

# II

## **A**pproche biologique et cognitive



## 6

## Mécanismes impliqués dans le développement cérébral

Ce chapitre sera divisé en deux volets : dans un premier temps, nous décrirons les principaux systèmes de neurotransmetteurs et de facteurs trophiques potentiellement impliqués dans les pathologies psychiatriques de l'enfant et nous donnerons pour chacun d'eux les éléments récents et étayés permettant de suspecter leur implication dans la genèse et/ou certains symptômes de ces affections. Ensuite, afin de donner au lecteur un cadre général et dynamique, nous décrirons brièvement les grandes étapes du développement cérébral ainsi que les principaux mécanismes régulateurs de cette croissance cérébrale.

### Neurotransmetteurs, facteurs trophiques, stress et pathologies psychiatriques de l'enfant

Le système nerveux en développement utilise les mêmes outils (neurotransmetteurs, facteurs trophiques...) que le cerveau adulte. Cependant, la fonction de ces molécules au cours du développement peut être très différente de celle jouée dans le cerveau mature. De plus, au cours de l'ontogenèse cérébrale, on assiste au chevauchement de deux phénomènes étroitement liés, mais distincts : d'une part, la mise en place progressive des structures du cerveau adulte et de ses structures de communication et, d'autre part, l'apparition transitoire de systèmes (utilisant les mêmes molécules et les mêmes récepteurs) permettant le développement cérébral harmonieux. Dès lors, une perturbation d'un système neurotransmetteur ou neurotrophique au cours du développement cérébral peut avoir plusieurs conséquences :

- une perturbation de la fonction de ce système dans le cerveau mature ;
- une modification des programmes de développement cérébral aboutissant, dans le cerveau adulte, à des anomalies touchant divers systèmes et fonctions (ne faisant pas forcément intervenir les acteurs moléculaires initialement déficients) ;
- une combinaison plus ou moins complexe des deux premières situations.

## Système glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. Il agit sur quatre types de récepteurs : récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (alpha-amino-5-méthyl-4-isoxazole propionate), kaïnate et métabotropiques (tableau 6.1).

**Tableau 6.1 : Récepteurs glutamatergiques et leurs différents types de sous-unités**

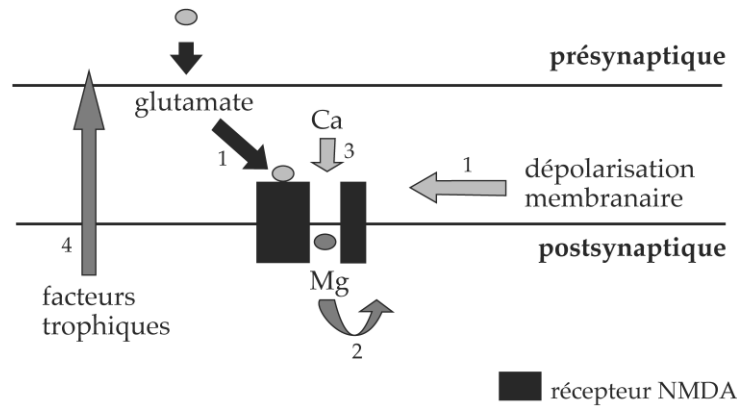
Récepteurs	Sous-unités
<b>Ionotropiques</b>	
NMDA	NR1 (indispensable ; 8 sous-types par épissage alternatif) NR2A, NR2B, NR2C, NR2D NR3
AMPA	GluR 1, GluR 2 (son « édition » au niveau de l'ARNm permet l'entrée de calcium), GluR 3, GluR 4
Kaïnate	GluR 5, Glu R6, Glu R7, KA 1, KA 2
<b>Métabotropiques</b>	Divisés en trois groupes, I à III

NMDA : N-méthyl-D-aspartate ; AMPA : alpha-amino-5-méthyl-4-isoxazole propionate

Il existe également des transporteurs au glutamate principalement localisés au niveau astroglial et régulant la concentration synaptique de glutamate. Les récepteurs NMDA et AMPA/kaïnate sont des tétramères ou pentamères couplés à des canaux ioniques permettant le passage du sodium et, dans certaines circonstances, du calcium, tandis que les récepteurs métabotropiques sont couplés à une protéine G. Les différentes combinaisons des différentes sous-unités des récepteurs NMDA et AMPA forment des tétramères ou des pentamères qui vont déterminer les propriétés pharmacologiques de ces récepteurs au niveau d'une synapse donnée. Ces récepteurs sont ancrés au niveau membranaire par des protéines activées par le stress (SAP, *Stress-activated proteins*) : cet ancrage pourrait être un moyen par lequel le « stress » lié à l'activité neuronale accroît la transmission excitatrice en réponse à un stimulus. Une étude récente a permis de montrer que le récepteur NMDA faisait partie d'un complexe comprenant au moins 106 protéines différentes (Husi et coll., 2000).

Le récepteur NMDA présente une caractéristique fonctionnelle très intéressante (figure 6.1) : pour permettre l'entrée de calcium intracellulaire, il faut simultanément une libération présynaptique de glutamate agissant sur le récepteur NMDA postsynaptique et une dépolarisation de la membrane postsynaptique (par un autre stimuli) permettant la levée du bloc magnésium au niveau du canal ionique du récepteur NMDA.

254 Une autre voie par laquelle le système glutamatergique agit sur le développement cérébral est la production de *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Le



**Figure 6.1 : Représentation schématique de la double concordance temporelle et topographique nécessaire pour l'ouverture du canal ionique du récepteur NMDA au niveau du neurone post-synaptique**

BDNF, une molécule produite durant l'activité cérébrale, est un facteur trophique couplant l'excitation électrique à la stabilisation à long terme des synapses (Black, 1999). La stimulation allostérique des récepteurs AMPA hippocampiques induit une augmentation importante de la production de BDNF au niveau de l'hippocampe (Lauterborn et coll., 2000).

La transmission glutamatergique se développe rapidement durant les premiers jours et semaines suivant la naissance. Durant cette même période, le profil des sous-unités composant les récepteurs NMDA et AMPA évolue d'un profil développemental vers un profil adulte : chaque sous-unité présente un profil ontogénique propre qui varie en fonction de la structure cérébrale étudiée (Zhong et coll., 1995).

Le zinc apparaît comme cotransmetteur du glutamate au cours de la période néonatale. Les neurones contenant du zinc sont présents au niveau du cortex et de l'hippocampe. Le zinc provoque de façon allostérique, en fonction de la concentration, une facilitation ou une inhibition des récepteurs NMDA de type NMDAR1a-4a (Hollmann et coll. 1993), mais pas des hétéromères NMDAR1/R2 qui sont présents de façon prédominante dans l'hippocampe en période postnatale (Watanabe et coll., 1992). Le zinc module également de façon allostérique les récepteurs de type AMPA/kainate, produisant, en fonction de la concentration, une facilitation ou une inhibition de ces récepteurs (Mayer et coll., 1992). Le zinc peut donc inhiber les réponses médiées par les récepteurs NMDA et accroître la neurotransmission indépendante du récepteur NMDA (en particulier *via* les récepteurs AMPA/kainate) des cellules CA3 de l'hippocampe. Cependant, une libération importante de zinc pourrait avoir des effets délétères : le zinc à forte concentration peut augmenter l'activité épileptique (Nakazawa et coll., 1995) et peut participer à des phénomènes neurotoxiques, en particulier dans le contexte d'une ischémie cérébrale

(Koh et coll., 1996). Des études de dialyse ont montré qu'un stress de contrainte induit, au niveau de l'hippocampe de rat, une libération de zinc qui est parallèle à la libération de glutamate (Itoh et coll., 1993). De plus l'administration systémique de fortes doses de zinc aggrave les lésions cérébrales excitotoxiques chez le souriceau nouveau-né (Marret et coll., 1999).

Le glutamate joue un rôle clé lors de différentes étapes du développement cérébral. Les études de souris transgéniques pour différentes sous-unités du récepteur NMDA ont apporté des informations intéressantes pour la compréhension des pathologies psychiatriques : alors que l'inactivation complète du gène codant la sous-unité NMDA R1 est létale en période néonatale immédiate (Forrest et coll., 1994), la réduction de l'expression de cette protéine à 5 % de la valeur normale induit des symptômes retrouvés chez les patients schizophrènes (diminution des interactions sociales et sexuelles, augmentation des stéréotypies et de l'activité motrice) (Mohn et coll., 1999) ; d'autre part, la surexpression par transgénèse du gène codant la sous-unité NMDA R2B procure de meilleures capacités d'apprentissage et de mémorisation (Tang et coll., 1999).

### Système dopaminergique

L'ensemble des neurones dopaminergiques est localisé dans des structures sous-corticales (diencéphale et mésencéphale). Ces neurones apparaissent très tôt au cours du développement cérébral et les projections dopaminergiques corticales atteignent la sous-plaque vers 7 semaines postconceptionnelles (Verney, 1999). Ces fibres vont rester bloquées au niveau de cette sous-plaque pendant environ quatre semaines avant d'envahir la plaque corticale. Le rôle de cette période d'attente (qui existe également pour les projections thalamo-corticales) reste inconnu.

