



La néoneurogénèse chez l'homme

Human neurogenesis

Philippe THOMAS, Fabrice LALLOUE

Analyse de l'article : Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension.

Les neuroblastes humains migrent vers le bulbe olfactif via une prolongation ventriculaire latérale.

Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Zetterstrom Axell M, Wikkelsö C, Holtås S, Van Roon-Mom WMC, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RLM, Eriksson PS. Science 2007 ; 315: 1243-9

RÉSUMÉ

La présence de cellules souches neuronales et leur différenciation en neurone ont été démontrées chez de nombreuses espèces de vertébrés. Leur migration reposerait principalement sur un processus appelé courant migratoire rostral (CMR) qui constituerait la principale voie utilisée par les neuroblastes nouvellement formés dans la zone subventriculaire (ZSV) pour migrer dans la région bulbaire. L'existence d'un tel CMR a pu être mise en évidence chez les rongeurs mais ce mécanisme n'a toujours pas été caractérisé dans le cerveau de l'homme adulte. Les

auteurs du présent article démontrent sa présence grâce à une approche combinant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), des marquages immuno-histo-chimiques utilisant des marqueurs spécifiques et la microscopie électronique. Le système neurogénique ventriculo-olfactif humain (SNVO) est organisé à partir d'une zone du cerveau adjacente à une extension du ventricule latéral jusqu'au bulbe olfactif, et il contient des neuroblastes. Ces neuroblastes ont pu être identifiés par des marqueurs cellulaires spécifiques. Dans la

Maître de conférences en Neurosciences (FL), EA 3842, Homéostasie cellulaire et pathologies, Faculté de Médecine, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges Cedex, France.
Article reçu le 29.03.2007 et accepté le 05.04.2007.

Auteur correspondant : Docteur Philippe Thomas, Service universitaire de Psychogériatrie et CMRR, Centre Hospitalier Esquirol, 15 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges France.
E-mail : philippe.thomas.2006@cegetel.net

région bulbaire, les neuroblastes se différencieraient en neurones périglomérulaires matures. L'addition de nouveaux neurones dans le bulbe olfactif pourrait ainsi contribuer à entretenir la plasticité du système neurologique.

Dans le cerveau des rongeurs, le CMR contient des cellules souches qui migrent de la zone subventriculaire, adjacente au ventricule latéral jusqu'au bulbe olfactif. Le cerveau humain a une organisation comparable à celle des autres mammifères, mais celle-ci est plus développée et surtout plus complexe. Ainsi, le bulbe olfactif humain et par conséquent le système de néoneurogénèse potentiel dont il dépend, est moins volumineux que chez les rongeurs et est surtout organisé de façon différente en particulier à cause de l'élargissement prononcé du cortex frontal. C'est l'une des raisons pour laquelle la néoneurogénèse chez l'homme adulte est restée jusqu'ici controversée. De nombreuses espèces possèdent une formation tubulaire perméable entre le ventricule latéral et le bulbe olfactif permettant une libre circulation du liquide céphalo-rachidien (LCR). Une telle formation n'avait jusqu'ici jamais été décrite chez l'Homme.

Les auteurs ont pu mettre en évidence un tel tubule en utilisant une méthode d'imagerie par IRMf, et démontrer l'existence de LCR au centre du bulbe olfactif. Ce ventricule olfactif mesure environ 7 mm

de long pour un diamètre de 1,5 mm. Ils apportent la preuve pour la première fois chez l'homme adulte de l'existence d'un SNVO comparable au CMR des rongeurs. Cependant, contrairement à ce qui est observable chez les rongeurs, la zone subventriculaire semble continue jusqu'au bulbe olfactif et organisée autour de l'extension ventriculo-olfactive.

La recherche de l'antigène PCNA (proliferating cell nuclear antigen) au niveau de coupe sagittale du cerveau antérieur a permis de montrer sa présence au sein du CMR. Les cellules souches présentes au niveau du SNVO expriment deux protéines particulières, PSA-NCAM (polysialylated Neural Cell Adhesion Molecules) et DCX, qui ont un rôle important lors des phénomènes de migration cellulaire chez le rongeur. Comme chez le rongeur, la migration se fait en chaîne cellulaire chez l'homme au sein du CMR ainsi que dans la matrice extracellulaire adjacente.

Sur la base des caractéristiques morphologiques des cellules, de leur présence au sein du SNVO, de l'expression de protéine liée à la migration cellulaire, de l'orientation et de la direction de la migration, de la mise en évidence de nouveaux neurones apparus dans le bulbe olfactif, les auteurs concluent que la néoneurogénèse et la migration cellulaire existent chez l'être humain.

