

*The adult brain capable of self-repair after injury : researchers highlighted a possibility of stimulating the natural repair process of the brain. (text in French)*

## **LE CERVEAU ADULTE CAPABLE DE S'AUTO REPARER APRES DES DOMMAGES**

On pensait jusqu'à présent que lorsque le cerveau subissait des dommages vasculaires, les neurones, qui ne recevaient plus d'irrigation sanguine, mourraient et qu'ils ne seraient plus remplacés. Pourtant, une découverte suédoise donne un nouvel espoir appuyés par d'autres recherches mettant en lumière le phénomène de réparation cérébrale.

Généralement, ce genre d'accident (accident vasculaire cérébral ou AVC) laisse dans le cerveau du patient des secteurs morts dont l'activité est condamnée, créant ainsi un lot de handicaps physiques plus ou moins définitifs. En effet, les neurones meurent lorsqu'ils ne sont plus oxygénés ni nourris par le sang, lorsqu'ils sont en surcharge d'excitation ou lorsqu'ils ne sont plus du tout excités ni sollicités.

On sait aussi que le cerveau établit des circuits « by-pass » de compensation en tentant de contourner la zone atteinte et suppléer ainsi à son dysfonctionnement. Cela dit, ces « by-pass » ne sont pas aussi performants que la zone détruite et les patients atteints gardent tout de même des séquelles plus ou moins gênantes.

Pourtant, un espoir semble exister de pouvoir aider à la réparation des neurones détruits, par un traitement médical à venir, en cas de telles atteintes. En effet, il semble qu'une piste se distingue qui permettrait de stimuler une réparation cérébrale.

Des chercheurs suédois ont confirmé dans un article publié dans la revue Nature du 5/8/2002 qu'une neurogénèse réparatrice se produit après des dommages ischémiques (accident vasculaire) survenus dans un cerveau.

Bien que la différenciation cellulaire ait comme conséquence un nombre relativement petit de cellules, les méthodes pour amplifier la réponse pourraient mener à de nouvelles stratégies pour traiter l'accident vasculaire cérébral (AVC) et ses conséquences.

Le Dr. Andreas Arvidsson et ses collègues de l'Hôpital Universitaire de Lund ont induit un AVC chez des rats adultes en bouchant l'artère cérébrale moyenne pendant 2 heures, après quoi les animaux ont reçu des injections de BrdU, un marqueur de division de cellules, deux fois par jour. Après 2 semaines suivant les dommages tissulaires, l'examen histologique des sections de cerveau a montré que les cellules précurseur avaient proliféré dans la zone subventriculaire (ZSV) intacte tapissant les ventricules latéraux.

Un marqueur des neuroblastes migrants a montré qu'un pool de cellules ovales étirées migraient le long d'un gradient de la ZSV vers le striatum sévèrement endommagé, avec leur centre de progression dirigé à l'opposé de la ZSV. Les investigateurs ont ainsi observé que selon toutes évidences, 2 semaines après l'AVC, certaines des cellules précurseurs s'étaient déjà différenciées

en neurones arrivés à maturité. Chez les animaux qui ont vécu 2 semaines de plus, le nombre de neurones mûres dans le striatum avait augmenté près de cinq fois.

Les cellules migrantes ont montré la présence d'un facteur de transcription associé aux neurones épineux, d'un phénotype identique à la plupart des neurones détruits par ischémie. On n'a observé aucun marqueur de précurseur glial ou de glia mûre.

Deux semaines plus tard, hélas, approximativement 80% des nouveaux neurones étaient morts, très probablement à cause, selon les auteurs, d'un environnement défavorable par manque d'appui vasculaire, de raccords trophiques et d'une exposition aux actions nuisibles de tissus environnants sévèrement endommagés.

Le Dr. Arvidsson et ses collègues ont trouvé que seulement environ 0,2% des cellules striatales mortes ont été remplacées par de nouveaux neurones 6 semaines après les dommages. Cependant, ils pensent que dans de bonnes conditions, la réponse neurogène suivant un AVC peut être amplifiée.

C'est sûrement ce que cherchera à développer la recherche médicale et les laboratoires pharmaceutiques afin de trouver le moyen de stimuler la réponse réparatrice du cerveau.