Il existe différents types de récepteurs (D1 à D5) qui ont une distribution et une ontogenèse propres. À titre d'exemple, chez le rat, le récepteur D3 est présent, dans le cerveau adulte, au niveau du noyau accumbens et du cortex limbique. En revanche, au cours du développement, ce récepteur D3 est exprimé au niveau des aires limbiques, mais également, et de façon transitoire, au niveau des zones germinatives et des aires de projection (appelées *barrels* ou tonneaux) du cortex somesthésique des vibrisses (Gurevich et Joyce, 2000) ; ces données suggèrent que le récepteur D3 pourrait être impliqué, au cours du développement cérébral, dans la prolifération neuronale ainsi que dans la croissance axonale et/ou l'organisation de la cytoarchitecture du cortex somesthésique. D'autre part, la stimulation au cours du développement du récepteur D2, qui est exprimé dans pratiquement toutes les aires dopaminergiques, accélère la différenciation des interneurons corticaux et cet effet semble médié par les récepteurs NMDA (Porter et coll., 1999), montrant les interactions entre systèmes dopaminergiques et glutamatergiques. Confirmant ce lien, Yang (2000) a montré que la dopamine, *via* les récepteurs D1 et D5, augmente les courants glutamatergiques au niveau de l'hippocampe.

### Système sérotoninergique

Le système sérotoninergique apparaît très tôt au cours du développement cérébral (dès le 12<sup>e</sup> jour de vie embryonnaire chez le rat) (Lidov et Molliver, 1982). Il existe de nombreux récepteurs de la sérotonine classés en sept familles (5-HT 1 à 7), codés par au moins 14 gènes qui présentent de plus des épissages alternatifs. Ces récepteurs sont couplés à une protéine G (sauf le récepteur 5-HT<sub>3</sub>, couplé à un canal ionique) et présentent des profils ontogéniques spécifiques. De plus, il existe un transporteur pour la sérotonine qui, de façon intéressante, permet, au cours du développement cérébral, un « emprunt » transitoire de sérotonine par les fibres thalamocorticales, rendant ainsi ces fibres sérotoninergiques alors que le corps cellulaire ne produit pas de sérotonine (Lebrand et coll., 1996).

La sérotonine a été incriminée dans de nombreux processus développementaux. Citons les effets facilitateurs de la sérotonine sur la différenciation glutamatergique, sur la libération néocorticale de glutamate (récepteurs 5-HT<sub>2a</sub>), sur l'expression des récepteurs hippocampiques aux glucocorticoïdes, ou les effets inhibiteurs d'une déplétion en sérotonine sur la croissance des *barrels* corticaux ainsi que sur l'arborisation dendritique des interneurons ou encore l'implication des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub> dans la potentialisation à long terme au niveau du cortex visuel (Lavdas et coll., 1997 ; Haydon et coll., 1984 ; Durig et Hornung, 2000 ; Kirkwood, 2000 ; Persico et coll., 2000). Notons les interactions développementales entre systèmes glutamatergique, sérotoninergique et glucocorticoïdes.

### Opiacés et stress

La transmission *via* le système opiacé repose sur divers peptides et hormones : les enképhalines, les endomorphines et les dynorphines qui agissent sur trois types de récepteurs, mu, kappa et delta. Les précurseurs de certains de ces peptides (bêta-endorphine) dérivent de la proopiomélanocortine (POMC). La transcription du gène de la POMC est activée en réponse au stress et la POMC donne également naissance au *corticotropin releasing factor* (CRF), régulant ainsi la production de l'hormone adrénocorticotrope, l'ACTH. Il existe donc une importante interrelation entre le stress, la sécrétion de stéroïdes et le système opiacé.

La capacité fonctionnelle du système opiacé est accrue durant la grossesse afin d'induire une analgésie spinale lors de l'accouchement, mais ce système est également partiellement responsable de l'induction, au niveau du système limbique, du comportement maternel (Mann et coll. 1990 ; Panksepp et coll., 1994). Chez le singe rhésus, l'administration de naloxone réduit l'affect maternel et les comportements de maternage (Martel et coll., 1993).

Les opiacés endogènes sont également importants pour le comportement des nouveau-nés et modulent les réponses précoces au stress et à la nouveauté (Martel et coll., 1995). Dès lors, le système opiacé semble impliqué (avec le

glutamate) dans la détermination des niveaux seuils d'induction de sécrétion des glucocorticoïdes qui vont marquer les comportements pour le reste de la vie.

Plus tard, ces systèmes opiacés sont impliqués de façon critique dans le jeu et l'apprentissage qui s'y rapporte. Van der berg et coll. (1999) ont montré que le jeu entre les rats induit un renforcement de la transmission aux opiacés et définit les futures réponses au stress. Le jeu est un moyen issu de l'évolution qui permet d'apprendre à vivre dans un environnement dans lequel les aspects de plaisir induisent un renforcement des processus de mémorisation. Ces données pourraient avoir d'importantes conséquences sociales. Les expériences durant la petite enfance pourraient déterminer le niveau de motivation pour un comportement social et la résistance au stress à l'âge adulte.

La mère et l'enfant utilisent les mêmes systèmes de neurotransmetteurs pour leurs comportements interactifs. De plus, les endorphines et les enképhalines jouent un rôle clé dans le développement d'une résistance à la douleur, à l'exercice intense et à d'autres situations de stress. Le stress pourrait avoir un effet trophique pour l'organisme lorsqu'il est associé à un phénomène de récompense.

### **Peptide vasoactif intestinal (VIP)**

Le VIP, un neuropeptide de 28 acides aminés, est un facteur trophique, stimulant la prolifération des astrocytes en culture et protégeant 35 % à 50 % des neurones cultivés contre la mort cellulaire programmée (pour revue, voir Brenneman et coll., 1997). Des travaux récents (Pellegrini et coll., 1998) ont montré que le VIP est capable de stimuler la production de BDNF. Il existe des récepteurs au VIP dans le SNC dès la fermeture du tube neural. En revanche, à ce stade de développement, les cellules neurales ne produisent pas de quantités détectables d'ARNm pour le VIP, posant la question du ligand agissant sur les récepteurs au VIP (pour revue, voir Brenneman et coll., 1997). Différentes hypothèses peuvent être formulées :

- une substance analogue au VIP pourrait agir sur ces récepteurs ;
- Le VIP agissant sur les récepteurs du cerveau foetal pourrait avoir une origine extra-embryonnaire. La circulation maternelle est une source possible de ligand interagissant avec les récepteurs embryonnaires pour le VIP. De hautes concentrations de VIP ont été décrites au niveau des vaisseaux ombilicaux humains, suggérant que le VIP extra-embryonnaire peut être transporté au fœtus humain. Des études récentes (Hill et coll., 1996) indiquent que la concentration de VIP circulant est décuplée au milieu de la gestation chez le rat et que du VIP marqué administré à des rates ou souris gestantes est retrouvé dans le cerveau des embryons. Cette hypothèse d'une origine maternelle du VIP agissant sur les récepteurs embryonnaires ouvre une voie nouvelle dans la conception de la relation mère-foetus.



Dans une étude rétrospective, Nelson et coll. (2001) ont récemment montré que les taux circulants à la naissance de VIP, de BDNF et de neurotrophine 3 permettaient de distinguer de façon très significative les enfants qui développeront un retard mental et/ou un autisme des enfants qui ne présenteront pas de troubles neurologiques de ce type par la suite.

### Neurotrophines

Les facteurs de croissance peuvent être classés en différentes catégories telles les neurotrophines, la famille de l'*epidermal growth factor* (EGF), la famille des *fibroblast growth factors* (FGF) ou la famille des *insulin-like growth factors* (IGF) (pour revue, voir Loughlin et Fallon, 1992). Les neurotrophines comprennent le *nerve growth factor* (NGF), le BDNF et les neurotrophines 3 et 4/5. Ces neurotrophines agissent sur des récepteurs de type tyrosine kinase (trkA, B et C) et présentent généralement une spécificité neuronale. Par exemple, le BDNF a un tropisme pour les fibres sérotoninergiques (Mamounas et coll., 2000) dont il stimule la croissance. Ces neurotrophines et leurs récepteurs présentent des profils ontogéniques spécifiques et jouent des rôles clés dans la prolifération et survie neuronales, la croissance neuritique et la stabilisation synaptique.

### Croissance cérébrale

Le volume et le poids du parenchyme cérébral sont déterminés par la multiplication et la croissance des cellules neurales, par la mort neuronale « programmée », par la prolifération des neurites, par la régression neuritique et par la stabilisation synaptique. La myélinisation, la matrice extracellulaire et l'hydratation du parenchyme peuvent aussi jouer un rôle plus modeste, mais significatif dans les paramètres volumétriques et pondéraux.

L'activité mitotique des zones germinatives cérébrales semble être contrôlée par des facteurs génétiques ainsi que par certains facteurs de croissance ayant un pouvoir mitogène. Durant le développement cérébral, une phase de surproduction de neurones et de synapses avec des connexions redondantes est suivie d'une phase « régressive » de mort neuronale dite programmée et d'élimination synaptique. Cette mort neuronale et cet élagage des neurites sont dus à la disponibilité et à la compétition pour les facteurs neurotrophiques dérivés des tissus cibles et aux interactions trophiques avec les influx afférents.

