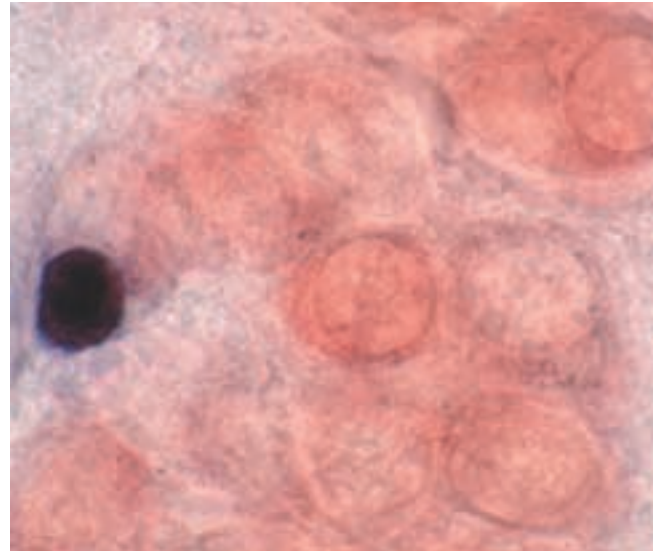
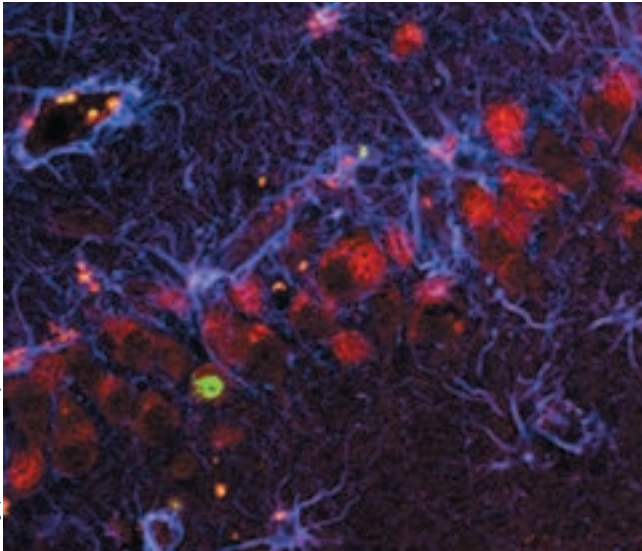




2. DE NOUVEAUX NEURONES se forment dans l'hippocampe de personnes adultes (le cerveau de personnes décédées d'un cancer a été analysé). Sur ces photographies, les neurones apparaissent en rouge. La coloration verte dans l'un des neurones de l'image de gauche et la tache foncée sur l'image de droite révèlent que les chromosomes de ces deux cellules contiennent une substance injectée aux malades par des cancérologues qui voulaient évaluer

la croissance de leur tumeur. Ce marqueur s'intègre uniquement à l'ADN des cellules en cours de division (par exemple, les cellules souches), mais ne se fixe pas sur les neurones matures, qui ne se divisent pas. Par conséquent, la présence de ce marqueur indique que les cellules marquées ne se sont différenciées en neurones qu'après l'administration du marqueur, alors que les personnes étaient déjà âgées.

lamelles ; un colorant révèle la présence de neurones ou de cellules gliales que l'on observe au microscope. On admet que les cellules portant le marqueur de division cellulaire et ayant les caractéristiques anatomiques et chimiques des neurones se sont différenciées en cellules nerveuses après l'introduction du marqueur dans l'organisme. Comme les neurones qui étaient complètement différenciés avant l'injection du marqueur ne se divisent pas, ils n'incorporent pas le marqueur dans leur ADN.

Évidemment, on ne peut appliquer cette méthode à l'homme, mais P. Eriksson trouva une solution. En parlant un jour avec un cancérologue, il apprit que la substance que nous avons utilisée comme marqueur pour les cellules en cours de division chez les animaux – le bromodésoxyuridine – avait été administrée à des personnes atteintes d'un cancer de la langue ou du larynx en phase terminale, pour mesurer la vitesse de croissance des tumeurs.

L'analyse de l'hippocampe de ces personnes, après leur décès, permettrait-elle aux neurobiologistes de voir si certains neurones portaient le marqueur de l'ADN? La présence du marqueur révélerait des neurones formés après l'administration de la substance. Autrement dit, un résultat positif prouverait que des neurones ont été produits, vraisemblablement par prolifération et par différenciation de cellules souches, chez

des adultes. Entre janvier 1996 et février 1998, P. Eriksson examina le cerveau de cinq de ces personnes décédées à des âges compris entre 57 et 72 ans. Les cinq cerveaux contenaient de nouveaux neurones et, plus précisément, des cellules granulaires du gyrus denté! À peu près au même moment, deux autres équipes montraient que des cellules nerveuses se forment dans l'hippocampe des singes rhésus adultes.

