



Faire de nouveaux neurones, même à un âge avancé

Une analyse post-mortem de cerveaux de personnes âgées révèle la présence de neurones nouvellement formés au niveau de l'hippocampe, le siège de la mémoire. Ces nouveaux neurones sont cependant absents chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, ce qui suggère qu'un déficit de neurogenèse, la formation des neurones, pourrait contribuer au développement de cette maladie.

NEUROGENÈSE À L'ÂGE ADULTE

Les études réalisées chez des modèles animaux indiquent que de nouveaux neurones sont continuellement générés au niveau de l'hippocampe, en particulier dans la région du gyrus denté, et que cette neurogenèse jouerait un rôle capital dans les fonctions d'apprentissage et de mémoire. Chez les humains, l'existence de ce processus de neurogenèse demeure controversée: certaines études ont rapporté que des centaines de nouveaux neurones sont ajoutés chaque jour dans le gyrus denté (1), tandis que d'autres études concluent plutôt que la formation des neurones décline abruptement dès la première année de vie et

devient négligeable par la suite (2). Les facteurs responsables de ces résultats contradictoires demeurent mal compris, mais certains experts pensent qu'ils pourraient être causés par des différences dans la qualité des échantillons de cerveaux humains utilisés pour les analyses.

DÉTECTION DE NOUVEAUX NEURONES

Pour résoudre ce problème, une équipe de chercheurs espagnols a développé une approche rigoureuse qui minimise les délais entre le décès des donneurs et le prélèvement des échantillons, et réduit ainsi au minimum les dommages causés aux tissus prélevés lors de leur préparation pour l'analyse.

Les chercheurs ont utilisé cette procédure pour examiner dans un premier temps les échantillons de cerveaux de 13 donneurs âgés de 43 à 87 ans et qui étaient décédés de maladies autres que les démences (cancer et maladies cardiovasculaires, par exemple). En utilisant comme marqueur une protéine connue pour être exprimée seulement dans les neurones nouvellement formés (la doublecortine), ils ont pu visualiser la présence de plusieurs milliers de nouveaux neurones au niveau du gyrus denté des cerveaux examinés (3). Il semble donc que la

neurogenèse représente un processus très dynamique, toujours actif dans la neuvième décennie de vie.

NEUROGENÈSE DÉFICIENTE

Puisque l'hippocampe est l'une des régions du cerveau qui est la plus gravement affectée par la maladie d'Alzheimer, les chercheurs ont voulu par la suite déterminer si cette maladie était associée à une altération du processus de neurogenèse. Ce qui semble effectivement être le cas: en utilisant des échantillons prélevés chez des personnes âgées de 52 à 97 ans qui sont décédées à différents stades de cette maladie, ils ont observé une baisse marquée de nouveaux neurones au niveau du gyrus denté. Cette diminution est observée dès les premiers stades de la maladie, avant même l'apparition des plaques séniles, ce qui suggère qu'un défaut de neurogenèse pourrait expliquer la phase prodromique de la maladie d'Alzheimer (symptômes avant-coureurs bénins comme de légères pertes de mémoire) qui survient parfois plusieurs années avant le diagnostic clinique.

Dans l'ensemble, ces observations suggèrent que la formation de nouveaux neurones au niveau de l'hippocampe représente un processus qui demeure actif tout

au long de notre vie. La réduction marquée de cette neurogenèse chez les personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer, même à un stade précoce, suggère donc que l'identification de facteurs pouvant influencer positivement la formation de nouveaux neurones représente une nouvelle stratégie pour prévenir, ou à tout le moins ralentir, la progression de cette maladie qui demeure incurable. En ce sens, il faut noter que les personnes qui sont physiquement actives montrent un volume de l'hippocampe supérieur à celui des personnes sédentaires, ont une meilleure mémoire et sont moins à risque de développer la maladie d'Alzheimer (4).

(1) Spalding KL et coll. *Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans*. Cell 2013; 153: 1219-1227.

(2) Sorrells SF et coll. *Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults*. Nature 2018; 555: 377-381.

(3) Moreno-Jiménez EP et coll. *Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease*. Nature Med. 2019; 25: 554-560.

(4) Erickson KI et coll. *Exercise training increases size of hippocampus and improves memory*. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2011; 108: 3017-22.

**Richard
Béliveau**

Docteur en biochimie
Collaboration spéciale