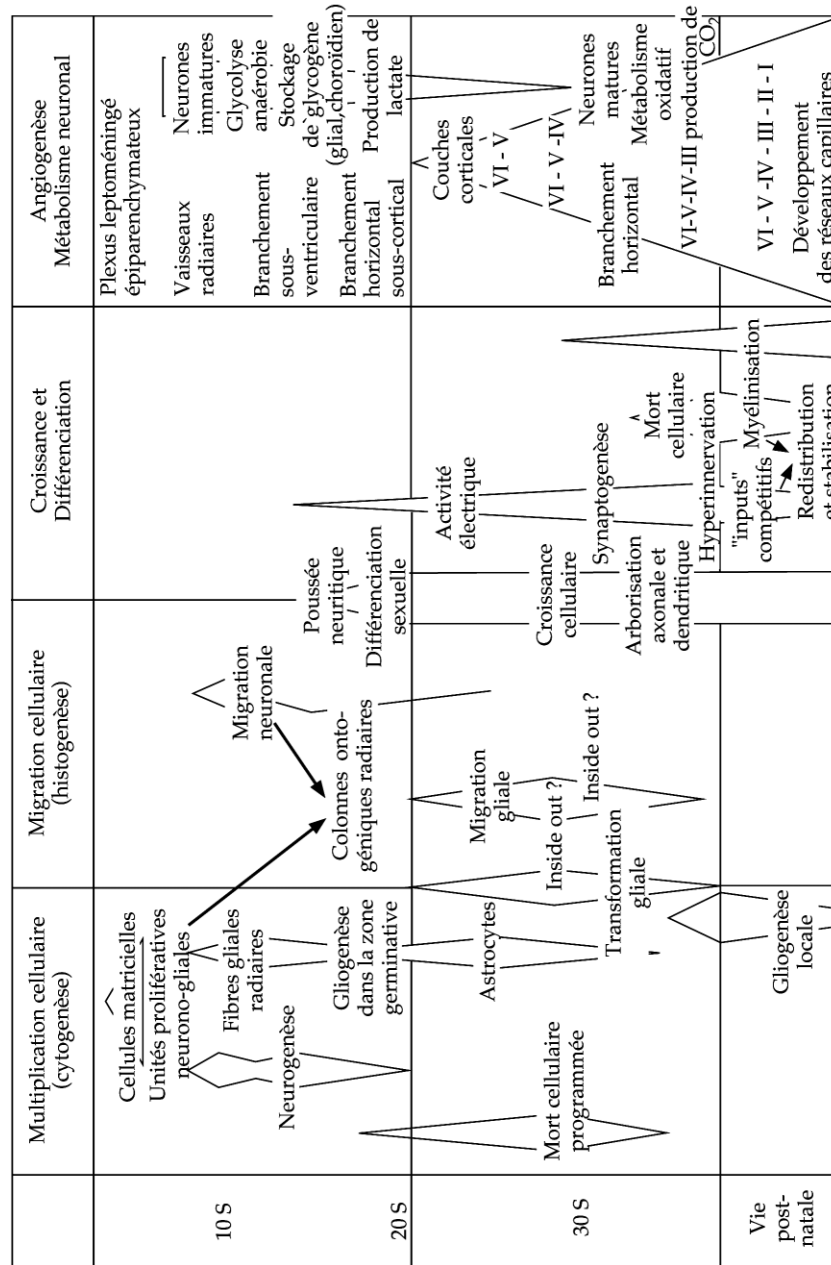
Un événement majeur de l'ontogenèse cérébrale est constitué par la migration neuronale de leur site de production dans les différentes zones germinatives jusqu'à leur site de fonctionnement parfois situé à grande distance. Si l'on considère cette migration neuronale comme référence temporelle (figure 6.2), on peut distinguer, outre une première phase constituée par l'apparition d'un neuroectoderme, trois grandes périodes développementales au niveau du cortex cérébral :

- une phase prémigratoire couvrant la période comprise entre l'individualisation d'une plaque neurale, sa fermeture en un tube neural et l'initiation de la migration neuronale ;
- une phase de migration des neurones peuplant les différentes couches corticales selon un gradient *inside-out* (figure 6.3) ;
- une phase postmigratoire correspondant à la différenciation des neurones en place avec l'axogénèse, la synaptogénèse, la mort neuronale programmée et la myélinisation.

### Production des précurseurs neuraux

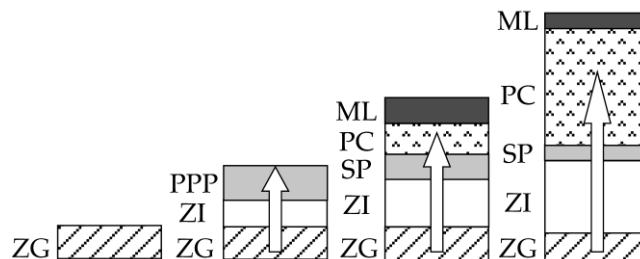
La période développementale comprise entre l'isolement de la gouttière neurale et l'initiation de la migration neuronale (cette période chez l'homme s'étend de la 4<sup>e</sup> à la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse) est d'une importance cruciale pour la suite du développement cérébral : l'épithélium produit activement des précurseurs pour l'ensemble du cerveau au cours de cette courte période ontogénique ; de plus un phénotype glial émerge à ce stade développemental (Gressens et coll., 1992). Nos connaissances des constituants moléculaires contrôlant les différentes étapes du cycle mitotique des cellules eucaryotes ont largement progressé durant les deux dernières décennies. En revanche, notre compréhension des signaux moléculaires extracellulaires spécifiques stimulant ou inhibant *in vivo* ces mécanismes intracellulaires au cours de la phase de production des précurseurs neuraux reste fragmentaire. Le rôle de quelques facteurs mitogènes dont l'insuline, le facteur de croissance analogue à l'insuline de type I (IGF-I), le VIP et le facteur neurotrophique dépendant de l'activité (ADNF) a pu être démontré.

Ainsi le VIP stimule considérablement la croissance et la maturation des embryons (Gressens et coll., 1993). Cette accélération de la croissance cérébrale précoce s'explique par un raccourcissement de l'ordre de 45 % de la longueur du cycle mitotique, avec une réduction portant sur les phases S et G1 tandis que les phases G2 et M du cycle mitotique ne sont pas affectées par le VIP (Gressens et coll., 1997). Confirmant le rôle du VIP dans le contrôle de la prolifération des précurseurs neuraux, l'administration d'un antagoniste du VIP à des souris gestantes durant la période prémigratoire induit une microcéphalie sévère (réduction de l'ordre de 50 % du volume cérébral) accompagnée d'un retard de croissance global (Gressens et coll., 1994). L'histologie des cerveaux microcéphales ne montre pas de lésion clastique ni d'anomalie de cytoarchitecture cérébrale : le poids réduit des cerveaux est dû principalement à une diminution du nombre d'unités verticales du néocortex (voir ci-dessous), induisant une réduction de la surface corticale. Dans les microcéphalies dites développementales (pour revue, voir Evrard et coll., 1992), les déficits neuronaux numériques et leurs conséquences pour la différenciation des processus neuritiques sont dus à une insuffisance de la multiplication cellulaire ou à une mort cellulaire programmée excessive. Les microcerveaux



ANALYSE

Figure 6.2 : Représentation schématique de la chronologie des principales étapes du développement prénatal normal du néocortex humain (d'après Evrard et coll., 1989)



**Figure 6.3 : Représentation schématique de la formation du néocortex cérébral des mammifères**

ZG : zone germinative ; ZI : zone intermédiaire ; PPP : plaque plexiforme primitive ; SP : sous-plaque ; PC : plaque corticale ; ML : couche moléculaire. Les flèches représentent les neurones migratoires.

radiaires sont dus à une réduction d'origine génétique des unités neuronogliales adjacentes. Cette affection est caractérisée par une survie ne dépassant pas 30 jours, un poids du cerveau extrêmement réduit (de l'ordre de 16 g à 50 g), une gyration des circonvolutions cérébrales simplifiées, une migration neuronale intacte, une lamination et une épaisseur corticales préservées. De même, la microcéphalie induite par l'inhibition du VIP d'origine maternelle est caractérisée par une préservation anatomique de l'unité neuronogliale fasciculée (voir le paragraphe « migration neuronale ») tandis que le nombre de ces unités est réduit par une inhibition de la multiplication des précurseurs au niveau de la zone germinative primitive. Ce modèle animal de microcéphalie pourrait donc constituer un modèle de microcerveau radiaire et de ses variantes viables moins sévères (Barkovich et coll., 1998).

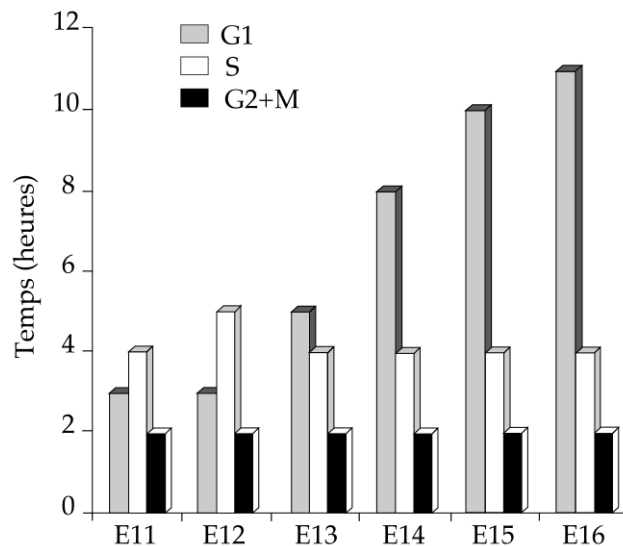
### Neurogenèse prénatale

La production des neurones pour le néocortex cérébral humain est un événement survenant au cours de la première moitié de la grossesse. Il n'existe pas de données certaines concernant le nombre de neurones présents dans le cerveau des différentes espèces de mammifères. La zone d'incertitude est encore grande, tant par la mesure du contenu en ADN que par les numérations histologiques. Dans le cerveau humain adulte, des estimations assez récentes du nombre de neurones ont proposé des chiffres compris entre trois milliards et cent milliards de neurones ( $3 \cdot 10^9$  à  $1 \cdot 10^{11}$ ). De même, la proportion exacte de cellules gliales par rapport à la population neuronale fait encore l'objet d'âpres controverses (rapport neurone/glie compris entre 1/1 à 1/10).