Des neurones fonctionnels?

Les nouveaux neurones étaient-ils fonctionnels? Émettaient-ils des messages corrects et traitaient-ils correctement les messages qu'ils recevaient? Où se trouvaient les cellules souches capables de se différencier en neurones? Comme il avait été montré que la neurogenèse dans l'hippocampe des rongeurs ressemble à celle du cerveau humain, on put reprendre les recherches sur les rats et sur les souris.

Des travaux sur des rongeurs avaient révélé que de nouveaux neurones apparaissent tout au long de la vie des animaux dans l'hippocampe et dans les zones cérébrales du système olfactif. Des cellules souches sont également présentes dans certaines zones du cerveau, telles que le septum (qui participe aux émotions et à l'apprentissage), le striatum (qui intervient dans les activités motrices de précision) et la moelle épinière. Toutefois,

dans les conditions normales, seules les cellules souches de l'hippocampe et du système olfactif semblent produire de nouveaux neurones.

Si l'on voyait à travers l'avant du cerveau, le gyrus denté de l'hippocampe apparaîtrait comme une couche mince et foncée ayant la forme d'un «V» incliné. Ce V contient le corps cellulaire des neurones granulaires (c'est-à-dire la partie de la cellule où se trouve le noyau). À l'intérieur du V, une couche adjacente, nommée le hile, est constituée d'axones, les longues ramifications qui véhiculent les signaux : les cellules granulaires relaient les signaux qu'elles reçoivent jusqu'à une station relais de l'hippocampe, nommée CA3.

Les cellules souches qui engendrent des cellules granulaires sont à la limite du gyrus denté et du hile ; elles se divisent sans cesse. Les cellules filles sont identiques aux cellules mères originelles. Apparemment, beaucoup d'entre elles meurent peu de temps après avoir été produites, mais quelques-unes migrent plus profondément dans la couche de cellules granulaires. Elles prennent alors l'apparence des cellules granulaires voisines, qui se terminent par des ramifications prêtes à recevoir des signaux et à en envoyer. Leurs axones se prolongent le long des trajets déjà utilisés par les cellules voisines.

Les cellules souches qui engendrent de nouveaux neurones dans le système olfactif tapissent les parois de cavités

pleines de liquide, nommées les ventricules latéraux. Arturo Alvarez-Buylla et ses collègues de l'Institut Rockefeller ont montré que certaines cellules filles de ces cellules souches migrent jusqu'au bulbe olfactif, où elles prennent les caractéristiques des neurones environnants.

Puisque les nouveaux neurones ressemblent aux neurones d'origine dans ces deux aires cérébrales, ils se comportent vraisemblablement comme eux. Comment le prouver ? En étudiant les effets de l'environnement sur l'anatomie du cerveau et sur l'apprentissage.

Au début des années 1960, Mark Rosenzweig et ses collègues de l'Université de Berkeley améliorèrent les conditions spartiates d'élevage de rongeurs, en les plaçant dans de très grandes cages avec d'autres rongeurs. Les animaux pouvaient explorer un environnement continuellement renouvelé, tourner dans des roues et jouer avec divers objets.

Cette amélioration des conditions de vie a des conséquences étonnantes : les animaux jouissant d'une vie plus agréable ont un cerveau légèrement plus lourd que les animaux enfermés dans de petites cages, certaines de leurs structures cérébrales sont plus épaisses, leurs concentrations en neurotransmetteurs (des molécules qui assurent la communication entre les neurones) sont différentes, les connexions entre neurones sont plus nombreuses, avec davantage de ramifications sur les axones. De surcroît, ils réussissent mieux aux tests d'apprentissage : ils apprennent, par exemple, plus facilement à se repérer dans un labyrinthe.

Depuis ces expériences, les neurobiologistes ont acquis la conviction qu'une amélioration de l'environnement des rongeurs adultes agit sur les connexions neuronales, augmentant la puissance du cerveau. Toutefois, pendant des années, personne n'a admis que la production de nouveaux neurones dans le cerveau adulte pouvait expliquer l'augmentation des performances.

Les récentes explorations de la neurogenèse ont montré que des modifications de l'environnement agissent sur la neurogenèse de l'adulte. En 1997, nous avons montré que des souris adultes élevées dans de très bonnes conditions ont plus de nouvelles cellules granulaires dans le gyrus denté (60 pour cent de plus) que les animaux témoins génétiquement identiques.

