

LA NEUROGENÈSE ADULTE OU L'HISTOIRE D'UN DOGME QUI S'ÉCROULE

D. PIROTTE (1), B. REGISTER (1, 2)

RÉSUMÉ : L'histoire des sciences est rythmée à la fois par des découvertes majeures et par des remises en cause de théories précédemment établies et acceptées par tous. Un des exemples récents illustrant une telle remise en cause concerne la démonstration de la persistance d'une neurogenèse cérébrale à l'âge adulte. Celle-ci cependant est limitée, à la fois dans l'espace (elle ne concerne en effet que la zone sous-ventriculaire et le gyrus dentatus de l'hippocampe) et le type de neurones formés (des interneurones, principalement GABAergiques destinés respectivement au bulbe olfactif et à la région CA1 de l'hippocampe). De plus, cette neurogenèse ne semble pas, ou très peu, être recrutée après une lésion cérébrale, ce qui explique que la récupération fonctionnelle éventuellement observée reste principalement le fait de la plasticité cérébrale. On peut donc légitimement se poser la question de la nature du rôle physiologique de cette neurogenèse adulte ainsi que de son éventuelle participation à l'étiopathogénie de diverses affections neurologiques, comme les maladies neurodégénératives ou l'épilepsie, mais aussi dans la survenue de maladies psychiatriques comme la dépression.

MOTS-CLÉS : Neurogenèse adulte - Cellule souche nerveuse - Maladies neurologiques

ADULT NEUROGENESIS OR THE FALLING OF A DOGMA
SUMMARY : The history of sciences is characterized by major discoveries, but also by challenges of theories or dogma previously established and accepted by everybody. One of the recent examples illustrating such a questioning relates to the demonstration of the persistence of a cerebral neurogenesis in the adult brain, including in human. This adult neurogenesis is however limited, both in space (it concerns only the subventricular zone and the gyrus dentatus in the hippocampus) and the type of newly-formed neurons (interneurones which most of them are GABAergic and present respectively in the olfactory bulb and CA1 area of the hippocampus). Moreover, this neurogenesis does not seem to be recruited after a brain lesion, a situation which explains why functional recovery when it is observed remains a consequence of brain plasticity. We thus legitimately address the question about the physiological role of this adult brain neurogenesis as well as a possible implication in the aetiology of various neurological disorders, like the neurodegenerative diseases or epilepsy, but also in psychiatric diseases like depression.

KEYWORDS : Adult neurogenesis - Neural stem cell - Neurological diseases

INTRODUCTION

Le père de la neurobiologie, l'espagnol Santiago Ramon Y Cajal (1853-1934), a obtenu le prix Nobel de Médecine en 1906 avec l'italien Camillo Golgi en raffinant la technique d'imprégnation argentique de ce dernier. En utilisant cette technique pour étudier l'histologie fine du système nerveux, il a confirmé la théorie neuronale et infirmé la théorie réticulaire. Cette dernière soutenait en effet que les prolongements nerveux étaient directement interconnectés entre eux, s'abouchant l'un à l'autre à «plein canal», un peu à la mode du système vasculaire. La théorie neuronale que tout un chacun connaît à l'heure actuelle, soutenait au contraire la nature cellulaire des neurones et l'existence de points de connections discontinus entre ces derniers, c'est-à-dire les synapses. C'est dire l'importance des travaux de Cajal et l'influence que ceux-ci ont eu sur la façon d'envisager le fonctionnement du système nerveux tout au long du XX^{ème} siècle. On ne s'étonne plus dès lors, qu'à la suite des travaux du prix Nobel espagnol qui avait écrit que la formation de neurones ou neurogenèse n'était possible qu'au cours du développement embryonnaire et n'était jamais observée à l'âge

adulte (du moins chez les mammifères et donc chez l'homme), on n'ait pas considéré qu'une neurogenèse adulte puisse être possible.

