

## Neurogenèse dans le cerveau adulte. Conséquences fonctionnelles

par Gilles Gheusi<sup>1, 2, \*</sup> & Christelle Rochefort<sup>1</sup>

<sup>1</sup> C.N.R.S., UPR 2197, Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France; <sup>2</sup> LEEC, UPRESA 7025, Université Paris 13, 93430 Villetaneuse, France

\* Auteur pour la correspondance : Fax : 01 69 07 05 38. e-mail: gheusi@iaf.cnrs-gif.fr

Reçu le 3 septembre 2001

### RÉSUMÉ

Dans le cerveau adulte des Mammifères, des neuroblastes sont produits en permanence dans la zone subgranulaire de l'hippocampe et la zone subventriculaire (ZSV) du cerveau antérieur. Dans cette revue, nous décrivons le rôle déterminant d'un certain nombre de facteurs physiologiques et environnementaux dans la régulation de la neurogenèse hippocampique. Les neuroblastes issus de la SVZ migrent en direction du bulbe olfactif à l'intérieur duquel ils se différencient en interneurons. Les données présentées ont pour objectif de préciser les processus de production, de survie et les conséquences fonctionnelles de ces neurones nouvelle-

ment générés. Nous montrons qu'un environnement olfactif enrichi augmente dans le bulbe olfactif adulte la densité des neurones nouvellement générés. Ces effets ne sont pas la conséquence d'une augmentation du taux de prolifération des neuroblastes mais d'une augmentation de la probabilité de survie des nouveaux interneurons. Parallèlement, ces conditions d'élevage sont à l'origine de plus grandes facultés de mémoire olfactive des animaux. Ainsi la régulation par l'activité bulbaire d'un remplacement constitutif permanent des interneurons semble jouer un rôle majeur dans les processus de mémoire olfactive.

### SUMMARY Neurogenesis in the adult brain. Functional consequences

In the adult mammalian brain, neuroblasts are continuously produced within the subgranular zone of the hippocampus and the subventricular zone (SVZ) of the forebrain. In this review we describe how some physiological and environmental factors play important roles in regulating neurogenesis in the hippocampus. Neuroblasts in the SVZ network migrate rostrally into the olfactory bulb where they differentiate into local interneurons. We focus on the production, survival and functional consequences of these newly generated interneurons. We show that

enriched odor-exposure enhances the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb but not in the hippocampus. This effect did not result from changes in cell proliferation but rather was due to greater neuronal survival. Furthermore, the enriched condition was found to dramatically extend the olfactory memory. By maintaining a constitutive turnover of interneurons subjected to regulation by bulbar activity, ongoing neurogenesis plays a key role in olfactory memory.

### LA NEUROGENÈSE DANS LE CERVEAU ADULTE. ASPECTS HISTORIQUES

Depuis Hebb (1), les travaux sur les expériences en milieu enrichi n'ont cessé d'apporter le témoignage de multiples niveaux de plasticité structurale et fonctionnelle au sein du système nerveux central (SNC) (2). L'ensemble de ces niveaux relève autant des domaines comportemental (1, 3, 4) que morphologique (5, 6) et moléculaire (7). Au niveau neuroanatomique, les processus de plasticité apparaissent comme le produit d'un remodelage des éléments structuraux et fonctionnels pré-existants que sont les neurones et leurs connexions. En

revanche, l'idée qu'une expérience en milieu enrichi s'accompagne de la production de nouveaux neurones est demeurée longtemps inexplorée. Il existe une raison simple à cela: le cerveau adulte des mammifères a longtemps été envisagé comme une structure exempte de potentialité de régénérescence neuronale. Depuis Ramon y Cajal, cette conception s'est établie en véritable dogme, et ce n'est que très récemment que l'apport de nouveaux développements histologiques d'exploration morphologique du cerveau ont véritablement permis sa remise en question. Altman et son groupe furent les précurseurs dans ce domaine en démontrant l'incorporation de thymidine tritiée [<sup>3</sup>H] dans le noyau de cellules nouvelle-

ment générées dans différentes régions du SNC adulte (8, 9, 10, 11). Cependant, en l'absence d'une caractérisation précise de la nature des cellules (neurones ou cellules gliales), un pessimisme de fond s'installa à la lecture des résultats d'Altman, et reporta d'autant la reconnaissance de ses travaux. L'importance limitée accordée par la communauté des neurobiologistes au travail d'Altman trouva une autre raison lorsqu'au terme de l'examen des subdivisions majeures du cerveau de macaque adulte, Rakic (12) déclara n'avoir pu identifier le moindre neurone nouvellement généré. Ces résultats renforcèrent alors l'idée que l'arrêt de toute neurogenèse dans le cerveau adulte représentait un caractère évolué chez les mammifères supérieurs. Parallèlement, la démonstration de l'existence d'une neurogenèse dans le cerveau des oiseaux adultes par le groupe de Nottebohm constitua pendant longtemps une curiosité et une exception zoologique parmi les vertébrés (13, 14). Deux avancées techniques majeures décidèrent du renouveau en matière de neurogenèse chez les mammifères adultes: la facilité d'utilisation d'un analogue de la thymidine, le 5-bromo 2'-désoxyuridine (BrdU) et la caractérisation de marqueurs spécifiquement neuronaux (NeuN, NSE, TuJ1, TOAD-64, PSA-NCAM) privilégiant dès lors une analyse immunohistochimique et stéréologique plutôt qu'autoradiographique. Ces différents développements contribuèrent à la mise en évidence définitive d'une neurogenèse dans le cerveau adulte de mammifère, telle que l'avait rapportée Altman (15, 16). Ce n'est que très récemment que la neurogenèse dans le cerveau adulte des primates non humains reçut une démonstration irrévocable par Gould et al. (17, 18) ainsi que par Kornack et Rakic (19). Enfin, les travaux d'Ericksson *et al.* (20) marquèrent un tournant définitif en rapportant à leur tour, et pour la première fois, l'existence d'une neurogenèse dans le cerveau adulte chez l'Homme.

