

# De la macroscopie, à la microscopie jusqu'au connectome : 3500 ans de neuroanatomie

PIERRE-YVES RISOLD

Université Marie et Louis Pasteur, UMR 1322 INSERM, UFR Santé, Besançon

## Introduction

La neuroanatomie est une discipline fondamentale dédiée à l'étude de l'architecture cérébrale, incluant l'agencement des neurones, des cellules gliales et des réseaux neuronaux ([voir aussi l'article de J.-G. Barbara dans ce numéro](#)). Au-delà de la simple description des structures cérébrales, elle cherche également à comprendre l'organisation fonctionnelle du cerveau. Le terme « neuroanatomie » apparaît pour la première fois dans des écrits entre 1820 et 1830 (*Neuroanatomy*, [Google Books Ngram viewer](#)), c'est à dire bien après les premiers textes traitant du cerveau (Figure 1). Larry W. Swanson (1) décrit deux étapes majeures dans l'histoire de l'étude de l'architecture cérébrale et l'émergence de sa nomenclature : la première, dite « classique », concerne les observations macroscopiques fondées sur la dissection de cadavres d'animaux ou humains. La

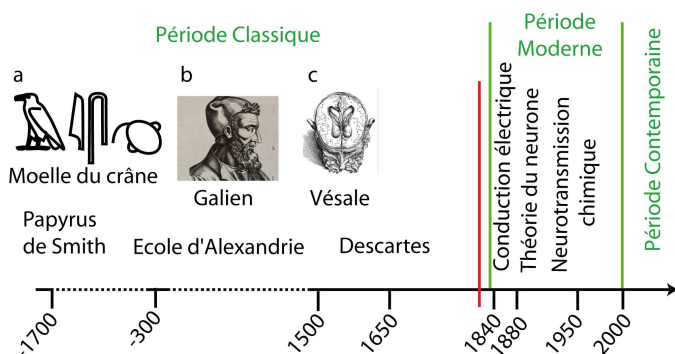
seconde, « moderne », apparaît progressivement au cours du XIXe siècle avec l'avènement des théories cellulaire et neuronale, concomitamment au développement de la microscopie.

Je défends ici l'existence d'une troisième période « contemporaine », caractérisée par le développement, au cours des dernières décennies, des approches les plus récentes de la biologie cellulaire et moléculaire (génomique, transcriptomique, protéomique), ainsi qu'au développement des techniques de traçage de voies neuronales (connectomique) et d'imagerie cérébrale.

## Epoque Classique (1700 av J.C.-1840)

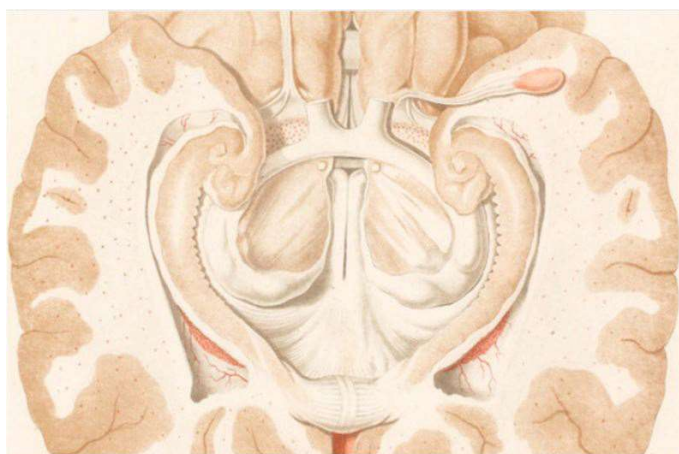
Depuis les origines de l'humanité, l'homme s'est efforcé de combattre les maux qui l'affligent, tels que les maladies et blessures. Face à ces épreuves, très tôt s'est manifesté le besoin d'une approche rationnelle et rigoureuse de l'étude du corps humain. Le premier texte médico-scientifique, sous la forme d'un papyrus égyptien datant de plus de 3500 ans et découvert par Smith au XIXe siècle, est un traité chirurgical décrivant, entre autres, 48 affections de la tête et de la moelle épinière, détaillant symptômes, pronostics et traitements (2, 3). Il contient la première mention du cerveau dans l'histoire (Figure 1), et décrit les méninges, les circonvolutions cérébrales, la pulsativité de l'encéphale et le liquide céphalorachidien. Il établit en outre que les traumatismes crâniens provoquent des symptômes périphériques, exposant le lien entre cerveau et contrôle moteur.