On doit les premières «attaques contre le dogme» à Joseph Altman qui publia au cours des années soixante plusieurs observations qui suggéraient qu'une neurogenèse existait bien à l'âge adulte. A l'époque cependant, l'influence des écrits de Cajal restait à ce point importante que tous les collègues de Altman pensaient que ses observations étaient artificielles, bien qu'aucun d'eux ne puisse mettre en évidence soit un défaut dans son approche méthodologique, soit pire encore, une quelconque fraude scientifique. Dans ces conditions, les découvertes de Altman furent ignorées, voire raillées.

Dans le courant de la dernière décennie du XX^{ème} siècle, plusieurs auteurs ont redémonté de manière plus précise les observations de Altman (entre-temps, les moyens techniques mis à disposition des scientifiques avaient énormément progressé). Bien plus, la neurogenèse à l'âge adulte a été confirmée comme étant présente dans l'espèce humaine en 1998 (1). Dans cet article de revue, nous proposons de faire le point sur l'état actuel des connaissances de la neurogenèse se déroulant dans le cerveau adulte ainsi que de ses rôles physiologiques et de ses liens éventuels avec certaines pathologies neurologiques. Cependant, pour bien comprendre la neurogenèse se déroulant à l'âge adulte, il

(1) Centre de Recherche en Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, Unité de Neurobiologie du Développement. Université de Liège.

(2) Service de Neurologie, CHU Sart Tilman.

convient d'envisager certains de ses aspects à l'âge embryonnaire.

DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

La production de cellules nerveuses (neurones et cellules gliales) au cours de la vie fœtale constitue une étape primordiale de l'ontogenèse du système nerveux central. La neurogenèse englobe divers processus comme la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire.

Dès les premiers jours après la fécondation, les cellules du bouton embryonnaire (inner cell mass) prolifèrent pour constituer le «disque embryonnaire», formé de trois couches cellulaires distinctes mises en place lors de la gastrulation (qui se déroule entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour post-fécondation dans l'espèce humaine) : 1) l'ectoderme primitif à l'origine de la peau (ectoderme de surface) et du système nerveux (neurectoderme), 2) le mésoderme et 3) l'endoderme. Chez l'homme, la partie axiale de l'ectoderme primitif s'épaissit en une plaque neurale au 16^{ème} jour du développement embryonnaire. Celle-ci se déprime sagittalement au dessus de la notochorde (elle-même individualisée au sein du mésoderme) pour former la gouttière neurale. Finalement, la fermeture dorsale des deux lèvres de la gouttière neurale provoque l'apparition du tube neural vers la fin de la 3^{ème} semaine de vie embryonnaire. De cette façon, le neurectoderme devient isolé de l'ectoderme de surface. Au moment de la fermeture du tube neural, on observe par ailleurs une migration latérale abondante de cellules du toit du tube neural pour former les crêtes neurales. Elles se différencient, entre autres, en de nombreux éléments constitutifs du système nerveux périphérique.

Au niveau du tube neural, les cellules souches nerveuses à l'origine des neurones, des cellules gliales et de l'épendyme se disposent en un neuroépithélium pseudostratifié périventriculaire. Les cellules se divisent activement au sein de cette zone entre la 4^{ème} et la 20^{ème} semaine de vie embryonnaire, surtout à l'extrémité rostrale du tube (2). Ces divisions se déroulent dans la couche germinative la plus profonde du tube neural appelée zone ventriculaire (VZ) et sont soit symétriques, donnant ainsi naissance à deux autres cellules souches nerveuses, soit asymétriques. Dans ce cas, une des cellules reste souche tandis que l'autre devient un progéniteur, souvent neuronal, encore capable d'effectuer quelques cycles cellulaires, mais irrémédiablement destiné à se différencier (3). Par ailleurs, les progéniteurs à destinée neuronale entament une migration le long de la glie radiaire en