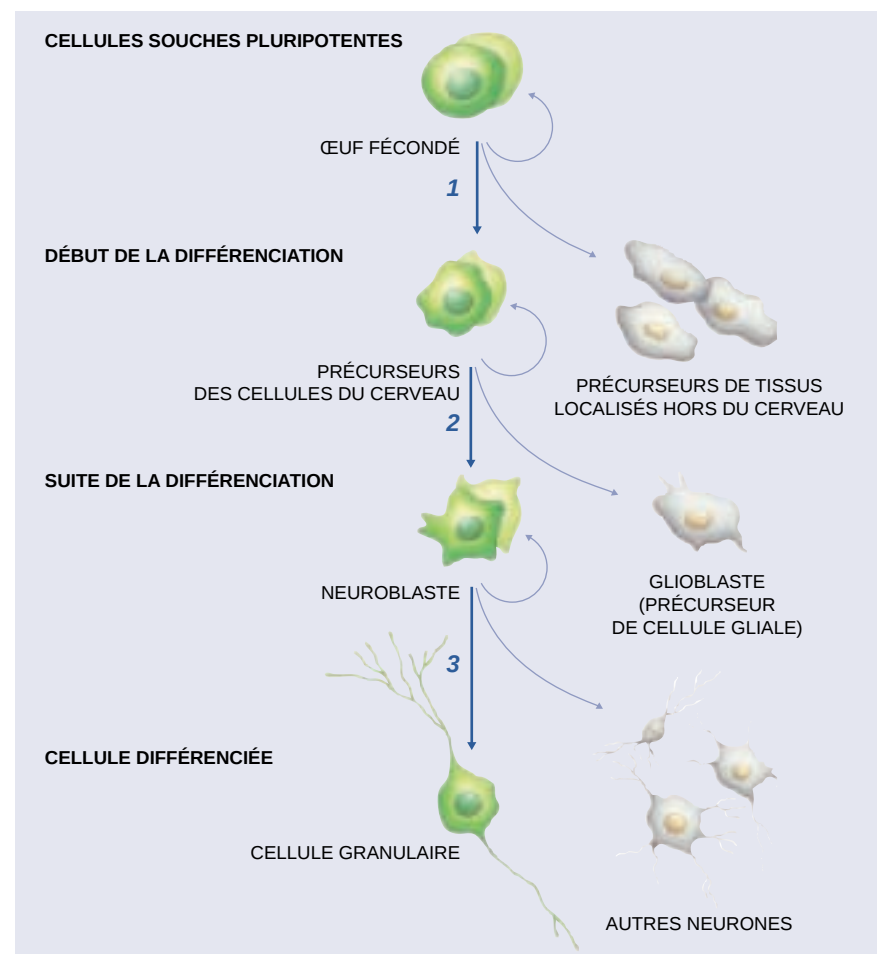
Leurs capacités d'apprentissage sont également meilleures (dans le test, elles devaient retrouver leur chemin en sortant d'une piscine). L'amélioration de l'environnement facilite la neurogenèse et les performances d'apprentissage même chez les souris très âgées, dont la production de neurones est bien inférieure à celle des adultes jeunes.

Nous ne prétendons pas que les nouveaux neurones sont les seuls responsables des améliorations comportementales constatées, car les modifications des connexions et celles du micro-environnement chimique dans les aires cérébrales concernées y participent certainement aussi. Inversement, il serait très surprenant que ni cette production massive de neurones ni la préservation de la neurogenèse chez l'adulte au cours de l'évolution ne jouent un rôle.

La maîtrise de la neurogenèse

Si les neurones régulièrement produits dans le cerveau humain adulte sont fonctionnels, la maîtrise de leur différenciation aiderait à la régénération des neurones lésés. Hormis l'amélioration de l'environnement, d'autres facteurs semblent influencer sur la neurogenèse.

Celle-ci se déroule en plusieurs étapes, parmi lesquelles la prolifération des cellules souches, la sélection d'une lignée, la migration des cellules de cette lignée, et leur différenciation. Une augmentation de la prolifération des cellules souches peut entraîner la multiplication de nouveaux neurones si le taux de survie et le rythme de différenciation des cellules filles sont constants ; au contraire, quand l'un des paramètres diminue tandis que l'autre



3. LE DÉVELOPPEMENT DES CELLULES GRANULAIRES dans un embryon semble se dérouler selon les étapes indiquées en vert. Une cellule souche pluripotente, c'est-à-dire capable d'engendrer presque tous les types de cellules de l'organisme, a des descendantes directes qui ne sont pas encore différenciées, mais qui sont destinées à devenir des cellules cérébrales (1). Ces cellules produisent ensuite des cellules qui se différencieront spécifiquement en neurones (2) ou en cellules gliales, lesquelles assurent la survie des neurones. Enfin, ces cellules se différencient en cellules granulaires dans l'hippocampe (3) ou en d'autres sortes de neurones. Les étapes 2 et 3 semblent se produire tout au long de la vie dans l'hippocampe humain.