Le néocortex cérébral est constitué d'unités verticales (colonnes neuronales) : le nombre de neurones constituant une unité verticale semble constant au travers de la série des mammifères (de la souris à l'homme) et ce quelle que soit la région corticale étudiée (en dehors du cortex occipital où les colonnes verticales contiennent environ deux fois plus de neurones). En revanche, au

cours de l'évolution des mammifères, on observe de grandes différences dans la durée de production des précurseurs donnant naissance aux unités verticales. C'est ainsi que chez la souris la neuronogenèse du néocortex s'étale sur 6 jours alors qu'elle s'étend sur environ 10 semaines chez l'homme (entre la 10<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse). Cette période de neuronogenèse correspond à la production des neurones à partir des cellules précurseurs formées durant la période prémigratoire.

La technique d'administration de bromodéoxyuridine ou de thymidine tritiée, qui sont incorporées dans l'ADN lors de la phase S du cycle mitotique, a permis d'étudier les différents paramètres du cycle mitotique et leur évolution au cours de la neuronogenèse néocorticale tant chez le rongeur que chez le singe. Dans le modèle décrit par le groupe de Caviness (pour revue, voir Caviness et coll., 1995), il existe une population homogène de précurseurs neuronaux au sein de la zone germinative périventriculaire. Dans ce modèle, la longueur du cycle mitotique augmente progressivement au cours de la période de production neuronale ; cet allongement du cycle mitotique est dû à une augmentation de la durée de la phase G1 alors que les G2, M et S restent constantes (figure 6.4).



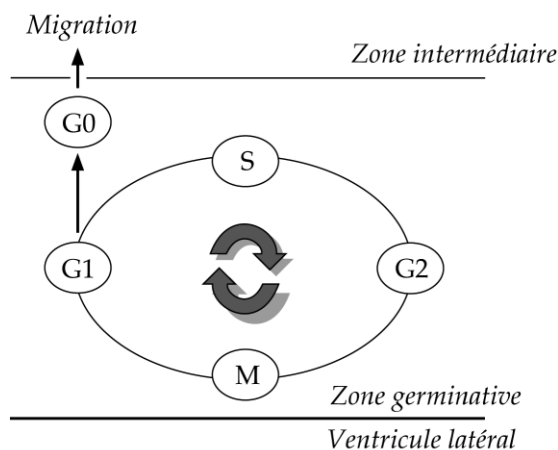
**Figure 6.4 : Variations de la durée des différentes phases du cycle mitotique au niveau de la zone germinative périventriculaire de la souris entre E11 et E16 (période de neuronogenèse) (d'après Caviness et coll., 1995)**

Durant cet intervalle neurogénétique, la durée du cycle mitotique passe d'environ 8 heures à 18 heures. Cette augmentation est essentiellement liée à un allongement progressif de la phase G1.

Néanmoins, l'administration de glutamate ou de GABA est susceptible de modifier la longueur des phases G1 et S du cycle mitotique au sein de la zone germinative (Haydar et coll., 2000).

Un travail récent de Blaschke et coll. (1996) suggère qu'une proportion importante des cellules de la zone germinative meurt au cours de la période de production neuronale. D'autre part, Polleux et coll. (1997) ont récemment proposé l'existence d'une régionalisation du neuroépithélium périventriculaire : les paramètres du cycle mitotique seraient propres à chaque région du neuroépithélium et permettraient de spécifier de façon précoce les caractéristiques uniques des futures aires corticales (voir le paragraphe « migration neuronale »).

Au cours de la neurogenèse, après toute phase M du cycle mitotique, les cellules filles font face à un choix dichotomique (figure 6.5) : poursuivre un nouveau cycle mitotique (phase G1) ou devenir définitivement postmitotique (phase G0) sans possibilité de réentrer ultérieurement en division.



**Figure 6.5 : Représentation schématique des différentes phases du cycle mitotique des cellules précurseurs au sein du neuroépithélium germinatif**

G1 : phase de synthèse protéique ; S : phase de duplication de l'ADN ; G2 : phase de synthèse protéique ; M : mitose proprement dite ; G0 : phase postmitotique.

Noter le mouvement interkinétique des noyaux au cours du cycle : la position relative du noyau dans la zone germinative dépend de la phase du cycle mitotique.

La proportion de cellules filles qui réentrent dans le cycle mitotique (G1) ou qui quittent définitivement le cycle mitotique (cellules en phase G0 postmitotiques qui vont migrer dans la plaque corticale) est variable et dépend du stade de production neuronale. Certains facteurs mitogènes ont été décrits tels l'IGF-1 ou le facteur de croissance fibroblastique (FGF). Bien que la sortie de précurseurs neuronaux du cycle mitotique puisse résulter de la diminution de

ces facteurs mitogènes, l'expression continue de facteurs prolifératifs endogènes dans le néocortex en développement suggère l'existence de signaux inhibiteurs pour permettre à la cellule de quitter le cycle mitotique. À la différence de facteurs induisant la différenciation neuronale (comme la neurotrophine 3) qui ne modifient pas l'activité mitotique de précurseurs neuronaux, le polypeptide activant l'adénylate cyclase pituitaire (PACAP) agit comme un facteur détournant les précurseurs neuronaux du cycle mitotique pour les orienter vers la voie de différenciation (Lu et DiCicco-Bloom, 1997). La production du PACAP par les cellules de la zone germinative périventriculaire et l'existence de récepteurs au PACAP sur certaines cellules de cette zone germinative suggèrent un rôle autocrine de ce facteur trophique.

### Neurogenèse postnatale et adulte

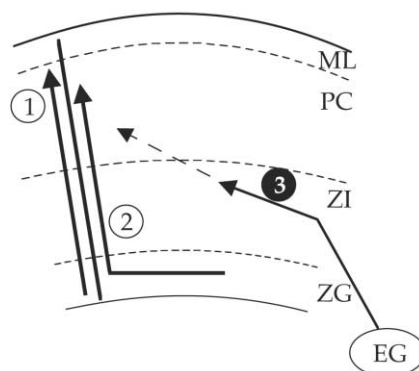
Le cerveau mature semble garder une capacité à produire de nouveaux neurones et ce tout au long de la vie. Ce phénomène de neuronogenèse prolongée a été bien démontré au niveau des bulbes olfactifs et du gyrus dentelé de l'hippocampe. De plus, la zone périventriculaire adulte pourrait également produire des neurones pour le cortex associatif (Gould et coll., 1999). Différents facteurs contrôlant cette neuronogenèse adulte ont été mis en évidence : des injections systémiques d'IGF-1 (Aberg et coll., 2000) ou de *basic fibroblast growth factor* (Palmer et coll., 1999), l'exercice, un environnement enrichi (Nilsson et coll., 1999 ; Derrick et coll., 2000) ou une mort neuronale induite (Magavi et coll., 2000) favorisent la neuronogenèse adulte, tandis que les opiacés (Eisch et coll., 2000) ou la déplétion sérotoninergique (Brezun et Daszuta, 1999 et 2000) l'inhibent. L'implication de cette neuronogenèse adulte dans les processus mnésiques et les fonctions associatives est fortement suspectée, mais reste à démontrer de manière formelle.

### Migration neuronale

Les premiers neurones formés vont migrer en dehors du neuroépithélium germinatif pour former une plaque corticale primitive appelée plaque plexiforme primitive ou préplaque (pour revue, voir Marin-Padilla, 1998) (figure 6.3). Les neurones secondairement produits vont diviser cette préplaque corticale en une couche superficielle (la couche moléculaire ou couche corticale I) localisée sous la surface piaie et en une couche neuronale profonde (la sous-plaque ou couche corticale VIb). Les vagues successives de neurones migratoires vont ensuite dépasser les neurones de la sous-plaque et les neurones de la vague précédente pour venir se placer sous la couche moléculaire (couche I). Ces différentes vagues neuronales vont ainsi former successivement les couches corticales VIa, V, IV, II et I. Cette construction du dedans vers le dehors des couches corticales VI à I est généralement appelée gradient *inside-out*.

Au cours de leur migration entre leur zone de production et leur localisation corticale finale, les neurones peuvent adopter plusieurs types de trajectoires (figure 6.6) :

- un grand nombre de neurones migrent de façon radiaire depuis leur site de production au sein de la zone germinative périventriculaire (également appelée zone ventriculaire) jusqu'au cortex, étant guidés par les cellules ou fibres gliales radiaires qui s'étendent de la surface ventriculaire à la membrane piale (pour revue, voir Rakic, 1988 ; Evrard et coll., 1992) ;
- une proportion non négligeable de précurseurs neuronaux produits au sein de la zone germinative périventriculaire adoptent initialement une trajectoire tangentielle au niveau de la zone germinative périventriculaire (Fischell et coll., 1993) avant d'adopter une trajectoire radiaire le long des guides gliaux pour rejoindre la plaque corticale en formation. Le rôle de la migration tangentielle pourrait être de favoriser une certaine dispersion au niveau de la plaque corticale des cellules issues d'un même clone au sein de la zone germinative ; ce mécanisme développemental permettrait d'accroître la diversité neuronale au sein d'une même aire corticale (Austin et Cepko, 1990) ;
- une migration neuronale tangentielle, indépendante de la glie radiaire a également été décrite au sein de la zone intermédiaire (future substance blanche) (O'Rourke et coll., 1992). Ces cellules ne dérivent pas de la zone germinative périventriculaire, mais sont issues de l'éminence ganglionnaire (dont dérive une partie des noyaux gris) et donnent naissance à une grande proportion des interneurons GABAergiques (Anderson et coll., 1997 ; Zhu et coll., 1999).