Cependant, les premières approches scientifiques du fonctionnement cérébral émergent de la philosophie antique (3, 4). L'école d'Alexandrie marque un tournant décisif avec Hérophile de Chalcédoine (335-280 av J.C.) et Érasistrate de Kéos (310-250 av J.C.), qui développent la théorie pneumatique : l'air inhalé se transforme après



**Figure 1:** La neuroanatomie au cours des siècles. Le terme 'neuroanatomie' est né au début du XIXe siècle (ligne rouge) mais l'étude du cerveau a commencé bien avant. Trois périodes peuvent être identifiées : la période classique – macroscopique – avant 1840, puis la période moderne -microscopique- entre 1840 et 2000, et enfin la période contemporaine après 2000. (a) Hiéroglyphe du Papyrus de E. Smith qui fait pour la première fois mention du cerveau ('moelle du crâne') dans un texte, (b) Portrait de Galien dont la théorie pneumatique va influencer la science et la médecine pendant 1000 ans. (c) Illustration d'une coupe de cerveau par Vésale, le père de l'anatomie

passage dans les viscères et en particulier le cœur en *pneuma psychikon* dans les ventricules cérébraux qui sont alors décrits. Ces médecins établissent le cerveau comme siège de l'intelligence et identifient deux types de nerfs : sensoriels et moteurs. Galien (131-200) hérite de cette tradition et perfectionne la théorie pneumatique, créant un modèle "pneumatique-ventriculaire" où le cerveau fonctionne comme une pompe distribuant le *spiritus animalis* via les nerfs (3, 4). Cette théorie, constituant la première approche historique du concept de neurotransmission (3), dominera la pensée médicale pendant plus de quinze siècles jusqu'au XVIII<sup>e</sup> siècle. André Vésale (1514-1564) décrit de nombreuses structures cérébrales, mais est surtout connu pour ses illustrations fines remarquables de coupes anatomiques du cerveau (Figure 1). Le philosophe Descartes (1596-1650) marquera la période précédant le XIX<sup>e</sup> siècle par une vision plus mécanistique et moins philosophique de la théorie pneumatique (2-4). Une nombreuse nomenclature est issue de cette période classique, avec par exemple le terme 'système nerveux' par A. Monro (1733-1817) (1) et certains termes comme par exemple 'hippocampe' dont l'origine remonte au XVI<sup>e</sup> siècle. Il est à noter que ce terme aura dominé la concurrence d'autres tels que 'dauphin' ou 'vers à soie' suivant l'imagination picturale des auteurs de l'époque (5). Nous devons une des plus jolies et fidèles représentations de l'hippocampe de cette période à l'anatomiste français Félix Vic d'Azyr (Figure 2) (2, 5). La période classique s'achève vers 1830/1840, elle a fourni plus de 80% de la nomenclature du système nerveux (central et périphérique) utilisée aujourd'hui notamment grâce à des auteurs prolifiques comme Galien et Vésale mais aussi K.F. Burdach (1776-1847) qui sera à l'origine de la standardisation d'une partie importante de cette terminologie (1).



**Figure 2 :** Illustration de l'encéphale disséqué et exposant l'hippocampe par Vic d'Azyr (1786).

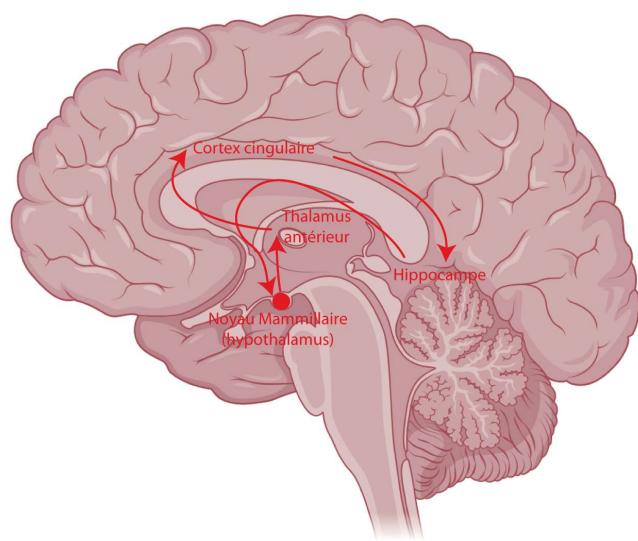
## Epoque Moderne (1840-2000)