## DONNÉES ANATOMIQUES

La zone sous-granulaire de l'hippocampe (21) et la zone subventriculaire (ZSV) tapissant les bords des ventricules latéraux (22) constituent les deux régions germinatives productrices de nouveaux neurones chez l'adulte (Fig. 1). Elles sont respectivement à l'origine des cellules granulaires de l'hippocampe et des interneurons inhibiteurs présents dans les couches granulaire et glomérulaire du bulbe olfactif. Au niveau de l'hippocampe, les neuroblastes migrent sur une courte distance avant d'intégrer de manière fonctionnelle la couche granulaire du gyrus dentelé. Concernant le bulbe olfactif, les cellules souches qui naissent au niveau de la paroi latérale des ventricules latéraux forment des chaînes homotypiques et se déplacent sur une distance beaucoup plus importante au sein d'un courant de migration rostral en direction du bulbe olfactif pour y achever leur différenciation en interneurons.

De ces deux régions germinatives, la composition cellulaire de la ZSV est aujourd'hui la mieux connue. Les neuroblastes dénommés cellules de type A migrent au

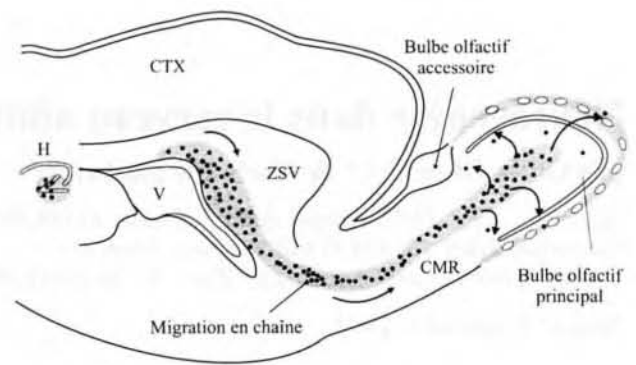


FIG. 1. – Coupe sagittale de cerveau de souris adulte précisant les localisations de la zone subgranulaire de l'hippocampe (H) et de la zone subventriculaire (ZSV). Les cellules qui naissent au sein de la ZSV empruntent un courant de migration rostral avant d'atteindre les couches profondes du bulbe olfactif et se différencient en interneurons. CMR : courant de migration rostral ; CTX : cortex ; V : ventricule.

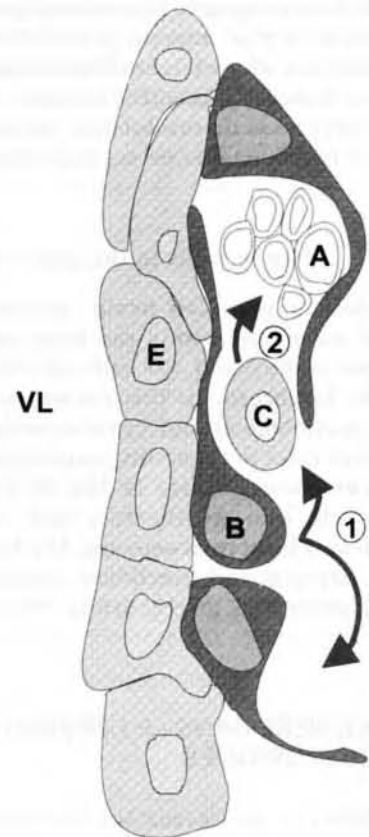


FIG. 2. – Schéma montrant la composition et l'organisation cellulaire de la zone subventriculaire. Les cellules de type A représentent des neuroblastes en migration formant des chaînes homotypiques entourées de cellules de type astrocytaire (type B). Les cellules de type C sont les précurseurs directs des neuroblastes (2). Elles sont issues de la division asymétrique des cellules astrocytaires de type B (1). Les cellules épendymaires (E) forment la paroi des ventricules latéraux (VL). (D'après Doetsch *et al.*, 1997 ; Réf. 23).

sein d'une gaine de cellules de type astrocytaire caractérisées par un cycle de division lent et qualifiées de cellules de type B. Interposées entre ces deux types cellulaires, on trouve la présence d'une troisième catégorie de cellules immatures, des cellules de type C à cycle de division rapide, qui constituent les progéniteurs directs des neuroblastes (23, 24, 25 – Fig. 2).

### **FACTEURS DE RÉGULATION DE LA NEUROGENÈSE HIPPOCAMPIQUE DANS LE CERVEAU ADULTE**

Au plan structural et fonctionnel, les processus de neurogenèse chez l'adulte viennent aujourd'hui compléter les différents niveaux de plasticité neuronale. La conservation de ce phénomène biologique chez de nombreuses espèces, l'Homme compris, suggère un caractère adaptatif. De plus, la production de nouveaux neurones tout au long de la vie d'un individu justifie l'hypothèse d'une dynamique des processus de neurogenèse en fonction de certains paramètres physiologiques et de l'expérience du sujet. En matière de régulation de la prolifération et de la survie des neurones nouvellement générés, les travaux les plus avancés concernent la neurogenèse hippocampique. Différentes études ont en effet identifié un certain nombre de facteurs neuroendocriniens et de situations d'expérience qui contribuent à cette régulation. Les agonistes dopaminergiques, les glucocorticoïdes et l'activation des récepteurs NMDA inhibent la prolifération des cellules granulaires dans le gyrus dentelé (26, 27, 28, 29, 30, 31). A l'inverse, les œstrogènes facilitent la production de nouveaux neurones dans la zone subgranulaire de l'hippocampe (32). La démonstration des effets pharmacologiques de ces différents facteurs sur les processus de neurogenèse hippocampique suggèrent leur participation physiologique dans un certain nombre de conditions environnementales. À cet égard, des épisodes de stress aigu ou chronique s'accompagnant d'une libération de glucocorticoïdes conduisent, au même titre qu'une administration de corticostérone, à une diminution de la prolifération des cellules souches des cellules granulaires dans le gyrus dentelé (17, 33). Parallèlement, Cameron et McKay (34) ont pu mettre en évidence que la diminution de la neurogenèse dans l'hippocampe au cours du vieillissement chez le rat était en partie due à l'élévation du taux de glucocorticoïdes.