COMMENTAIRES

Les cellules souches du cerveau humain semblent capables de générer des neurones

Les cellules souches multipotentes ont la capacité de se différencier en n'importe quels types cellulaires dans l'organisme humain. Les cellules souches neurales (CSN) destinées à se différencier en cellules nerveuses ou en cellules gliales suscitent actuellement un grand intérêt. Leur caractérisation, leur culture in vitro, leurs fonctions exactes et la connaissance des mécanismes permettant de contrôler leur différenciation pourraient ouvrir la voie à de nouvelles méthodes thérapeutiques permettant de compenser les processus neurodégénératifs à l'origine de nombreuses affections, au premier rang desquelles la maladie d'Alzheimer ou celle de Parkinson.

La présence de cellules souches dans le cerveau humain est connue, mais jusqu'à présent on pensait qu'elles n'avaient pas la capacité de remplacer les neurones qui mourraient, à la différence de ce qui avait pu être constaté chez la souris, les oiseaux, ou encore les primates. Cette situation semblait résulter d'une forme de blocage des mécanismes de différenciation propre à l'espèce humaine ^(1, 2).

Une faible proportion (moins de 1%) des cellules gliales dans la zone subventriculaire et dans le gyrus denté de la formation hippocampique portent un marqueur biologique témoignant d'une aptitude au développement. Ces cellules sont semblables aux cellules souches identifiées dans le cerveau de la souris ou du rat. Mises en culture in vitro, ces cellules peuvent se multiplier. Elles peuvent aussi, sous certaines conditions, se transformer en cellules gliales de type astrocytaire ou bien

oligodendrocytaire. Au vu de travaux antérieurs, leur pouvoir de différenciation en neurones semblait réservé uniquement à l'espèce murine.

La plasticité des cellules souches semblait ainsi incomplète dans le cerveau humain et leur transformation apparaissait comme limitée. Chez la souris, les cellules souches de la zone subventriculaire utilisent une voie de migration vers la région du bulbe olfactif, le CMR, ce qui permet de régénérer et de maintenir constant le pool de neurones périglomérulaires nécessaire à la fonction olfactive. Cette migration n'avait jamais été observée chez l'homme, raison pour laquelle elle était même contestée pour beaucoup. L'hypothèse scientifique qui prévaut actuellement dans le développement phylogénique, est que la fonction olfactive régresse d'autant plus que l'espèce est évoluée.

La plasticité des cellules souches est complète chez l'homme, et comme chez l'animal, les neuroblastes migrent

L'équipe dirigée par Maurice Curtis (Université d'Auckland) et Peter Eriksson (Institut des neurosciences, Göteborg) ⁽³⁾ rend compte que les cellules souches du cerveau humain peuvent se différencier en neurones et qu'elles peuvent migrer de manière similaire à ce qui a pu être rapporté chez les rongeurs. Un modèle de néoneurogenèse (neurogenèse adulte) chez l'homme est donc proposé, permettant par là même de remettre en cause le concept basé sur l'hypothèse d'une perte irrémédiable des neurones durant le processus de vieillissement. L'être humain n'est donc ici guère différent des oiseaux et des autres mammifères: les mécanismes de plasticité olfactive reposent sur la production continue de nouveaux neurones afin de remplacer les neurones qui meurent ou dégèrent.

Grâce aux techniques de la neuro-imagerie fonctionnelle, les chercheurs ont pu mettre en évidence au sein du bulbe olfactif, une cavité jusqu'alors inconnue chez l'homme, mais connue chez l'animal, qui prolonge les ventricules cérébraux. Ils ont pu identifier un courant de migration de nouveaux neurones entre ces ventricules et le bulbe olfactif, comparable à ce qui existe chez des animaux inférieurs. Les performances olfactives de l'homme sont nettement inférieures à celle des animaux, ce qui n'empêche pas que la neurogenèse du bulbe olfactif ait été maintenu chez l'homme vraisemblablement pour d'autres raisons. Dans les modèles animaux, on sait aussi qu'il existe une neurogenèse active dans le gyrus denté de l'hippocampe. Au vu des régions capables de produire de nouveaux neurones, on peut imaginer que la finalité est principalement ici

de maintenir un certain degré de plasticité cérébral indispensable aux mécanismes d'apprentissage dans le système nerveux central.

