mécanismes, soit dans le temps, soit dans l'espace entraînera une désorganisation de l'ensemble. Désorganisation qui est assez difficile à analyser lorsqu'il s'agit effectivement de lésions limitées. On peut faire l'hypothèse que cela corresponde, dans certains cas, à ce que les américains appellent «Minimal Brain Dysfunction», c'est-à-dire des enfants qui ne se comportent pas tout à fait normalement, qui ont des petits troubles soit moteurs, soit sensoriels, des problèmes scolaires. C'est une hypothèse raisonnable mais impossible à tester actuellement.

Le dernier mot est celui-ci : la synaptogénèse est un processus qui concerne la partie la plus élémentaire de la construction du système nerveux, c'est-à-dire le câblage. Sur ces câblages de base, l'interaction avec l'environnement va broder des variations extraordinaires qui concernent non seulement le nombre de cellules qui survivront, le nombre de synapses qui survivront entre ces cellules mais encore le niveau d'activité de ces synapses. On sait en particulier que les phénomènes d'apprentissage ne jouent pas tant au niveau de la modification des circuits que de la modification d'efficacité des circuits. Et cela, c'est toute l'importance de l'environnement, de ce que Jean Pierre Changeux appelle l'épigénétique, comparé à la génétique. Et ceci est une autre histoire...

**Alain PRIVAT**  
**Laboratoire de Neurobiologie**  
**du Développement (Montpellier)**