**Figure 6.6 : Représentation schématique des différentes trajectoires migratoires adoptées par les neurones néocorticaux à partir de la zone germinative (ZG) périventriculaire ou de l'éminence ganglionnaire (EG)**

1 : migration radiaire le long des faisceaux gliaux ; 2 : migration initialement tangentielle au niveau de la zone germinative suivie d'une migration radiaire le long des guides gliaux ; 3 : migration tangentielle au niveau de la zone intermédiaire (ZI). PC : plaque corticale ; ML : couche moléculaire.



Durant la migration neuronale, les fibres gliales radiaires sont groupées en faisceaux de 3 à 10 fibres à travers l'ensemble du néopallium (Gadisseux et Evrard, 1985). Les faisceaux gliaux pourraient représenter des corridors d'apport énergétique pour les neurones migratoires. Les fibres gliales radiaires ont accès aux hydrates de carbone nécessaires pour synthétiser le glycogène *via* leurs extrémités apicales et basales dilatées qui sont en contact avec, respectivement, les plexus vasculaires piaux ou les vaisseaux pénétrants radiaires et les plexus choroïdes ou les vaisseaux intraluminaux. Au contraire, les neurones migratoires sont généralement situés à une grande distance de la vascularisation intraparenchymateuse qui, durant cette étape ontogénique, est peu développée (Kuban et Gilles, 1985 ; Norman et O'Kusky, 1986). La présence de quantités importantes de glycogène intracytoplasmique au niveau des fibres gliales radiaires est un élément supportant cette hypothèse.

L'unité neuronogliale composée par le faisceau glial et les neurones migratoires affiliés est conservée chez les différents mammifères étudiés, y compris chez l'homme (Gressens et Evrard, 1993). Cette unité neuronogliale pourrait donc représenter un module développemental : l'unité reste stable alors que le nombre de ces modules adjacents augmente graduellement pour permettre l'expansion cérébrale observée au cours de l'évolution des mammifères.

Le contrôle moléculaire de la migration neuronale est complexe et fait intervenir différents mécanismes touchant plusieurs populations cellulaires (pour revue, voir Gressens, 1998). Le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau mature, exerce un contrôle étroit sur les neurones migratoires : un blocage des récepteurs au glutamate ralentit la vitesse migratoire tandis qu'un excès de stimulation de ces récepteurs induit des arrêts migratoires (Komuro et Rakic, 1993 ; Marret et coll., 1996). Le GABA est également impliqué dans la migration neuronale : les neurones en place dans la plaque corticale produisent du GABA qui exercerait un effet attractif sur les neurones en migration (Behar et coll., 1998). L'influence de facteurs trophiques vient d'être démontrée par la production d'hétérotopies neuronales suite à l'administration de neurotrophine-4 durant la période de migration neuronale (Behar et coll., 1997). De même, la neuréguline, un membre de la famille des facteurs de croissance épidermiques (EGF), est critique pour les interactions entre neurones migratoires et cellules gliales radiaires (Anton et coll., 1997).

Différents gènes impliqués dans la migration neuronale ont été mis en évidence récemment : le gène LIS-1 associé au syndrome humain de Miller-Diecker (syndrome malformatif comprenant un cortex lissencéphalique secondaire à un arrêt migratoire) (Lo Nigro et coll., 1997), le gène doublecortine associé au syndrome humain lié à l'X « double cortex/lissencéphalie » (arrêt migratoire en bande) (Des Portes et coll., 1998), le gène filamine impliqué dans les hétérotopies neuronales périventriculaires liées à l'X (Fox et coll., 1998) et le gène *reeline* (Miao et coll., 1994) responsable d'anomalies migratoires chez la souris mutante *reeler*. LIS-1 code pour la *platelet-activating factor* (PAF) acétylhydrolase qui est impliquée dans le

métabolisme du PAF ainsi que dans l'organisation du cytosquelette. La doublecortine et la filamine semblent être deux protéines du cytosquelette neuronal. LIS-1 et la reeline sont exprimés au niveau des cellules de Cajal-Retzius (neurones présents au niveau de la couche corticale I) et la reeline est également présente au niveau des cellules de la sous-plaque ; ces données suggèrent un rôle important de ces populations neuronales dans le contrôle de la migration des neurones de la plaque corticale.

Un équipement peroxysomal adéquat est également nécessaire pour permettre une migration neuronale harmonieuse comme le montrent les anomalies migratoires observées dans le syndrome de Zellweger humain (syndrome cérébro-hépatorenal) ou ses modèles animaux caractérisés par une absence de peroxysomes fonctionnels (Baes et coll., 1997). Des données récentes indiquent un lien potentiel entre métabolisme peroxysomal et récepteur NMDA *via* la synthèse peroxysomale de PAF qui est capable d'accroître l'activité des récepteurs NMDA (Gressens et coll., 2000).

### **Astrocytogenèse**

La glie comporte trois types de populations cellulaires : les astrocytes, les oligodendrocytes produisant la myéline et la microglie (correspondant aux macrophages cérébraux). Ce paragraphe sera consacré exclusivement aux astrocytes. Nous convions le lecteur intéressé aux autres populations gliales à consulter par exemple les articles de revue de Barron (1995) et Hardy (1997).

Tirant leur nom de leur forme étoilée et du rôle supposé de remplissage (*glue*), les cellules astrogliales sont connues depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle. Depuis cette époque, on a généralement considéré que ces cellules avaient principalement une fonction passive de support physique pour les cellules « nobles » que sont les neurones. Depuis plus de quinze ans, ce point de vue a été progressivement abandonné au profit d'un modèle où les astrocytes remplissent des fonctions déterminantes dans le fonctionnement physiologique et pathologique du cerveau adulte. De même, il est de plus en plus évident que les cellules de la lignée astrogliale jouent des rôles clés au cours du développement cérébral et de la néocortico-genèse en particulier. Ces fonctions (pour revue, voir Jacobson, 1991), encore au stade d'hypothèse pour certaines et formellement démontrées pour d'autres, comprennent la guidance mécanique et métabolique des neurones migratoires, la guidance axonale, la stimulation de la croissance neuritique, le transfert de métabolites des vaisseaux aux neurones, l'établissement de structures astrogliales préfigurant l'architecture neuronale et/ou axonale, la régulation du potassium extracellulaire, la sécrétion de substances trophiques pour les neurones, la phagocytose de débris cellulaires, la myélinisation du système nerveux central et la formation de la barrière piaie et hématoméningée.

L'origine des astrocytes néocorticaux semble être bimodale :

- après la fin de la migration neuronale, les fibres gliales radiaires se transforment en astrocytes qui se retrouvent préférentiellement dans la substance blanche et dans les couches profondes du néocortex (couches neuronales infragranulaires) ;
- d'autre part, il existe, au sein de la zone germinative tardive, une production de précurseurs gliaux qui migrent dans les couches corticales superficielles (supragranulaires) sans passer par un stade intermédiaire de fibre gliale radiaire. Chez l'homme, cette prolifération astrocytaire survient entre 24 et 32 semaines de grossesse, avec un pic aux environs de la 26<sup>e</sup> semaine.

La transformation des cellules gliales radiaires fait appel à une digestion autophagique des prolongements apicaux de ces cellules et à une translocation du noyau de la zone germinative vers la substance blanche. Les mécanismes moléculaires régissant cette transformation sont encore inconnus. En culture, il a été montré que le maintien du phénotype glial radiaire nécessitait la présence de neurones.

*In vitro*, de nombreux facteurs trophiques sont capables de stimuler la prolifération des cellules astrogliales (pour revue, voir Loughlin et Fallon, 1993). Parmi les rares facteurs trophiques testés *in vivo*, le VIP et le PACAP stimulent la prolifération des précurseurs astrocytaires au sein de la zone germinative tardive et l'inhibition du VIP induit une déplétion marquée de l'équipement cortical en cellules gliales chez la souris (Zupan et coll., 1998). Cette dépopulation astrogliale s'accompagne d'anomalies durables de la différenciation neuronale (Zupan et coll., 2000). Chez l'homme, la naissance prématurée induisant la perte des apports de substances trophiques d'origine maternelle, le grand prématuré humain pourrait avoir un déficit cortical en astrocytes par manque de VIP maternel. Dans cette hypothèse, l'insuffisance astrocytaire pourrait secondairement induire des anomalies neuronales responsables de troubles du développement psychomoteur de certains grands prématurés.