Récemment, des expériences consistant à élever des souris dans un milieu enrichi se sont avérées une source importante de stimulation des processus de neurogenèse hippocampique (35, 36). Dans le cas des rongeurs de laboratoire, un milieu enrichi consiste à placer l'animal dans un lieu spacieux et lui offrir l'opportunité d'établir avec son environnement physique et social des relations beaucoup plus complexes que celles généralement exprimées dans des conditions d'élevage standardisé. Une telle expérience est rendue possible grâce à la disponibilité de matériaux de construction, de roues d'activité, d'emplacements variés de nourriture, l'introduction

d'objets régulièrement renouvelés, etc. Cependant la diversité des stimulations sensori-motrices dont un animal peut faire l'expérience dans un tel contexte permet difficilement de préciser la contribution de chacune. Néanmoins van Praag *et al.* (37) ont récemment montré que la seule opportunité pour des souris de pratiquer un exercice physique grâce à la présence d'une roue d'activité suffit pour rendre compte d'une neurogenèse hippocampique accrue. Il semble que ce ne soit pas l'exercice lui-même qui constitue la source de stimulation efficace, mais la possibilité pour l'animal de réaliser volontairement ce type d'activité. En effet, une épreuve quotidienne de nage forcée ne suffit pas pour reproduire les mêmes effets. Pour Gould (38), parmi la multitude d'expériences qu'offrirait un milieu enrichi, les performances comportementales reposant sur l'activité hippocampique joueraient un rôle critique dans l'accroissement de la neurogenèse dans le gyrus dentelé. Les arguments favorables à cette hypothèse reposent sur la démonstration d'une plus grande quantité de neurones nouvellement générés dans l'hippocampe chez des rats préalablement soumis à des épreuves d'apprentissage hippocampe-dépendant plutôt qu'à des tâches dont la performance ne dépend pas d'un fonctionnement hippocampique. Par ailleurs une réduction du nombre de neurones néoformés dans l'hippocampe, induite expérimentalement par un agent antimitotique (le méthylazoxy-méthanol), altère la construction d'une trace mnésique au cours d'un apprentissage hippocampe-dépendant (39). Il reste encore à spécifier la contribution de cette neurogenèse hippocampique à la fois dans les processus d'acquisition, de consolidation et de rappel des informations.

### **LA NEUROGENÈSE DU BULBE OLFACTIF ADULTE : RÔLE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

Contrairement aux études sur la neurogenèse hippocampique, la régulation du taux de renouvellement des neurones dans le bulbe olfactif a connu jusqu'à présent moins de développements. Nous avons entrepris d'étudier au laboratoire certains aspects de cette régulation en soumettant des souris adultes aux effets d'un environnement olfactif enrichi. Les objectifs de ce travail furent de déterminer dans quelle mesure les processus de neurogenèse bulbaire pouvaient être influencés par une activité électrique soutenue au sein du bulbe olfactif suscitée par l'exposition quotidienne à une variété d'odeurs. Parallèlement, nous avons cherché à savoir si les éventuelles variations structurales attendues pouvaient s'accompagner chez les animaux de modifications de leurs performances en termes de mémoire olfactive. Pour cela, nous avons exposé des souris adultes à une série d'odeurs naturelles non sociales, à raison d'une odeur différente toutes les 24 heures. Les odeurs utilisées sont issues de produits alimentaires aromatiques placés dans des boules à thé, elles-mêmes suspendues au toit des cages d'élevage.

Des animaux assignés à un groupe témoin sont élevés dans les mêmes conditions hormis le fait que les boules à thé utilisées dans ce cas demeurent vides. Cette forme d'enrichissement olfactif est réalisée pendant 40 jours.

### Conséquences morphologiques

L'étude morphologique des conséquences d'un enrichissement olfactif a consisté d'une part à mesurer le

taux de prolifération des neurones nouvellement générés dans la ZSV, et d'autre part à quantifier la densité de nouveaux neurones ayant atteint le bulbe olfactif. Pour cela, 20 jours après avoir été exposés aux différentes conditions décrites précédemment, les animaux furent soumis à l'administration intrapéritonéale de BrdU. Un premier groupe fut sacrifié 4 heures après cette injection ceci afin de quantifier le nombre de cellules BrdU positives présentes dans la ZSV. Un second

