

2 Développement et maturation cérébrale

L'essentiel

Les processus de développement du cerveau sont spécifiques à chaque espèce. L'humain se caractérise par une plus grande immaturité à la naissance que les autres espèces. Connaître le développement aide à mieux comprendre certaines malformations ou pathologies cérébrales liées à une lésion à un moment donné de ce développement.

Le cerveau est en constante adaptation tout au long de la vie avec créations et disparitions de neurones et de synapses en fonction de la stimulation cérébrale. La myélinisation n'atteindra son apogée qu'après l'âge de 20 ans.

Embryogenèse

La formation du système nerveux central (SNC) débute dès la 3^e semaine de gestation. Il se constitue à partir de l'ectoblaste pour le futur système nerveux et du mésoblaste, le tissu inducteur de l'ectoblaste (Gélot). Le développement du système nerveux est sous la dépendance de gènes de développement. Ces gènes, surtout connus chez l'animal, s'expriment séquentiellement dans le tissu nerveux. Plusieurs types de gènes ont été décrits : les gènes précoces de développement, les gènes de segmentation et les gènes homéotiques qui déterminent la différenciation des lignées cellulaires. Leur transcription est cependant sous la dépendance d'une induction venant du tissu mésoblastique au moyen de facteurs (protéines inductrices) sécrétés au fil des semaines et selon les régions cérébrales.

De ces connaissances, il est possible de comprendre certaines anomalies directement liées à une anomalie des gènes ou un manque de facteurs inducteurs. Cependant actuellement, plus on trouve des liens entre les gènes et le développement cellulaire cérébral et plus cela devient complexe. Un gène peut en effet avoir plusieurs effets selon son environnement biologique par ce que les biologistes appellent épissage alternatif — mécanisme de maturation de l'ARN qui entraîne sa modification par perte de certaines séquences pour donner un ARN messenger, qui synthétisera une protéine dans la cellule — et épigénétique. Sauf en dehors de lésions majeures de grandes anomalies génétiques, il est difficile de faire un lien entre anomalie génétique et trouble clinique. Exemple des recherches actuelles inabouties qui veulent montrer des liens entre trouble du spectre autistique et anomalie génétique.

Développement neuronal et cortical

Mise en place des neurones, neurogenèse

La migration cellulaire cérébrale commence dès la 8^e semaine, les premières cellules migrantes de la zone germinative vont former les couches profondes. Les cellules migrant secondairement traversent ces couches profondes et vont former les couches plus superficielles. La migration s'opère le long de fibres radiaires tendues entre la zone germinative et le cortex. Dès la 16^e semaine, l'activité mitotique de la zone germinative diminue.

La stimulation neuronale par des cellules connexes participe au développement du SNC et commence in utero (Shatz C.). Par exemple au niveau des yeux, le développement est stimulé dès l'apparition des cônes et bâtonnets, cellules qui transforment la lumière en signal électrique, qui va de neurones en neurones exciter les synapses jusqu'au lobe occipital. Au début du développement foetal, les neurones sont distants de plusieurs diamètres cellulaires. Les axones identifient leur cible pour les atteindre avec ordre. Des substances moléculaires sont sur la voie pour guider au mieux la progression des neurones ou sont produites par les cibles pour attirer les axones et ce spécifiquement dans chacune des régions cérébrales. La localisation exacte sur la cible n'est pas directe et subit des réajustements.

Spécificité fonctionnelle des neurones

La spécificité fonctionnelle des neurones n'apparaît que secondairement en fonction des stimulations reçues. Les neurones subissent une évolution importante en taille, en ramifications latérales qui apparaissent puis décroissent et en terminaisons ramifiées ou non selon les stimulations reçues. Les axones atteignent de nombreuses adresses différentes dans les structures cibles puis éliminent les erreurs de destination. Il existe une période particulière du développement qui fait que, en cas de maladie à cette période, le câblage est mal réalisé voire impossible, laissant une plage non câblée avec retentissement pathologique non récupérable. La maladie survenant avant ou après cette période dite critique n'entraînera pas les mêmes conséquences selon que le câblage a ou non été réalisé.

La spécification d'aires cérébrales est liée à ces stimulations neuronales (potentiels d'actions) qui sont émises ensemble ou non selon l'espace et le temps. Certaines connexions vont ainsi se renforcer (phénomène de couplage positif) ou s'annihiler selon que les potentiels d'actions présynaptiques ou postsynaptiques sont en phase ou non. Ces phénomènes sont vrais autant dans le cerveau qu'au niveau neuromusculaire, puisqu'au départ chaque fibre musculaire reçoit plusieurs fibres neuronales motrices.

La différenciation neuronale est liée aussi à la présence de facteurs neurotrophiques (protéines qui permettent la croissance, l'entretien des neurones)

(d'après Hamon M.). Ils sont présents très tôt dans le développement. Certains facteurs sont les futurs neuromédiateurs qui sont d'abord retrouvés en tant que substances neurotrophiques, car leur présence ne stimule pas de réaction postsynaptique électrique. D'autres facteurs semblent aussi participer à la différenciation neuronale, tels que les futurs neuromodulateurs (noradrénaline, adrénaline, sérotonine notamment), certains neuropeptides (VIP, substance P, enképhalines [*met-* et *Leu-*] ou somatostatine, mais probablement à certaines périodes de la vie fœtale bien précises. D'autres facteurs de croissance ont été mis en évidence dans de nombreuses régions du cerveau soit lors d'une période de croissance normale soit après lésion de cette région. Le facteur de croissance neuronale (GNF) semble essentiel pour la survie et la différenciation des neurones sympathiques et sensoriels à la périphérie et des neurones cholinergiques dans le système nerveux central. Enfin, des substances protéiques situées dans les parois mêmes des cellules cibles stimulent en retour la croissance et la différenciation des neurones afférents.