### Mort cellulaire programmée

Le contingent neuronal du cerveau mature n'est pas fixé de façon univoque par la quantité de neurones produits. En effet, une fois que les neurones ont été produits et ont migré jusqu'à leur position finale, on assiste à un processus d'élimination des neurones excédentaires. Ce processus peut toucher entre 15 % et 50 % des neurones initialement produits selon les régions cérébrales concernées (Oppenheim, 1991). Sous l'influence d'une combinaison de facteurs exogènes et endogènes, des programmes génétiques (d'où le nom de mort cellulaire programmée) sont activés et vont dépasser les défenses naturelles du neurone. Il en résulte que la cellule, saine au départ, va mourir et être ensuite rapidement éliminée par phagocytose. La fragmentation de l'ADN représente une étape centrale de cette mort cellulaire programmée également appelée apoptose.

Divers acteurs moléculaires participent à la décision de maintenir le neurone en vie ou au contraire d'initier le programme de suicide cellulaire. Il s'agit principalement :

- de l'activité de certains gènes protecteurs ;
- de la disponibilité en facteurs neuronotrophiques ;
- de l'activation du neurone par des signaux électriques issus d'autres neurones, cette activité électrique jouant également un rôle protecteur. Le glutamate est un élément clé déterminant la survie du neurone : un excès de glutamate induit une mort neuronale excitotoxique (Marret et coll., 1995) tandis qu'un blocage des récepteurs NMDA produit une mort neuronale étendue au sein du cerveau en développement (Ikonomidou et coll., 1999), démontrant que la survie neuronale n'est compatible qu'avec une activité glutamatergique régulée de façon très précise.

Différents rôles ont été attribués à cette mort cellulaire programmée :

- élimination des neurones « malades » ;
- augmentation de la diversité neuronale par élimination des neurones redondants ;
- compétition pour les facteurs trophiques avec élimination des neurones défavorisés dans cette compétition.

### **Neuritogenèse**

Lorsque les neurones migratoires atteignent leur position finale au sein de la plaque corticale, ils forment rapidement des prolongements axonaux et dendritiques qui vont permettre de connecter des structures cérébrales distantes entre elles. Cette phase de production neuritique au niveau du néocortex cérébral survient principalement, mais pas exclusivement au cours de la seconde moitié de la grossesse.

Au cours du développement cérébral, les axones doivent trouver leur route au travers de différentes structures immatures en formation afin d'atteindre les structures cibles. À noter que la distance séparant le neurone qui émet son axone et le neurone sur lequel il doit se projeter augmente proportionnellement avec la croissance en taille du cerveau. Dans leur navigation vers leur cible, les axones et tout particulièrement l'extrémité distale appelée cône de croissance sont aidés par divers mécanismes :

- le phénotype de chaque neurone contient des informations déterminant le type de connections qu'il devra établir ;
- la chémoattraction où les cellules cibles libèrent des substances chimiques capables d'attirer ou de repousser les cônes de croissance ;
- la libération de neurotransmetteurs et de divers facteurs de croissance favorisant l'extension des axones possédant le récepteur correspondant ;
- le cône de croissance axonal peut interagir avec des glycoprotéines de la matrice extracellulaire jouant le rôle de balises ;
- lors des stades précoces du développement cérébral, les distances séparant les différentes structures nerveuses sont réduites, facilitant largement le travail

des cônes de croissance. Ces axones, dits pionniers, pourront par la suite servir de guides pour des neurites produits à des stades plus tardifs.

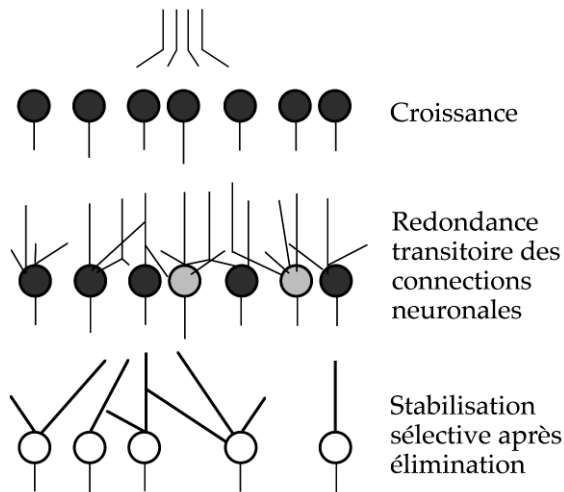
Tout comme pour les neurones, certaines projections axonales sont produites initialement en nombre excessif, connectant entre elles de trop nombreuses structures cérébrales. Cette phase initiale est suivie d'une phase de régression axonale visant à éliminer les axones surnuméraires, permettant ainsi d'obtenir des connexions adéquates et fonctionnelles entre les différentes structures cérébrales. Cette balance entre le maintien et l'élimination d'axones est régie par divers mécanismes. De façon évidente la survie du neurone conditionne cette décision. De plus, la compétition pour les facteurs trophiques disponibles (voir par exemple Cabelli et coll., 1997) interagit avec le génome du neurone pour réguler cet équilibre. Enfin, la présence d'un transfert d'information sous la forme d'une activité électrique le long d'un axone est un élément déterminant pour la survie de cet axone. La stimulation joue un rôle prépondérant sur le développement cérébral : les stimuli, les expériences *in utero* et surtout durant la vie postnatale vont véritablement sculpter notre cerveau en pleine croissance (voir par exemple Zheng et Purves, 1995).

Les connexions callosales, les connexions intracorticales de type *feedback* et les projections corticofuges (comme la voie motrice) semblent être régies par le principe « surproduction-élagage des neurites excédentaires » et sont donc fortement soumises à l'environnement (voir par exemple, Huttenlocher et Bonnier, 1991 ; Innocenti et Tettoni, 1997). En revanche, les connexions intracorticales de type *feedforward* (par opposition aux connexions intracorticales de type *feedback*) semblent être prédéterminées de façon précoce et sont peu ou prou sensibles au phénomène de régression (« sculptage » environnemental) (Kennedy et Dehay, 1997).

### Synaptogenèse

L'établissement de synapses entre neurones est également un processus de production-destruction qui, bien que débutant dès la seconde moitié de la grossesse et s'étendant jusqu'à l'adolescence, culmine durant les deux premières années de vie, avec chez les primates un second pic à l'adolescence (Bourgeois, 1997). Ce processus de synaptogenèse a été largement étudié par Changeux et Edelman (Changeux et Danchin, 1976 ; Edelman 1981) (figure 6.7) qui ont introduit le concept de stabilisation synaptique.

Durant le développement cérébral, une phase de surproduction de synapses avec des connexions redondantes est suivie d'une phase « régressive » d'élimination synaptique. Dans le modèle théorique de Changeux, quelques gènes contrôlent les vagues de synaptogenèse non spécifique. Le façonnage synaptique final est essentiellement contrôlé par les facteurs d'environnement. Un accroissement modéré du nombre de gènes produit un substratum plus riche sur lequel l'environnement peut créer un réseau neuronal plus complexe. L'activité neuronale provoquée par la libération de glutamate, le principal



**Figure 6.7 : Hypothèse de l'épigenèse par stabilisation sélective (d'après Changeux, 1985)**

L'entrée en activité, spontanée et/ou évoquée, du réseau nerveux en développement règle l'élimination des synapses surnuméraires mises en place au stade de la redondance transitoire

neurotransmetteur excitateur ou par tout autre mécanisme induit un afflux de calcium et des modifications des taux de  $\text{NO}^\circ$ . Ces modifications moléculaires, *via* la libération de facteurs neurotrophiques, stabilisent des synapses labiles, les protégeant de l'élimination après chaque phase de surproduction synaptique. Ce modèle de stabilisation synaptique s'accompagnant d'une élimination des synapses excédentaires n'exclut pas l'existence d'autres mécanismes de formation synaptique comme un processus dit « instructif » où les connexions synaptiques sont établies d'emblée de façon adéquate.

Notre compréhension actuelle des mécanismes moléculaires de la stabilisation synaptique suscite de multiples questions en médecine néonatale, en neurologie pédiatrique et en psychiatrie de l'enfant. Le cas des grands prématurés en est un exemple :

- quelles sont les conséquences pour la stabilisation synaptique des multiples modifications du milieu ambiant induites par la naissance avant le terme ?
- quelle est l'influence, positive ou néfaste, des stimuli anormalement précoces sur la synaptogenèse ?
- quels sont les effets des thérapeutiques qui modifient le système glutamate-oxyde nitrique sur l'équipement synaptique ?
- faut-il essayer de compenser la perte de facteurs de croissance d'origine maternelle pour obtenir des synapses en nombre suffisant ?

### Interactions génome/environnement

La croissance du cerveau des mammifères est sous le contrôle de deux grands principes organisateurs : le génome des cellules neurales et l'environnement. Ces deux principes interagissent pour moduler le développement cérébral aux différentes étapes de la vie pré- et postnatale. Outre les programmes génétiques du cerveau en développement, l'environnement joue un rôle clé dans les mécanismes contrôlant la croissance cérébrale. L'importance de l'environnement extra-embryonnaire dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans le développement est désormais reconnue. Outre les effets toxiques et encéphaloclastiques traditionnellement décrits pour les agents tératogènes, certains facteurs d'environnement sont capables d'interférer avec le contrôle transcriptionnel ou post-transcriptionnel de certains gènes régulateurs. La perturbation de ces gènes qui contrôlent de manière précise les phases successives de l'ontogenèse cérébrale est susceptible d'altérer de façon insidieuse la machinerie cellulaire du cerveau en développement.