L'époque moderne émerge de la théorie cellulaire et de l'utilisation effective du microscope (1). Cette période moderne qui d'après moi se termine avec le XX<sup>e</sup> siècle, est caractérisée par une évolution exponentielle des progrès technologiques et scientifiques. Elle débute avec le développement de l'histologie, et la première illustration en 1836 d'une cellule nerveuse par G.G. Valentin (1810-1863), un peu avant que J.E. Purkinje (1787-1869) ne décrive les cellules qui portent son nom dans le cervelet (1837) (3). Le développement de l'histologie favorisera l'utilisation de petits animaux comme modèles, plus pratiques, initiant la création des premières souches de rongeurs de laboratoire et qui serviront de modèles à de nombreuses disciplines. Evidemment un nouveau vocabulaire apparaît, H.W. Waldeyer (1836–1921), invente le mot neurone ; A. von Kölliker (1817-1905) celui d'axone qui va remplacer celui de 'cylindre axe' ; W. His (1831–1904) introduit celui de dendrite. S. Ramón y Cajal (1852-1936) sera un ardent défenseur de la théorie du neurone contre la théorie réticulariste (basée sur la continuité des neurones). Ramon y Cajal est considéré comme un des pères des neurosciences modernes par la qualité et l'importance de ses découvertes. Il reconnaîtra la polarité du neurone et décrira de nombreux trajets intracérébraux. D'ailleurs, au XIX<sup>e</sup> siècle la conduction du message nerveux n'est plus attribuée à 'l'esprit animal' mais à l'électricité. L'œuvre 'La Fée Electricité' de R. Dufy exposée au Musée d'Art Moderne à Paris, rend hommage à L. Galvani (1737-1798) qui a montré à la toute fin du XVIII<sup>e</sup> siècle que l'électricité entraîne une contraction musculaire. La communication chimique des neurones sera une découverte du XX<sup>e</sup> siècle et bénéficiera du concept de synapse que nous devons à C. S. Sherrington (1857-1952). A la fin de ce siècle, la plupart des neurones sont caractérisés par leur phénotype chimique en plus de leur forme et localisation.

De nombreuses théories émergent pendant cette période moderne. Le cerveau se développe en cinq vésicules autour des ventricules, dont les trois premières (les deux vésicules télencéphaliques et le diencephale) dérivent du prosencéphale embryonnaire. Le télencéphale est compris comme constitué d'un cortex coiffant dorsalement le striatum, le pallidum, les tubercules olfactifs, l'amygdale et le septum en position sous-corticale. La division du diencephale en thalamus, épithalamus et hypothalamus (terme introduit par His en 1893) constitue une avancée majeure, formalisée par C.J. Herrick (1868-1960) (6). Parmi d'autres progrès, la localisation corticale de certaines fonctions marque une étape cruciale, notamment avec la première localisation corticale d'une fonction par Paul Broca qui identifie l'aire du langage dans le cerveau humain (2). Cette

parcellisation du cortex en aires fonctionnelles mènera à l'identification des 52 aires par K. Brodmann (1868-1918) en 1909, qui influencera les neurosciences cognitives, neurologiques et psychiatriques du XXe siècle à nos jours. L'identification de la communication chimique contribue à l'émergence de la neuroendocrinologie, couronnée par le prix Nobel de R. Guillemin (1924-2024) en 1977 pour ses travaux sur les neurohormones et la découverte de la TRH (thyrotropin-releasing hormone), de la GnRH (gonadotropin-releasing hormone) et la somatostatine (prix qu'il partage avec R. Schally et R.S. Yalow).

La théorie du cerveau triunique de P. McLean (1917-2007) constitue l'une des théories les plus marquantes de cette période moderne. Cette théorie de neuroanatomie évolutive divise le cerveau en trois composantes : un cerveau ancien « reptilien » régulant les comportements instinctifs, des aires néocorticales apparues avec les mammifères et responsables des fonctions cognitives supérieures (langage, conscience, planification), et entre les deux, un système limbique contrôlant les émotions. Ce dernier s'articule autour du circuit de J. Papez (1883-1958) mais inclut également l'amygdale, le septum et certaines régions hypothalamiques (Figure 3) (7). Cette conception de l'organisation fonctionnelle du cerveau a marqué l'opinion publique et conserve encore aujourd'hui de nombreux adeptes.