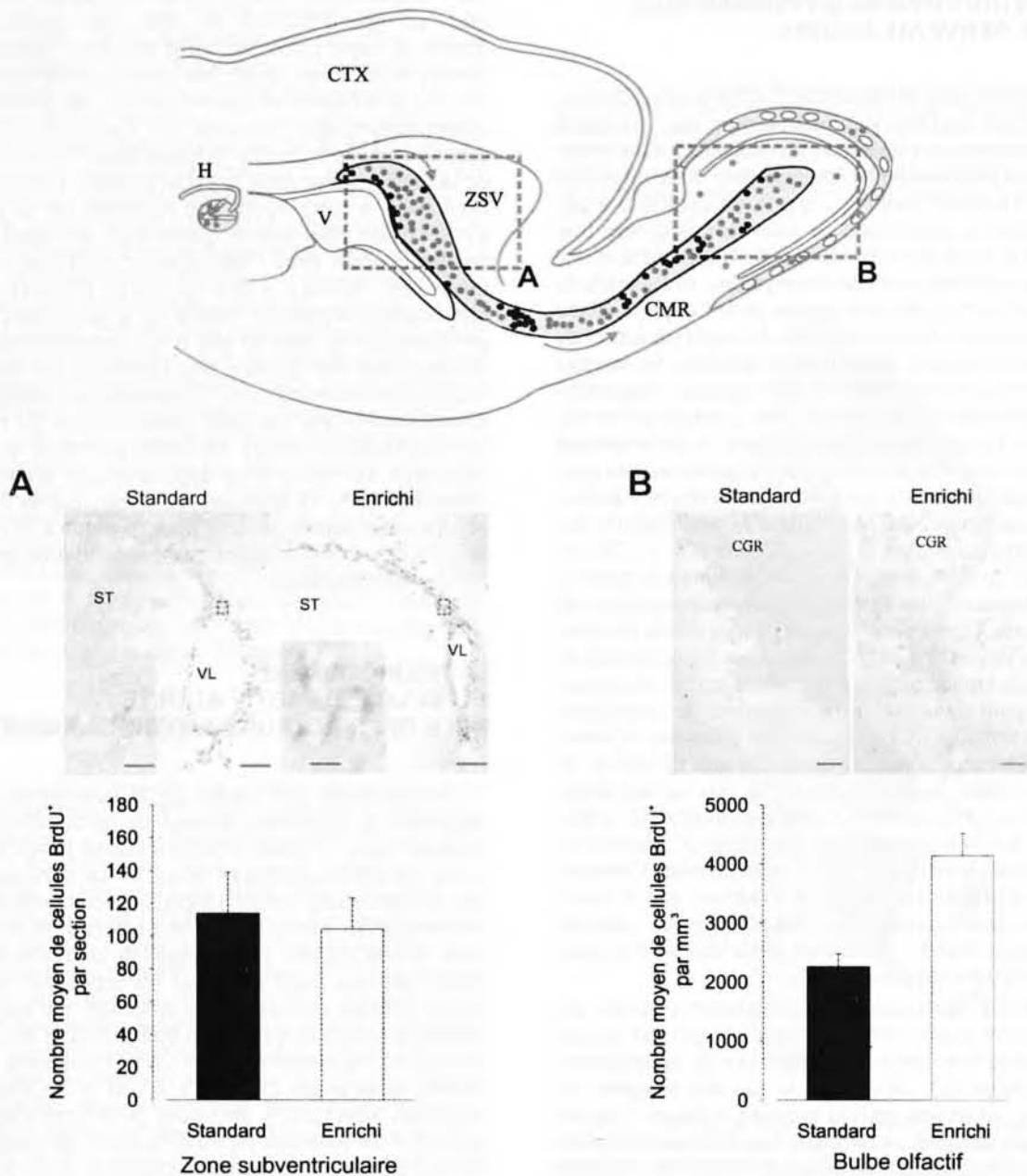


FIG. 3. - (A) Photographies des cellules BrdU<sup>+</sup> dans la zone subventriculaire, chez des souris adultes élevées dans des conditions standard et chez des souris élevées dans un environnement olfactif enrichi. Le taux de prolifération n'est pas modifié après enrichissement olfactif (histogramme). Échelle : 300  $\mu$ m, 20  $\mu$ m en encart. VL, ventricule latéral ; ST, striatum. (B) Photographies des cellules BrdU<sup>+</sup> dans la couche granulaire du bulbe olfactif. La densité des cellules BrdU<sup>+</sup> est deux fois plus importante chez des souris issues d'un environnement olfactif enrichi (histogramme). Échelle : 20  $\mu$ m. CGR, couche des cellules granulaires.

groupe d'animaux sacrifiés au terme des 40 jours d'exposition à un environnement olfactif enrichi, nous a permis de mesurer la densité de neurones ayant incorporé le BrdU puis atteint les couches profondes du bulbe olfactif. Ces deux types de mesure nous ont ainsi permis de différencier les deux processus qui rendent compte de la neurogenèse bulbaire : d'une part la prolifération des neuroblastes au sein de la ZSV, et d'autre part leur survie au cours de la migration rostrale.

Les résultats montrent que le taux de prolifération des neuroblastes dans la ZSV est comparable chez les animaux adultes, qu'ils aient été ou non soumis à une période d'enrichissement olfactif de 20 jours (Fig. 3). En revanche, la densité de neurones BrdU positifs retrouvés dans la couche granulaire à l'issue des 40 jours d'enrichissement olfactif est supérieure de près de 50 % à la densité de neurones nouvellement générés et ayant atteint ces mêmes couches chez des animaux témoins (Fig. 3). De plus, la détermination de la nature de ces cellules par double marquage fait apparaître que près de 80 % de celles qui ont incorporé le BrdU expriment également un marqueur neuronal spécifique tel que NeuN. En résumé, une augmentation de l'activité bulbaire suscitée par l'exposition répétée à différentes odeurs n'affecte pas chez l'adulte la fréquence des divisions cellulaires des neuroblastes de la zone germinative. Cependant, le taux de survie des neurones est augmenté par l'exposition à un environnement olfactif enrichi, comme en témoigne le nombre de cellules comptabilisées dans la partie rostrale du courant de migration et dans les couches profondes du bulbe.

### Conséquences comportementales

Sur le plan comportemental, nous avons cherché à définir dans quelle mesure ces variations structurales pouvaient éventuellement s'accompagner de modifications des facultés de mémoire olfactive. Les tests utilisés reposent sur un apprentissage non associatif par habituation. De manière générale, l'activité exploratoire d'un animal pour un stimulus olfactif varie en fonction du degré de familiarité que présente ce stimulus pour le sujet. Ainsi, son intérêt s'avère d'autant plus important que le stimulus en question est rencontré pour la première fois. Inversement, un stimulus familier, c'est-à-dire identifié et reconnu en tant qu'objet préalablement rencontré, suscite une faible activité exploratoire de la part de l'animal. On peut ainsi inférer chez un animal des capacités à mémoriser la signature olfactive d'un stimulus, simplement sur la base des variations de durée d'exploration exprimées à l'égard du stimulus présenté de manière répétée et à différents intervalles de temps. Sur la base de cette procédure, nous avons étudié les effets d'un environnement olfactif enrichi sur la durée pendant laquelle les animaux étaient capables de conserver les traces d'une information olfactive. Pour cela, les animaux sont exposés à une première présentation d'une odeur pendant 5 minutes puis à une seconde présentation de même durée. L'intervalle de temps entre les