**En conclusion**, le développement du système nerveux central résulte d'interactions entre différents systèmes de neurotransmetteurs, de facteurs trophiques et de médiateurs du stress. La majorité des données dont nous disposons concernent le rongeur et dans certains cas le singe. En revanche, les données normatives et pathologiques sur l'homme sont rares et parcellaires, fait aggravé par la réduction drastique du nombre d'examen neuropathologiques *post mortem* pratiqués actuellement. Enfin, l'application de ces données neurobiologiques et développementales à la compréhension, au dépistage et à la prise en charge des maladies psychiatriques de l'enfant n'en est encore qu'à ses balbutiements.

### BIBLIOGRAPHIE

- ABERG MA, ABERG ND, HEDBACKER H, OSCARSSON J, ERIKSSON PS. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000, **20** : 2896-2903
- ANDERSON SA, EISENSTADT DD, SHI L, RUBENSTEIN JL. Interneuron migration from basal forebrain to neocortex : dependence on Dlx genes. *Science* 1997, **278** : 474-476
- ANTON ES, MARCHIONNI MA, LEE KF, RAKIC P. Role of GGF/neuregulin signaling in interactions between migrating neurons and radial glia in the developing cerebral cortex. *Development* 1997, **124** : 3501-3510
- AUSTIN CP, CEPKO CL. Migration patterns in the developing mouse cortex. *Development* 1990, **110** : 713-732
- BAES M, GRESSENS P, BAUMGART E, CASTEELS M, FRANSEN M et coll. Peroxisome deficiency induces abnormal brain development and intrauterine growth retardation in Zellweger mice. *Nature Genet* 1997, **17** : 49-57

- BARKOVICH AJ, FERRIERO DM, BARR RM, GRESSENS P, DOBYNS WB et coll. Micro-lissencephaly : a heterogenous malformation of cortical development. *Neuropediatrics* 1998, **29** : 113-119
- BARRON KD. The microglial cell. A historical review. *J Neurol Sci* 1995, **134** Suppl : 57-68
- BEHAR TN, DUGICH-DJORDJEVIC MM, LI YX, MA W, SOMOGYI R et coll. Neurotrophins stimulate chemotaxis of embryonic cortical neurons. *Eur J Neurosci* 1997, **9** : 2561-2570
- BEHAR TN, SCHAFFNER AE, SCOTT CA, O'CONNELL C, BARKER JL. Differential response of cortical plate and ventricular zone cells to GABA as a migration stimulus. *J Neurosci* 1998, **18** : 6378-6387
- BLACK IB. Trophic regulation of synaptic plasticity. *J Neurobiol* 1999, **41** : 108-118
- BLASCHKE AJ, STALEY K, CHUN J. Widespread programmed cell death in proliferative and postmitotic regions of the fetal cerebral cortex. *Development* 1996, **122** : 1165-1174
- BOURGEOIS JP. Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Paediatr Suppl* 1997, **422** : 27-33 (1996 dans le texte)
- BRENNEMAN DE, HILL JM, GRESSENS P, GOZES I. Neurotrophic action of VIP : from CNS ontogeny to therapeutic strategy. In : Pro-inflammatory and anti-inflammatory peptides. SAID SS, DEKKER M Eds, Inc, New York, 1997, 383-408
- BREZUN JM, DASZUTA A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 1999, **89** : 999-1002
- BREZUN JM, DASZUTA A. Serotonin may stimulate granule cell proliferation in the adult hippocampus, as observed in rats grafted with foetal raphe neurons. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 391-396
- CABELLI RJ, SHELTON DL, SEGAL RA, SHATZ CJ. Blockade of endogenous ligands of TrkB inhibits formation of ocular dominance columns. *Neuron* 1997, **19** : 63-76
- CAVINESS VS, TAKAHASHI T, NOWALOWSKI RS. Numbers, time and neocortical neurogenesis : a general developmental and evolutionary model. *Trends Neurosci* 1995, **18** : 379-383
- CHANGEUX JP, DANCHIN A. Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal network. *Nature* 1976, **264** : 705-712
- CHANGEUX JP. L'homme neuronal, Fayard, Paris, 1985
- DELPECH B, DELPECH A. Expression of hyaluronic acid-binding glycoprotein, hyaluronectin, in the developing rat embryo. *Dev Biol* 1984, **101** : 391-400
- DERRICK BE, YORK AD, MARTINEZ JL JR. Increased granule cell neurogenesis in the adult dentate gyrus following mossy fiber stimulation sufficient to induce long-term potentiation. *Brain Res* 2000, **857** : 300-307
- DES PORTES V, PINARD JM, BILLUART P, VINET MC, KOULAKOFF A et coll. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998, **92** : 51-61
- DURIG J, HORNUNG JP. Neonatal serotonin depletion affects developing and mature mouse cortical neurons. *Neuroreport* 2000, **11** : 833-837



EDELMAN GM. Group selection as the basis for higher brain function. In : The organization of the cerebral cortex. SCHMITT FO, WORDEN FC, ADELMAN G, DENNIS SG Eds, MIT Press, Cambridge, 1981, 535-563

EISCH AJ, BARROT M, SCHAD CA, SELF DW, NESTLER EJ. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 7579-7584

EVARD P, KADHIM H, GADISSEUX J. Pathology of prenatal encephalopathies. In : Child Neurology and Developmental Disabilities. FRENCH J ed, Baltimore, 1989 : 153-176

EVARD P, MILADI N, BONNIER C, GRESSENS P. Normal and abnormal development of the brain. In : Handbook of Neuropsychology, Vol 6, Child Neuropsychology. RAPIN I, SEGALOWITZ S Eds, Elsevier Science Publ, Amsterdam, 1992, 11-44

FISHELL G, MASON CA, HATTEN ME. Dispersion of neural progenitors within the germinal zones of the forebrain. *Nature* 1993, **362** : 636-638

FORREST D, YUZAKI M, SOARES HD, NG L, LUK DC et coll. Targeted disruption of NMDA receptor 1 gene abolishes NMDA response and results in neonatal death. *Neuron* 1994, **13** : 325-338

FOX JW, LAMPERTI ED, EKSIÖGLU YZ, HONG SE, FENG Y et coll. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998, **21** : 1315-1325

GADISSEUX JF, EVARD P. Glial-neuronal relationship in the developing central nervous system. A histochemical-electron microscope study of radial glial cell particulate glycogen in normal and reeler mice and the human fetus. *Dev Neurosci* 1985, **7** : 12-32

GOULD E, REEVES AJ, GRAZIANO MS, GROSS CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999, **286** : 548-552

GRESSENS P. Mechanisms of cerebral dysgenesis. *Curr Opin Pediatr* 1998, **10** : 556-560

GRESSENS P, EVARD P. The glial fascicle : a developmental unit guiding, supplying and organizing mammalian cortical neurons. *Dev Brain Res* 1993, **76** : 272-277

GRESSENS P, GOFFLOT F, VAN MAELE-FABRY G, MISSON JP, GADISSEUX JF et coll. Early neurogenesis and neural teratogenesis on whole mouse embryo cultures : Histochemical, immunocytological and electron microscopic study of the premigratory neuronal-glial units in normal mouse embryo and under the influence of retinoic acid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992, **51** : 206-219

GRESSENS P, HILL JM, GOZES I, FRIDKIN M, BRENNEMAN DE. Growth factor function of vasoactive intestinal peptide in whole mouse cultured embryos. *Nature* 1993, **362** : 155-158

GRESSENS P, HILL JM, PAINDAVEINE B, GOZES I, FRIDKIN M, BRENNEMAN DE. Blockade of vasoactive intestinal peptide function in early mouse embryo induces a severe microcephaly. *J Clin Invest* 1994, **94** : 2020-2027

GRESSENS P, PAINDAVEINE B, HILL JM, BRENNEMAN DE, EVARD P. Growth factor properties of VIP during early brain development. *Ann NY Acad Sci* 1997, **814** : 152-160

- GRESSENS P, BAES M, LEROUX P, LOMBET A, VAN VELDHoven P et coll. Neuronal migration disorder in Zellweger mice is secondary to glutamate receptor dysfunction. *Ann Neurol* 2000, **48** : 336-343
- GUREVICH EV, JOYCE JN. Dopamine D(3) receptor is selectively and transiently expressed in the developing whisker barrel cortex of the rat. *J Comp Neurol* 2000, **420** : 35-51
- HARDY RJ. Dorsoventral patterning and oligodendroglial specification in the developing central nervous system. *J Neurosci Res* 1997, **50** : 139-145
- HAYDAR TF, WANG F, SCHWARTZ ML, RAKIC P. Differential modulation of proliferation in the neocortical ventricular and subventricular zones. *J Neurosci* 2000, **20** : 576457-74
- HAYDON PG, MCCOBB DP, KATER SB. Serotonin selectively inhibits growth cone motility and synaptogenesis of specific identified neurons. *Science* 1984, **226** : 561-564
- HILL JM, MCCUNE SK, ALVERO RJ, GLAZNER GW, HENINS KA et coll. Maternal vasoactive intestinal peptide and the regulation of embryonic growth in the rodent. *J Clin Invest* 1996, **97** : 202-208
- HOLLMANN M, BOULTER J, MARON C, BEASLEY L, SULLIVAN J et coll. Zinc potentiates agonist-induced currents at certain splice variants of the NMDA receptor. *Neuron* 1993, **10** : 943-954
- HUSI H, WARD MA, CHOUDHARY JS, BLACKSTODE WP, GRANT SGN. Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signalling complexes. *Nature Neurosci* 2000, **3** : 661-669
- HUTTENLOCHER PR, BONNIER C. Effects of changes in the periphery on development of the corticospinal motor system in the rat. *Dev Brain Res* 1991, **60** : 253-260
- IKONOMIDOU C, BOSCH F, MIKSA M, BITTIGAU P, VOCKLER J et coll. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999, **283** : 70-74
- INNOCENTI GM, TETTONI L. Exuberant growth, specificity, and selection on the differentiation of cortical axons. In : Normal and abnormal development of the cortex. GALABURDA AM, CHRISTEN Y Eds Springer, Berlin, 1997, 99-120
- ITOHT, SAITO T, FUJIMURA M, WATANABES, SAITO K. Restraint stress-induced changes in endogenous zinc release from the rat hippocampus. *Brain Res* 1993, **618** : 318-322
- JACOBSON M. Developmental Neurobiology. Plenum Press, New York, 1991
- KENNEDY H, DEHAY C. The nature and nurture of cortical development. In : Normal and abnormal development of the cortex. GALABURDA AM, CHRISTEN Y Eds Springer, Berlin, 1997, 25-56
- KIRKWOOD A. Serotonergic control of developmental plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 1951-1952
- KOH JY, SUH SW, GWAG BJ, HE YY, HSU CY, CHOI DW. The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia. *Science* 1996, **272** : 1013-1016
- KOMURO H, RAKIC P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science* 1993, **260** : 95-97