**Figure 3 :** Représentation schématique du circuit de Papez connectant les noyaux mammillaires de l'hypothalamus, au cortex cingulaire par le thalamus. Le circuit forme une boucle par les projections du cortex cingulaire sur l'hippocampe qui innervent les noyaux mammillaires.

### Epoque Contemporaine (2000- )

L'avènement des techniques de biologie moléculaire a bouleversé tous les domaines des sciences biologiques et médicales. Ces approches et les avancées dans le domaine de la génomique et des mécanismes moléculaires sous-tendant de nombreux processus

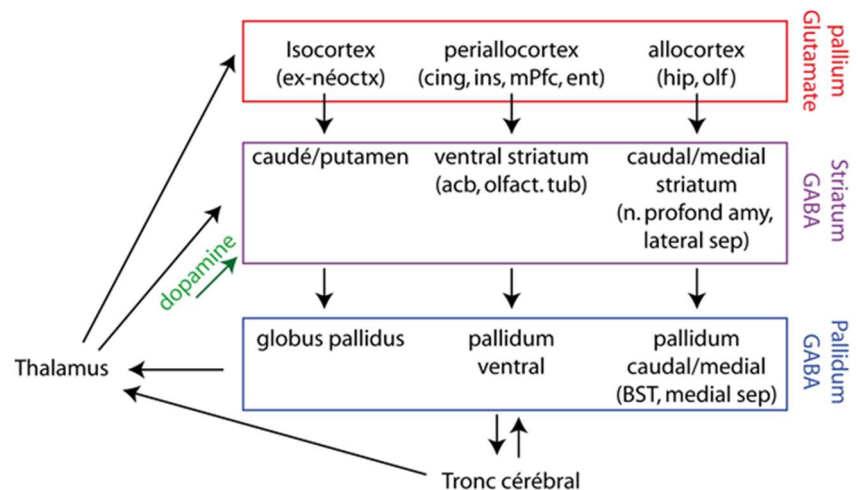
biologiques, ont suscité d'énormes espoirs pour le traitement de diverses maladies incurables et mortelles. Inévitablement, ces approches ont imposé une concurrence difficile aux sciences morphologiques vis-à-vis des journaux, des financeurs et des instances scientifiques, reléguant temporairement la neuroanatomie au second plan.

Grâce à l'émergence des techniques d'imagerie, notamment l'IRM, qui permet chez l'Homme des études fonctionnelles et la cartographie du connectome – domaines jusqu'alors réservés à l'expérimentation animale –, la neuroanatomie connaît un second souffle. Elle s'est également intégrée aux neurosciences computationnelles qui, outre les avancées dans la compréhension des fonctions cérébrales, permettent des progrès majeurs dans le développement des interfaces homme-machine et inspirent les travaux sur l'intelligence artificielle. Enfin, le développement des microscopes les plus modernes, associé à celui d'approches nouvelles comme la transposition ou permettant l'étude combinée de neurones définis par un phénotype chimique spécifique (traçage génétique, pharmac- et optogénétique), a grandement bénéficié à la compréhension de mécanismes neuronaux associés aux réponses comportementales.

La plupart de ces domaines utilisent l'outil neuroanatomique sous forme d'atlas. Cependant, cette période contemporaine dans laquelle nous nous trouvons produit aussi des avancées conceptuelles qui remettent en cause bien des théories que le XXe siècle semblait pourtant avoir fermement établies.

Tout d'abord, le principe de neurotransmission chimique est maintenant perçu comme faisant partie d'un processus d'intégration de signaux multi-transmetteurs/neuromodulateurs impliquant également les cellules gliales (3). Des changements majeurs émergent aussi à l'échelle de l'organe « cerveau » : par exemple, les données issues de l'expression de gènes spécifiques rendent possible l'identification d'une signature moléculaire conservée et d'identifier les structures cérébrales dans l'embryon ou d'en faire l'étude comparée. Ces données, associées à l'analyse fine des réseaux neuronaux, modifient notre perception de l'architecture cérébrale. La notion d'un néocortex apparu avec les mammifères n'est plus d'actualité, et c'est en fait toute la théorie du cerveau triunique de MacLean qui est remise en cause (7, voir dans ce numéro l'article de S. Lemerle et P. Vernier sur le cerveau reptilien). Certaines structures télencéphaliques ne constituent plus des entités neurologiques en elles-mêmes. L'amygdale en est le parfait exemple : si certains ont avancé l'hypothèse d'une amygdale étendue dans les années 1990-2000, L.W. Swanson, dans son article « *What is the*