deux présentations est fixé à 30, 120, 180, 240 ou 480 minu-tes. Dans ces conditions, la capacité des animaux à conserver une information olfactive a été comparée entre sujets issus d'un environnement olfactif enrichi et sujets issus d'un environnement standard. Les résultats obtenus font apparaître de meilleures performances chez les animaux élevés dans un environnement olfactif enrichi. En effet, alors que la durée de conservation de l'identité d'un stimulus olfactif se révèle comprise entre 30 et 120 minutes chez des souris adultes standard, leurs congénères élevés dans un environnement olfactif enrichi se montrent encore capables de restituer cette même information après un intervalle de temps de 240 minutes entre les deux présentations (Figs 4A et 4B). Dans tous les cas, nous avons vérifié que lorsqu'elle avait lieu, la diminution significative du temps d'exploration olfactive observée lors de la deuxième présentation témoignait bien d'une mémoire olfactive, et ne pouvait être attribuée à un processus non mnésique, telle que la baisse de motivation des animaux à explorer un même stimulus pour de faibles intervalles de temps. En effet, pour ces mêmes intervalles, la présentation d'une odeur différente de la première lors de la seconde présentation, ne conduit pas à une diminution significative de la durée d'exploration olfactive de la part des animaux. Les plus grandes capacités de consolidation et de restitution des traces olfactives des souris élevées dans un environnement olfactif enrichi sont confirmées lorsque ces mêmes animaux sont soumis à une épreuve d'interférence rétrograde (Fig. 4C). Ce type d'épreuve comportementale repose sur la même méthodologie que précédemment. Il a pour objectif de déterminer dans quelle mesure la mémorisation d'une odeur peut être altérée par l'exposition à une seconde odeur différente de la première. Pour cela, les animaux furent soumis en premier lieu à la présentation d'une odeur O1 suivie 5 minutes après par la présentation d'une seconde odeur O2. Enfin, 30 minutes après la présentation de la première odeur, c'est-à-dire après un intervalle de temps pour lequel nous avons vu que les animaux des deux groupes sont capables de reconnaître cette odeur, les sujets sont mis pour la seconde fois en présence de l'odeur O1. Les performances des animaux issus de conditions standard d'élevage témoignent de la labilité des traces acquises et/ou de la difficulté de restitution d'une information olfactive classiquement observée dans ce type d'épreuve. En revanche, les résultats concernant les animaux préalablement soumis à un environnement olfactif enrichi montrent que ces derniers se souviennent sans difficulté du premier stimulus olfactif présenté 30 minutes auparavant, malgré la présentation d'une seconde odeur immédiatement après la première. À l'évidence, les conditions d'enrichissement olfactif semblent protéger les animaux des effets d'une interférence rétrograde. De manière générale, les résultats obtenus témoignent d'une relation significative entre une augmentation du taux de survie des neurones nouvellement générés dans le bulbe olfactif et un accroissement des performances mnésiques portant sur des informations olfactives.

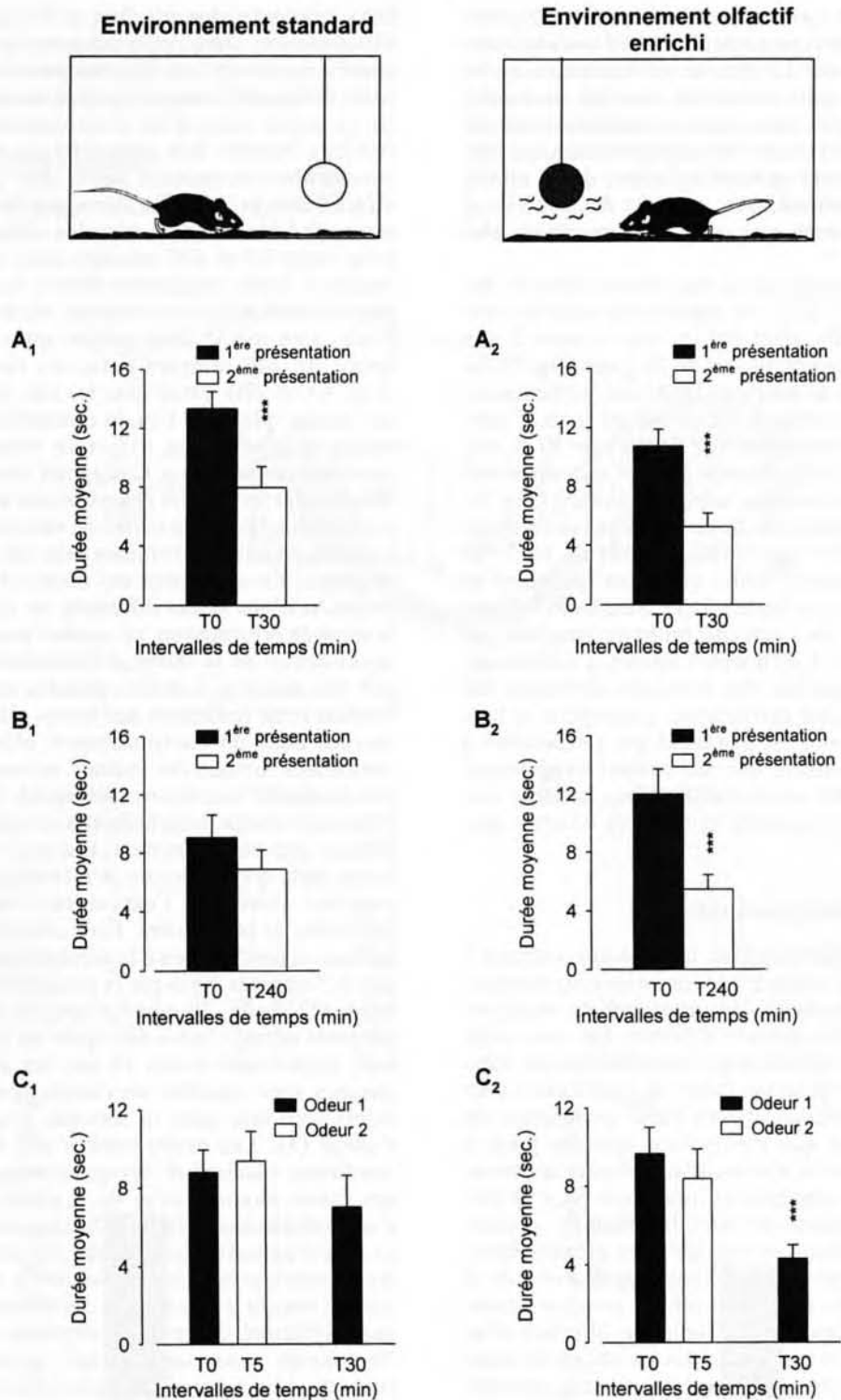


FIG. 4. – *Test de mémoire olfactive.* Après un intervalle de 30 minutes (T30), des souris adultes élevées dans des conditions standard (A<sub>1</sub>) et des souris adultes élevées en milieu olfactif enrichi (A<sub>2</sub>) sont capables de reconnaître un stimulus olfactif préalablement présenté (T0) (\*\*\*) P < 0,001). Comparativement à des souris élevées en milieu standard (B<sub>1</sub>), les souris élevées en milieu olfactif enrichi (B<sub>2</sub>) ont encore la capacité de reconnaître un stimulus olfactif présenté 4 heures auparavant (\*\*\*) P < 0,001).