- KUBAN KCK, GILLES FH. Human telencephalic angiogenesis. *Ann Neurol* 1985, **17** : 539-548
- LAUTERBORN JC, LYNCH G, VANDERKLISH P, ARAI A, GALL CM. Positive modulation of AMPA receptors increases neurotrophin expression by hippocampal and cortical neurons. *J Neurosci* 2000, **20** : 8-21
- LAVDAS AA, BLUE ME, LINCOLN J, PARNAVELAS JG. Serotonin promotes the differentiation of glutamate neurons in organotypic slice cultures of the developing cerebral cortex. *J Neurosci* 1997, **17** : 7872-7880
- LEBRAND C, CASES O, ADELBRECHT C, DOYE A, ALVAREZ C et coll. Transient uptake and storage of serotonin in developing thalamic neurons. *Neuron* 1996, **17** : 823-835
- LIDOV HG, MOLLIVER ME. Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Res Bull* 1982, **9** : 559-604
- LO NIGRO C, CHONG CS, SMITH AC, DOBYNS WB, CARROZZO R, LEDBETTER DH. Point mutations and an intragenic deletion in LIS1, the lissencephaly causative gene in isolated lissencephaly sequence and Miller-Dieker syndrome. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 157-164
- LOUGHLIN SE, FALLON JH. Neurotrophic factors, Academic Press Inc, San Diego, 1993
- LU N, DICICCO-BLOOM E. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is an autocrine inhibitor of mitosis in cultured cortical precursor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 3357-3362
- MAGAVI SS, LEAVITT BR, MACKLIS JD. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000, **405** : 951-955
- MAMOUNAS LA, ALTAR CA, BLUE ME, KAPLAN DR, TESSAROLLO L, LYONS WE. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain. *J Neurosci* 2000, **20** : 771-782
- MANN PE, PASTERNAK GW, BRIDGES RS. Mu 1 opioid receptor involvement in maternal behavior. *Physiol Behav* 1990, **47** : 133-138
- MARIN-PADILLA M. Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex. *Trends Neurosci* 1998, **21** : 64-71
- MARRET S, BONNIER C, RAYMACKERS JM, DELPECH A, EVRARD P, GRESSENS P. Glycine antagonist and NO synthase inhibitor protect the developing mouse brain against neonatal excitotoxic lesions. *Pediatr Res* 1999, **45** : 337-342
- MARRET S, MUKENDI R, GADISSEUX JF, GRESSENS P, EVRARD P. Effect of ibotenate on brain development : an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, **54** : 358-370
- MARRET S, GRESSENS P, EVRARD P. Arrest of neuronal migration by excitatory amino acids in hamster developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 15463-15468
- MARTEL FL, NEVISON CM, RAYMENT FD, SIMPSON MJ, KEVERNE EB. Opioid receptor blockade reduces maternal affect and social grooming in rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 1993, **18** : 307-321
- MARTEL FL, NEVISON CM, SIMPSON MJ, KEVERNE EB. Effects of opioid receptor blockade on the social behavior of rhesus monkeys living in large family groups. *Dev Psychobiol* 1995, **28** : 71-84

- PELLEGGRI G, MAGISTRETTI PJ, MARTIN JL. VIP and PACAP potentiate the action of glutamate on BDNF expression in mouse cortical neurones. *Eur J Neurosci* 1998, **10** : 272-280
- MAYER ML, BENVENISTE M, PATNEAU DK, VYKLIČKY L JR. Pharmacologic properties of NMDA receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **648** : 194-204
- MIAO GG, SMEYNE RJ, D'ARCANGELO G, COPELAND NG, JENKINS NA et coll. Isolation of an allele of reeler by insertional mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, **91** : 11050-11054
- MOHN AR, GAINETDINOV RR, CARON MG, KOLLER BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 1999, **98** : 427-436
- NAKAZAWA K, INOUE K, WATANO T, KOIZUMI S. Zinc potentiation of neurotransmission and inhibition of background cationic conductance in rat cultured hippocampal neurones. *J Physiol (Lond)* 1995, **484** : 447-462
- NELSON KB, GREYER JK, CROEN LA, DAMBROSIA JM, PHILLIPS TM et coll. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001, **49** : 597-606
- NILSSON M, PERFILIEVA E, JOHANSSON U, ORWAR O, ERIKSSON PS. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 1999, **39** : 569-578
- NORMAN MG, O'KUSKY JR. The growth and development of microvasculature in human cerebral cortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986, **45** : 222-232
- O'ROURKE NA, DAILEY ME, SMITH SJ, MCCONNELL SK. Diverse migratory pathways in the developing cerebral cortex. *Science* 1992, **258** : 299-302
- OPPENHEIM RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1991, **14** : 453-501
- PALMER TD, MARKAKIS EA, WILLHOITE AR, SAFAR F, GAGE FH. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J Neurosci* 1999, **19** : 8487-8497
- PANKSEPP J, NELSON E, SIVIY S. Brain opioids and mother-infant social motivation. *Acta Paediatr Suppl* 1994, **397** : 40-46
- PELLEGGRI G, MAGISTRETTI PJ, MARTIN JL. VIP and PACAP potentiate the action of glutamate on BDNF expression in mouse cortical neurones. *Eur J Neurosci* 1998, **10** : 272-280
- PERSICO AM, ALTAMURA C, CALIA E, PUGLISI-ALLEGRA S, VENTURA R et coll. Serotonin depletion and barrel cortex development : impact of growth impairment vs serotonin effects on thalamocortical endings. *Cereb Cortex* 2000, **10** : 181-191
- POLLEUX F, DEHAY C, MORAILLON B, KENNEDY H. Regulation of neuroblast cell-cycle kinetics plays a crucial role in the generation of unique features of neocortical areas. *J Neurosci* 1997, **17** : 7763-7783
- PORTER LL, RIZZO E, HORNUNG JP. Dopamine affects parvalbumin expression during cortical development in vitro. *J Neurosci* 1999, **19** : 8990-9003

- RAKIC P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988, **241** : 170-176
- TANG YP, SHIMIZU E, DUBE GR, RAMPON C, KERCHNER GA et coll. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 1999, **401** : 63-69
- VAN DEN BERG CL, HOL T, VAN REE JM, SPRUIJT BM, EVERTS H, KOOLHAAS JM. Play is indispensable for an adequate development of coping with social challenges in the rat. *Dev Psychobiol* 1999, **34** :129-138
- VERNEY C. Distribution of the catecholaminergic neurons in the central nervous system of human embryos and fetuses. *Microsc Res Tech* 1999, **46** : 24-47
- WATANABE M, INOUE Y, SAKIMURA K, MISHINA M. Developmental changes in distribution of NMDA receptor channel subunit mRNAs. *Neuroreport* 1992, **3** : 1138-1140
- YANG SN. Sustained enhancement of AMPA receptor- and NMDA receptor-mediated currents induced by dopamine D1/D5 receptor activation in the hippocampus : an essential role of postsynaptic Ca<sup>2+</sup>. *Hippocampus* 2000, **10** : 57-63
- ZHENG D, PURVES D. Effects of increased neural activity on brain growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 1802-1806
- ZHONG J, CARROZZA DP, WILLIAMS K, PRITCHETT DB, MOLINOFF PB. Expression of mRNAs encoding subunits of the NMDA receptor in developing rat brain. *J Neurochem* 1995, **64** : 531-539
- ZHU Y, LI H, ZHOU L, WU JY, RAO Y. Cellular and molecular guidance of GABAergic neuronal migration from an extracortical origin to the neocortex. *Neuron* 1999, **23** : 473-485
- ZUPAN V, HILL JM, BRENNEMAN DE, GOZES I, FRIDKIN M et coll. Involvement of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide II vasoactive intestinal peptide 2 receptor in mouse neocortical astrocytogenesis. *J Neurochem* 1998, **70** : 2165-2173
- ZUPAN V, NEHLIG A, EVRARD P, GRESSENS P. Prenatal blockade of vasoactive intestinal peptide alters cell death and synaptic equipment in the murine neocortex. *Pediatr Res* 2000, **47** : 53-63