La néoneurogenèse et pathologies chez l'animal

Des études préalables ont déjà soulevé la question de l'existence d'une néoneurogenèse à partir du CMR dans les cerveaux lésés de mammifères évolués ⁽⁴⁾. Dans le cerveau adulte des mammifères, deux zones de néoneurogenèses persistent tout au long de la vie : la zone sous-granulaire du gyrus denté et la zone sous-ventriculaire, située sur les parois des ventricules latéraux. La distance de migration des neuroblastes est très faible dans l'hippocampe alors qu'elle est très importante, plusieurs millimètres et complexe dans le cas de la néoneurogenèse bulbaire. Pour atteindre le bulbe olfactif, les neuroblastes doivent d'abord emprunter un trajet parallèle à la surface du cerveau suivant un courant de migration rostrale. À l'arrivée dans le bulbe, les neuroblastes se détachent des chaînes pour entamer leur ascension pour atteindre leur site final d'intégration. Cette migration perpendiculaire à la surface cérébrale est qualifiée alors de "radiaire" ⁽⁵⁾. Au sein du système Zone Sous Ventriculaire – Bulbe Olfactif, la néoneurogenèse comporte quatre phases indépendantes les unes des autres: la prolifération, la migration, la survie et la différenciation des neuroblastes en véritables neurones ^(6, 7).

Chez le rat, la néoneurogenèse est étroitement associée aux capacités adaptatives des individus: elle est plus élevée chez des rats vieux ayant des capacités mnésiques préservées en comparaison de rats âgés ayant des troubles cognitifs. Des différences inter-individuelles dans les capacités de néoneurogenèse pourraient avoir pour origine des événements survenant lors du stade précoce du développement. Ainsi, un stress prénatal pourrait altérer la néoneurogenèse et les capacités mnésiques témoignant que l'environnement peut laisser des traces qui sont sources de désadaptations ultérieures.

Un hypercorticisme qui résulte de la situation de stress initial serait un élément évoqué comme clef du vieillissement cérébral pathologique car, par exemple, la suppression de corticostérone par surrénalectomie, réalisée en milieu de vie, améliore les fonctions cognitives et stimule la néoneurogenèse des animaux devenus sénescents. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'une implication de la néoneurogenèse dans les fonctions hippocampo-dépendant et mettent en évidence l'importance cruciale de l'environnement sur les processus neuroadaptatifs et sur la susceptibilité à développer des pathologies liées au vieillissement ^(8, 9).

CONCLUSION

L'existence d'une néoneurogénèse chez l'être humain bouscule les idées de la place du système olfactif lors du développement phylogénique. Elle questionne les paradigmes du vieillissement cérébral. Existerait-il lors de l'avancée en âge, une corrélation entre la diminution de la neurogenèse au niveau du

SNVO et la neurogenèse hippocampique ? L'altération des performances olfactives pourrait-elle refléter des changements de la neurogenèse survenant dans la maladie d'Alzheimer ? Autant de questions qui soulèvent le problème de la prise en compte de l'altération de la neurogenèse dans les mécanismes physiopathologiques conduisant aux syndromes démentiels. ■

RÉFÉRENCES

1. **Alvarez-Buylla A, Nottebohm F.** Migration of young neurons in adult avian brain. *Nature*. 1988;335:353-4.
2. **Sanai N, Tramontin AD, Quinones-Hinojosa A, et al.** Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*. 2004;427:740-4.
3. **Curtis MA, Kam M, Nannmark U, et al.** Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*. 2007;315:1243-9.
4. **Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O.** Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med*. 2002;8:963-70.
5. **Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM.** Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*. 2002;22:629-34.
6. **Romanko MJ, Rola R, Fike JR, et al.** Roles of the mammalian subventricular zone in cell replacement after brain injury. *Prog Neurobiol*. 2004;74:77-99.
7. **Brazel CY, Romanko MJ, Rothstein RP, Levison SW.** Roles of the mammalian subventricular zone in brain development. *Prog Neurobiol*. 2003;69:49-69.
8. **Saghatelian A, Roux P, Migliore M, et al.** Activity-dependent adjustments of the inhibitory network in the olfactory bulb following early postnatal deprivation. *Neuron*. 2005;46:103-16.
9. **Saghatelian A, Carleton A, Lagier S, de Chevigny A, Lledo PM.** Local neurons play key roles in the mammalian olfactory bulb. *J Physiol (Paris)* 2003;97:517-28.

DU NOUVEAU SUR LE SITE WEB DE LA REVUE DE GÉRIATRIE

LES PETITES
ANNONCES DE LA REVUE DE GÉRIATRIE SONT
GRATUITES SUR LE WEB

Consulter notre site internet
www.revuedegeriatrie.fr, onglet Annonces