*Test d'interférence rétroactive.* Dans un intervalle de temps 30 minutes pendant lequel un stimulus olfactif peut être conservé en mémoire par les animaux des deux groupes, un stimulus olfactif (odeur 2) est présenté 5 minutes après la présentation d'un premier stimulus (odeur 1). Contrairement aux souris élevées dans des conditions standard (C<sub>1</sub>), les animaux élevés dans un environnement olfactif enrichi (C<sub>2</sub>) ont la capacité de reconnaître le premier stimulus lors de sa seconde présentation (\*\*\*) P < 0,001).

### Conséquences morphologiques et fonctionnelles hippocampiques d'un environnement olfactif enrichi

Néanmoins limiter l'analyse des effets comportementaux observés aux seuls remaniements morphologiques opérés dans le bulbe olfactif conduirait à écarter de manière prématurée la contribution possible de modifications structurales hippocampiques. Trois principaux arguments permettent en effet d'appuyer l'hypothèse d'une neurogenèse accrue au niveau hippocampique en réponse à un environnement olfactif enrichi : *i*) l'hippocampe constitue une région soumise, elle aussi, à une neurogenèse permanente chez l'adulte, *ii*) le bulbe olfactif est connecté directement à l'hippocampe par l'intermédiaire du cortex entorhinal latéral, *iii*) l'hippocampe joue un rôle clé dans certaines formes de mémoires olfactives (40, 41). Ainsi nous avons cherché à savoir quelles conséquences pouvait avoir un enrichissement olfactif sur la morphologie et les propriétés fonctionnelles de l'hippocampe chez des souris adultes. Pour cela nous avons comparé la survie des neurones nouvellement générés dans l'hippocampe chez des souris adultes élevées dans un milieu olfactif enrichi et chez des souris élevées dans des conditions standard. Cette approche fut complétée par une analyse fonctionnelle consistant à soumettre les mêmes animaux à une épreuve comportementale d'apprentissage spatial spécifiquement dépendante d'une activité hippocampique : le labyrinthe aquatique de Morris.

D'un point de vue morphologique, il n'apparaît aucune différence significative entre les densités de neurones nouvellement générés dans le gyrus dentelé chez les animaux des deux groupes (Fig. 5A). Sur le plan comportemental, les capacités des animaux à apprendre et mémoriser la localisation d'une plate-forme immergée dans un labyrinthe aquatique s'avèrent également comparables, quel que soit le milieu d'origine des animaux (Figs 5B et 5C). Ces résultats permettent de préciser que parmi les deux structures centrales soumises à une neurogenèse permanente chez l'adulte, le bulbe olfactif et l'hippocampe, seule la première répond par une augmentation de la densité des neurones nouvellement générés suite à l'exposition à un environnement olfactif enrichi. Ceci n'exclut pas l'hippocampe en tant que support fonctionnel aux performances olfactives mnésiques observées précédemment, mais écarte toute contribution d'une neurogenèse hippocampique accrue pour rendre compte de ces mêmes facultés cognitives.

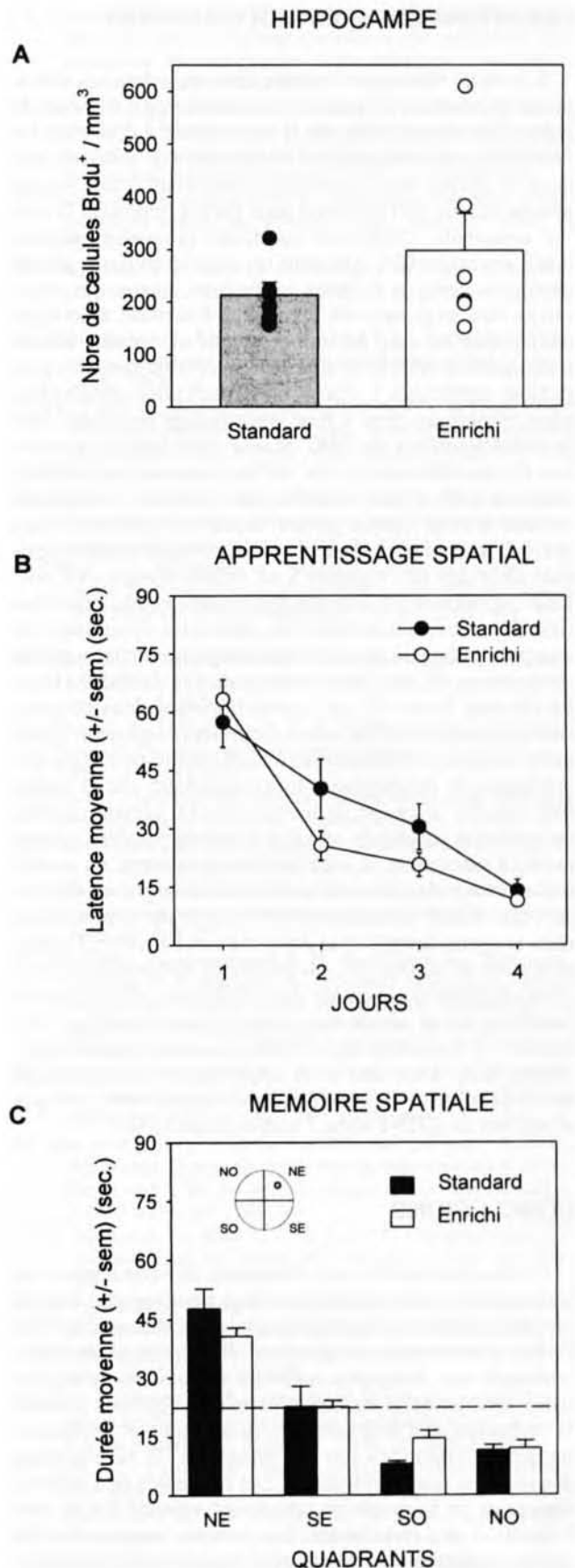


FIG. 5. – (A) Densité des cellules BrdU<sup>+</sup> dans la zone granulaire de l'hippocampe chez des souris adultes élevées dans des conditions standard et chez des souris adultes élevées dans un environnement olfactif enrichi. (B) Performance des animaux des deux groupes au cours d'un apprentissage spatial hippocampe-dépendant dans le labyrinthe aquatique de Morris. (C) Durée moyenne passée dans chaque quadrant par les animaux des deux groupes lors d'une épreuve de mémoire spatiale.