Les personnes curieuses de données scientifiques sur le sujet pourront éventuellement trouver intérêt à lire les informations suivantes que nous avons résumées :

Les études récentes sur l'origine des populations de cellules dans les cerveaux embryonnaires de rongeurs et de poulets fournissent l'évidence d'une migration tangentielle étendue se développant dans le télencéphalon.

Sur la base de ces résultats, un nouveau concept du corticogénèse a émergé, qui propose que deux populations neuronales distinctes coopèrent à la formation du cortex. Une population se compose des neurones de migration qui proviennent radialement de la zone ventriculaire du pallium (cortex) et provoquent une augmentation de neurones pyramidaux glutamatergiques.

La deuxième population se compose des neurones de migration tangentielle qui proviennent de la zone ventriculaire du subpallium (télencéphalon subcortical) et provoquent l'augmentation de GABA produisant des neurones de circuit local. Le subpallium est également à l'origine d'autres types de cellules qui suivent la trajectoire tangentielle distincte pour émigrer aux structures telles que l'ampoule olfactive et le striatum.

Ici, nous passons en revue l'évidence qui soutient l'existence de plusieurs voies de migration tangentielles dans le télencéphalon, et nous récapitulons les résultats récents qui décrivent leur régulation.

### **Résumé :**

Dans le système nerveux central (CNS) en développement, la plupart des neurones émigrent de l'emplacement de leur dernière division mitotique, près du ventricule, vers la surface externe, où ils s'intègrent dans les circuits spécifiques.

Dans le télencéphalon, la migration radiale est identifiée comme un mécanisme primaire par lequel les neurones en développement arrêtent leur position finale dans le cortex ; mais là s'accroît l'évidence que quelques neurones émigrent tangentiellement. Le télencéphalon subpalliale semble produire des oligodendrocytes et du GABA avec les propriétés migratrices tangentielles.

D'autres itinéraires migrateurs tangentiels ont été décrits dans le télencéphalon. Par exemple, quelques cellules progénitrices, de la zone subventriculaire télencéphalique, continuent à proliférer dans le cerveau d'adulte et à émigrer ensuite dans le courant migrateur rostral (CMR) jusqu'à l'ampoule olfactive pour produire des granules et des cellules périglomérulaires. Des interneurons striés cholinergiques et producteurs de GABA émigrent également tangentiellement dans le télencéphalon.

Les études récentes indiquent que les cellules qui émigrent tangentiellement au cortex proviennent des régions multiples du télencéphalon subpalliale, y compris les éminences ganglioniques latérales et médiales (LGE et MGE), le secteur entopédunculaire antérieur (AEP) et probablement le secteur rétrobulbaire. Trois phases de migration temporelles à recouvrement partiel peuvent être distinguées.

Examinant la distribution des interneurons chez les souris manquant des facteurs de transcription, tels que le Nkx2.1, Pax6 et Gsh2 qui règlent des spécifications régionales dans le télencéphalon subpalliale, a clarifié les origines anatomiques de différents courants migrateurs. Les nombres réduits des cellules progénitrices MGE et AEP mènent à peu d'interneurons corticaux producteurs de GABA, tandis que les nombres réduits de neurones LGE progénitrices dorsaux mènent à abaisser le nombre d'interneurons de l'ampoule olfactive.

On a identifié plusieurs facteurs de transcription qui sont essentiels pour la différenciation des interneurons de migration tangentielle, y compris Dlx1, Dlx2 et Mash1. L'analyse de la distribution des interneurons chez les souris manquant de ces facteurs a indiqué qu'ils sont les régulateurs essentiels de la synchronisation de la production et de la différenciation d'interneurone.

Au moins trois types différents de facteurs règlent la migration tangentielle : les facteurs motogéniques qui stimulent le mouvement des cellules, les facteurs qui constituent le substrat extracellulaire pour leur migration, et les facteurs qui guident différents courants migrateurs vers leurs cibles par des voies appropriées.

Les neuroblastes de migration dans le CMR d'adulte se déplacent en chaînes étroitement associées, indiquant que ce type de migration est réglé par des sélections qui agissent par des contacts de cellule à cellule. La migration tangentielle dans le télencéphalon, et peut-être dans d'autres régions du CNS, pourrait être un mécanisme choisi par l'évolution pour augmenter la complexité cellulaire des circuits spécifiques comme ceux du cortex cérébral.

Source : Nature Med 2002. <http://medicine.nature.com>

© Pascal Labouret – 2002