Élimination sélective de synapses

L'élimination sélective de synapses est un processus très important dans l'espèce humaine (J.-P. Changeux). Le nombre des neurones chez l'homme est plus important par rapport à celui des autres primates. À ce grand nombre de neurones est corrélé un très grand nombre de synapses qui seront redondantes sur les cellules cibles. Cette redondance n'est que transitoire. Si le nombre de gènes est réglé génétiquement, la mort cellulaire et synaptique dépend de l'interaction avec l'environnement, et ce jusqu'à plusieurs mois après la naissance. Chaque cellule cible est innervée par de nombreux axones avec de nombreuses synapses. Les neurones pourront entrer en contact les uns avec les autres par les synapses (jusqu'à 150 000 et en moyenne 1 000). Par spécialisations progressives et sous forme de compétition entre eux, les neurones diminuent leurs sites cibles avec, en corollaire, la diminution des synapses.

Mort neuronale

Lors du développement, il y a eu surproduction de neurones. Plus de 100 milliards de neurones sont produits durant l'embryogenèse du cerveau humain, mais plus de 80 % de neurones dans certaines régions du cerveau disparaissent par apoptose (mort cellulaire programmée) pour accroître l'efficacité cérébrale avant même la naissance.

Les neurones peu actifs ou les neurones non stimulés par des facteurs environnants (sorte de rétroaction par la cellule cible) vont présenter un phénomène de mort cellulaire. La mort neuronale n'est pas seulement programmée de façon génétique mais dépend aussi de facteurs exogènes.

Myélinogenèse

La myéline est une expansion d'une cellule qui s'enroule autour de certains axones. Ce processus permet d'économiser de l'énergie et du temps lors du transfert de la dépolarisation de proche en proche sur l'axone. Il existe un véritable lien entre l'axone et la cellule qui va le myéliniser, l'axone produisant des facteurs encore mal connus pour induire la production de myéline.

Dans le système nerveux périphérique, les astrocytes produisent la gaine de Schwann très tôt dans la période prénatale et ce rapidement. La myélinisation dans le SNC se produit plus tard et plus lentement. Les cellules responsables de la myélinisation dans le SNC sont les oligodendrocytes. Un seul oligodendrocyte peut engainer plusieurs axones et ces cellules sont très sensibles à tout phénomène hypoxique, ce qui rendrait compte de l'extension des lésions lors de phénomènes hypoxiques périnataux.

Le processus commence en périphérie puis dans le système nerveux central. La formation réticulaire et les zones dites associatives vont être myélinisées durant les vingt premières années.

Le cervelet

Son développement va durer jusqu'à la fin de la première année avec une structuration histologique en trois couches : couche interne, cellules de Purkinje, couche externe.

Conclusion

Si l'organisation globale neuronale semble être fixée avant la naissance, ce sont l'activité motrice, sensorielle et l'activité relationnelle qui régulent la mort ou la survie des cellules et des synapses. Cela souligne toute l'importance de l'interaction et de la communication autant pour les cellules entre elles que pour tous les individus entre eux.

Le développement du cerveau lui-même ([tableau 2.1](#)) est soumis à de perpétuelles stimulations où les réponses positives ou négatives de l'interaction sont indispensables pour la spécification du futur rôle de chaque cellule ou des zones cérébrales.

La maturation cérébrale dure bien au-delà de la naissance, jusqu'à 20 ans pour la myélinisation et presque toute la vie pour certaines connexions axonodendritiques.

On comprend ainsi pourquoi des lésions cérébrales anténatales n'aient pas le même impact qu'une lésion survenant lors de l'âge adulte, puisqu'en anténatal certains réseaux neuronaux vont pouvoir persister ou se réorganiser

Tableau 2.1. Présentation schématique du développement des structures nerveuses au cours de la période prénatale.

Datation	Aspects du développement (selon ordre d'apparition)	Pathologie secondaire à une anomalie à la période considérée
0-4 ^e semaine	Plaques neurales et gouttière neurale	Anencéphalie, encéphalocèle
	Fermeture dorsale (J22-J24)	Myélo(méningo)cèle
	Fermeture caudale (J26)	Malformation d'Arnold-Chiari
4-7 ^e semaine	Vésicules optiques visibles	Acyclopie
	Noyaux gris de la base, du thalamus, hypothalamus	
	Formation du proencéphale (avec ventricules)	Fusion des lobes frontaux
	Bulbes olfactifs (S6)	Arhinoencéphalie
	→ Toutes les structures nerveuses sont en place	
8-16 ^e semaine	Migrations cellulaires de la base vers le cortex	Lissencéphalie, microgyries, microcéphalie
	Corps calleux (début S12-S13, zone antérieure)	Agénésie (partielle) du corps calleux
	→ Les mitoses cellulaires sont presque toutes achevées	
Après 16 semaines	Poursuite des migrations → sillons externes visibles (à partir de S22 : vallée sylvienne ; sillon temporal : S27-S28) Augmentation de taille des neurones Capillaires corticaux augmentent quand capillaires germinatifs sous-épendymaires diminuent Myélinisation (début dans la moelle et le tronc)	Les pathologies seront plus circonscrites aux zones précises atteintes durant leur développement

J, jours ; S, semaines.

(D'après : Feess-Higgins A, Larroche J-C. *Le développement du cerveau fœtal humain*. Paris : Inserm, Masson ; 1987.)

à la place des cellules détruites. C'est aussi ce qui explique l'importance de la stimulation précoce avec les rééducations motrices et sensorielles des enfants qui sont atteints de déficits périnataux, afin de stimuler au mieux les réseaux encore valides.