## LES INTERMÉDIAIRES MOLÉCULAIRES

L'activité électrique bulbaire constitue donc un mécanisme permettant de potentialiser la neurogenèse dans le bulbe olfactif chez l'adulte. Il reste encore à découvrir les intermédiaires moléculaires susceptibles de jouer un rôle dans la chaîne des événements conduisant à une neurogenèse accrue, et favorisant plus particulièrement la survie neuronale. Différents candidats paraissent aujourd'hui envisageables. On peut les classer en deux grands groupes : certains facteurs trophiques locaux qui pourraient être exprimés en réponse à l'activité électrique développée au sein du bulbe olfactif et certains neurotransmetteurs libérés au niveau des terminaisons des projections cérébrales. L'intérêt particulier pour certains facteurs trophiques tient à leur contribution reconnue dans le développement du SNC et leur rôle dans les processus de prolifération et de différenciation des cellules souches (42). Chez l'adulte, des facteurs trophiques comme le NGF (nerve growth factor) et le BDNF (brain derived neurotrophic factor) sont significativement exprimés chez des rats exposés à un milieu enrichi (43, 44). Leur expression est activité-dépendante et leur contribution dans les mécanismes de plasticité synaptique et d'apprentissage au niveau hippocampique est aujourd'hui démontrée (45, 46, pour revue voir 47). L'IGF-I (Insulin Growth Factor-I), un facteur impliqué dans la croissance neuritique et la survie neuronale, apparaît également comme un intermédiaire moléculaire privilégié des processus de neurogenèse hippocampique chez l'adulte (48, 49, 50). Il en est de même pour un certain nombre de neurotransmetteurs au rang desquels figurent notamment la sérotonine. L'élimination du contenu en neurotransmetteur des terminaisons sérotoninergiques dans le cerveau adulte diminue les processus de neurogenèse dans le gyrus dentelé et la ZSV (51). A l'inverse, l'administration de sérotonine, ou encore de différentes classes d'antidépresseurs incluant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline augmentent le taux de cellules BrdU positives dans l'hippocampe (52). À ce titre il est important de souligner que la sérotonine a la propriété de réguler les niveaux d'ARNm du BDNF dans l'hippocampe (53).

## CONCLUSIONS

D'abord accueillis avec beaucoup de scepticisme, les travaux décrivant l'existence d'une neurogenèse dans le cerveau adulte des mammifères ne font plus aujourd'hui l'objet d'une remise en question. Ils apportent incontestablement une dimension nouvelle au domaine de la plasticité fonctionnelle du SNC. Parmi les objectifs actuels, la recherche des fonctions physiologiques et comportementales supportées par les processus de neurogenèse demeure encore fragmentaire. Les domaines de l'apprentissage et de la mémoire retiennent aujourd'hui le plus l'attention des chercheurs. Les raisons tiennent au fait que les structures nerveuses concernées, bulbe olfactif et

hippocampe, représentent des lieux de traitement et de stockage temporaire des informations. De plus, certaines conditions (stress, vieillissement, dépression) connues pour diminuer les taux de prolifération et la survie des neurones nouvellement générés affectent parallèlement les performances mnésiques chez l'animal (54, 55, 56). À l'inverse, certaines conditions propices à l'augmentation de la neurogenèse facilitent l'apprentissage de tâches comportementales. Enfin rappelons que certaines formes d'apprentissage s'accompagnent d'une survie prolongée des neurones nouvellement générés (38). La création d'animaux transgéniques offrant la possibilité de 'disséquer' l'organisation temporelle de la prolifération neuronale devrait permettre de mieux comprendre le rôle des processus de neurogenèse chez l'adulte. Il paraît de plus indispensable de diversifier et exploiter un certain nombre de situations comportementales chez l'animal qui s'accordent avec ses spécificités éthologiques. Les domaines de la psychologie comparée et de l'éthologie peuvent ainsi offrir une source de modèles comportementaux susceptibles d'intégrer les processus de neurogenèse chez l'adulte et de rendre compte de leurs conséquences fonctionnelles dans des contextes pertinents du point de vue adaptatif des espèces étudiées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hebb D. O., *The Organization of Behaviour*. Wiley, New York, 1949.
2. Renner M. J. & Rosenzweig M. R., *Enriched and impoverished environments: effects on brain and behaviour*. Springer, 1987, New York.
3. Rosenzweig M. R., *Environmental complexity, cerebral change, and behavior*. *Am. Psychol.*, 1966, *21*, 321-332.
4. Rosenzweig M. R. & Bennett E. L., *Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior*. *Behav. Brain Res.*, 1996, *78*, 57-65.
5. Holloway R. L., *Dendritic branching: some preliminary results of training and complexity in rat visual cortex*. *Brain Res.*, 1966, *2*, 393-396.
6. Greenough W. T., In *Neural Mechanisms of Learning and Memory*, Rosenzweig M. R. & Bennett E. L. (eds), 1976, pp 255-278. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
7. Rosenzweig M. R. & Bennett E. L., *Effects of differential environments on brain weights and enzyme activities in gerbils, rats and mice*. *Dev. Psychobiol.*, 1969, *2*, 87-95.
8. Altman J., *Are new neurons formed in the brains of adult mammals?* *Science*, 1962, *135*, 1127-1128.
9. Altman J., *Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. Postnatal growth and differentiation of the mammalian brain, with implications for a morphological theory of memory*. *Anat. Rec.*, 1963, *145*, 573-591.
10. Altman J. & Gopal D. D., *Postnatal origin of microneurons in the rat brain*. *Nature*, 1965, *207*, 953-956.
11. Altman J. & Das G. D., *Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions*. *J. Comp. Neurol.*, 1966, *126*, 337-390.
12. Rakic P., *Limits of neurogenesis in primates*. *Science*, 1985, *227*, 1054-1056.