**Figure 4 :** Représentation schématique de l'organisation du télencéphale en réseaux parallèles depuis les différentes aires corticales. Ces réseaux forment des boucles grâce aux thalamus. Le compartiment striatal se distingue par des afférences dopaminergiques depuis le mésencéphale.



amygdala ? », explique comment cette structure se compose de territoires corticaux et de structures sous-corticales apparentées au striatum (8). L'analyse des signatures moléculaires à la fois chez l'embryon mais aussi chez des espèces de vertébrés autres que les mammifères (de la lamproie aux oiseaux en passant par les poissons, batraciens et reptiles) permet de confirmer que le cortex naît d'un pallium divisé en régions médiale, dorsale, latérale et ventrale qui vont donner les différentes aires corticales qu'il est préférable d'appeler isocorticales (ex-néocortex), allocorticales (hippocampe, cortico-amygdalien) ou periallocorticales (insulaire agranulaire, entorhinale, médiale préfrontale ventrale). Il n'y a pas de cortex récent ou ancien. En revanche, le cortex se projette de manière topographiquement organisée sur des noyaux cérébraux GABAergiques (striatum) eux-mêmes connectés à d'autres noyaux également GABAergiques (pallidum), intégrant les régions olfactives, amygdaliennes profondes et septales (Figure 4, et voir le schéma du phylotype cérébral des vertébrés dans l'article de S. Lemerle et P. Vernier dans ce numéro). Le télencéphale est donc perçu comme organisé en une série de réseaux parallèles, similaires dans leur structure mais non identiques, qui se coordonnent pour gouverner l'expression des comportements (9). Dans le diencéphale, certains auteurs, dont votre serviteur (10) mais aussi d'autres, questionnent l'existence de l'hypothalamus en tant qu'entité neurologique (l'hypothalamus manque de cohérence tant sur le plan anatomique (cytoarchitecture, connectome) que génétique (chémoarchitecture, développement), remettant en question un statut d'entité fonctionnelle unitaire et intégrée et donc son existence même en tant qu'entité neurologique). Ainsi donc, à ce jour, la période contemporaine se caractérise par une évolution très rapide des connaissances et des capacités d'investigation scientifique. Même si leur rôle est plus effacé que pendant la période moderne, les neuroanatomistes continuent d'intégrer les données et approches récentes, et il ne fait aucun doute qu'émergera

de cette période un schéma de l'organisation architecturale et fonctionnelle du cerveau très différent de celui de la période précédente.

## Conclusions

La neuroanatomie est une discipline qui a évolué au cours des âges, utilisant les dernières avancées technologiques au profit de la connaissance de l'organisation architecturale et fonctionnelle du cerveau. Si la nomenclature a été largement mise en place très précocement, les théories successives ont tenté d'expliquer le rôle et fonctionnement du système nerveux. Au début du XXI<sup>e</sup> siècle, cette discipline reste indispensable par les outils (nomenclature, atlas, connectome) qu'elle met à la disposition du monde scientifique et du grand public. Mais c'est aussi une discipline qui continue d'évoluer et de faire évoluer ses concepts.

pierre-yves.risold@inserm.fr

## Références

- (1) Swanson L.W. (2015) Oxford University Press; 1054p.
- (2) Finger S. (1994) Oxford University Press; 462p.
- (3) Lopez-Muñoz F. & Alamo C. (2009) J Neural Transm 116: 515–533
- (4) Barbara J.-G. & Clarac F. (2011) Brain Res 1409 ; 3-22.
- (5) Duvernoy H., et al. (2013) Springer-Verlag ; 237p.
- (6) C.J. Herrick (1910) J. Comp. Neurol. 20: 413-547.
- (7) Risold P.Y. (2008), Cerveau & Psycho 29 ; 66-70
- (8) Swanson L.W. & Petrovich G. (1998) Trends in Neurosci 2;323-331
- (9) Swanson L.W. (2012) Oxford University Press; 352p.
- (10) Croizier S. et al. (2015) Front Neuroanat 8; 161.