13. Paton J. A. & Nottebohm F., Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. *Science*, 1984, 222, 1046-1048.
14. Burd G. D. & Nottebohm F., Ultrastructural characterisation of synaptic terminals formed on newly generated neurons in a song control nucleus of the adult canary forebrain. *J. Comp. Neurol.*, 1985, 240, 143-152.
15. Luskin M. B., Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron*, 1993, 11, 173-189.
16. Cameron H. A., Wooley C. S., McEwen B. S. & Gould E., Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience*, 1993, 56, 337-344.
17. Gould E., Tanapat P., McEwen B. S., Flugge G. & Fuchs E., Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 3168-3171.
18. Gould E., Reeves A. J., Graziano M. S. & Gross C. G., Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, 1999, 286, 548-552.
19. Kornack D. R. & Rakic P., Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 5768-5773.
20. Eriksson P. S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A. M., Nordborg C., Peterson D. A. & Gage F. H., Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 1998, 4, 1313-1317.
21. Gage F. H., Kempermann G., Palmer T., Peterson A. & Ray J., Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J. Neurobiol.*, 1998, 36, 249-266.
22. Garcia-Verdugo J. M., Doetsch F., Wichterle H., Lim D. A. & Alvarez-Buylla A., Architecture and cell type of the adult subventricular zone: in search of the stem cells. *J. Neurobiol.*, 1998, 36, 234-248.
23. Doetsch F., Garcia-Verdugo J. M. & Alvarez-Buylla A., Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 5046-5061.
24. Doetsch F., Garcia-Verdugo J. M. & Alvarez-Buylla A., Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999a, 96, 11619-11624.
25. Doetsch F., Caillé I., Lim D. A., Garcia-Verdugo J. M. & Alvarez-Buylla A., Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 1999b, 97, 703-716.
26. Teuchert-Noodt G., Dawirs R. R. & Hildebrandt K., Adult treatment with methamphetamine transiently decreases dentate granule cell proliferation in the gerbil hippocampus. *J. Neural Transm.*, 2000, 107, 133-143.
27. Gould E., Cameron H. A., Daniels D. C., Woolley C. S. & McEwen B. S., Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *J. Neurosci.*, 1992, 12, 3642-3650.
28. Cameron H. A. & Gould E., Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 1994, 61, 203-209.
29. Cameron H. A. & McKay R. D. G., Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature Neurosci.*, 1999, 2, 894-897.
30. Cameron H. A., McEwen B. S. & Gould E., Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. *J. Neurosci.*, 1995, 15, 4687-4692.
31. Cameron H. A., Tanapat P. & Gould E., Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. *Neuroscience*, 1998, 82, 349-354.
32. Tanapat P., Hastings N. B., Reeves A. J. & Gould E., Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J. Neurosci.*, 1999, 19, 5792-5801.
33. Gould E., McEwen B. S., Tanapat P., Galea L. A. M. & Fuchs E., Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 2492-2498.
34. Cameron H. A. & McKay R. D., Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature Neurosci.*, 1999, 2, 894-897.
35. Kempermann G., Khun H. G. & Gage F. H., More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 1997, 386, 493-495.
36. Kempermann G., Khun H. G. & Gage F. H., Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J. Neurosci.*, 1998, 18, 3206-3212.
37. van Praag H., Christie B. R., Sejnowski T. J. & Gage F. H., Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 13427-13431.
38. Gould E., Beylin A., Tanapat P., Reeves A. & Shors T., Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neurosci.*, 1999, 2, 260-265.
39. Shors T. J., Miesegaes G., Beylin A., Zhao M., Rydel T. & Gould E., Neurogenesis in the adult is critically involved in the formation of trace memories. *Nature*, 2001, 410, 372-376.
40. Dusek J. A. & Eichenbaum H., The hippocampus and memory for orderly stimulus relations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 7109-7114.
41. Wood E. R., Dudchenko P. A. & Eichenbaum H., The global record of memory in hippocampal neuronal activity. *Nature*, 1999, 397, 613-616.
42. Calof A., Intrinsic and extrinsic factors regulating vertebrate neurogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1995, 5, 19-27.
43. Pham T. M., Ickes B., Albeck D., Soderstrom S., Granholm A. C. & Mohammed A. H., Changes in brain nerve growth factor levels and nerve growth factor receptors in rats exposed to environmental enrichment for one year. *Neuroscience*, 1999, 94, 279-286.
44. Falkenberg T., Mohammed A. H., Henriksson B., Persson H., Winblad B. & Lindfors N., Increased expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus is associated with improved spatial memory and enriched environment. *Neurosci Lett.*, 1992, 13, 153-156.
45. Kang H. & Schuman E. M., Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science*, 1995, 267, 1658-1662.
46. Figurov A., Pozzo-Miller L. D., Olafsson P., Wang T. & Lu B., Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*, 1996, 381, 706-709.
47. McAllister A. K., Katz L. C. & Lo D. C., Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1999, 22, 295-318.
48. Aberg M. A. I., Aberg N. D., Hedbacker H., Oscarsson J. & Eriksson P. S., Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 2896-2903.
49. Carro E., Nunez A., Busiguina S., & Torres-Aleman I., Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 2926-2933.
50. Trejo J. L., Carro E. & Torres-Aleman I., Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 1628-1634.
51. Brezun J. M. & Daszuta A. D., Depletion in serotonin decreases

- neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience*, 1999, 89, 999-1002.
52. Marlberg J. E., Eisch A. J., Nestler E. J. & Duman R. S., Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 2000, 20, 9104-9110.
53. Vaidya V., Marek G. J., Aghajanian G. K. & Duman R. S., 5HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 2785-2795.
54. Gould E. & Tanapat P., Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, 1999, 46, 1472-1479.
55. Khun H. G., Dickinson-Anson H. & Gage F. H., Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J. Neurosci.*, 1996, 16, 2027-2033.
56. Duman R. S., Marlberg J. & Thome J., Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry*, 1999, 46, 1181-1191.