dehors de la couche germinative, pour former progressivement les différentes couches du néocortex. Rappelons que les cellules gliales radiales s'individualisent tôt dans le neuroépithélium et sont caractérisées par un corps cellulaire qui demeure proche du canal interne (qui va donner naissance aux cavités liquidiennes internes du système nerveux) et par un prolongement qui gagne la surface externe du tube neural. Les neurones migrent radiairement le long de ce guide jusqu'à la surface du tube neural. Seuls, les neurones parvenant à établir des connexions synaptiques appropriées survivent, les autres disparaissent par apoptose ou suicide cellulaire. A partir de la 19^{ème} semaine chez l'homme, peu après la diminution de production des neuroblastes, les premières cellules gliales apparaissent dans la zone sous-ventriculaire (ZSV), donnant ainsi naissance principalement aux astrocytes et aux progéniteurs oligodendrogliaux. Le nombre d'oligodendrocytes produits au cours de la période embryonnaire reste très faible et ces cellules s'observent principalement dans la future moelle épinière. Rappelons que la majorité des oligodendrocytes apparaît à la période post-natale. Notons enfin qu'à la fin de période «neuroblastique» et au cours de la période «glioblastique», les cellules souches nerveuses se confondent avec les cellules gliales radiales. Lorsque la production de glioblastes cesse, peu après la naissance, la majorité des cellules neuroépithéliales persistantes deviennent indissociables des cellules épendymaires, bordant la lumière ventriculaire et du canal vertébral. C'est de cette manière que persistent les cellules souches nerveuses après le développement. Par ailleurs, elles deviennent également beaucoup moins actives sur le plan mitotique (4-5).

LES CELLULES SOUCHES NERVEUSES

Les cellules souches nerveuses sont caractérisées par : 1) une activité d'auto-renouvellement (capacité d'une cellule souche à générer au moins une cellule-fille qui présentera les mêmes caractéristiques morphologiques, biochimiques et fonctionnelles que la cellule-mère et ce, par division symétrique ou asymétrique) et 2) leur multipotence ou dans ce cas précis, leur aptitude à produire les trois types cellulaires majeurs du système nerveux (c'est-à-dire neurones, astrocytes et oligodendrocytes) (6-7).

Au cours de la neurogenèse, les cellules souches nerveuses issues du tube neural se divisent d'abord symétriquement durant la première phase d'expansion. Elles se divisent ensuite de façon asymétrique en une cellule souche et une

cellule progénitrice qui a une capacité limitée de prolifération. Ces progéniteurs sont en outre «restreints», c'est-à-dire que leur différenciation est déjà orientée vers un type cellulaire précis et la différenciation se déroulera en un seul type cellulaire, après un nombre déterminé de cycles cellulaires.

Le niveau de prolifération et la différenciation des cellules souches sont en partie modulés par divers facteurs de croissance. Les facteurs de croissance sont des protéines généralement de faible poids moléculaire qui régulent la croissance et les fonctions des cellules. Les facteurs de croissance se fixent sur des récepteurs spécifiques. La stimulation de la cellule par ces facteurs de croissance se traduit par une activation de signaux transmembranaires, puis par une cascade de signaux secondaires cytoplasmiques aboutissant à une modification spécifique de la transcription de différents gènes. Ces facteurs de croissance influencent les cellules souches nerveuses jusqu'au stade adulte, mais les réponses des cellules souches nerveuses à ces divers facteurs de croissance varient en fonction de leur âge et de leur localisation.

LA NEUROGENÈSE ADULTE

Comme nous l'avons rappelé en préambule, on a longtemps cru que les neurones étaient produits exclusivement lors de la période embryonnaire chez les mammifères. Selon les conclusions de Cajal, aucun nouveau neurone ne pouvait être conçu à l'âge adulte et en conséquence, toute perte neuronale survenant à cet âge était irréversible. On sait maintenant de manière certaine que le cerveau de mammifères adultes peut générer de nouvelles cellules. Après les premières observations de Joseph Altman datant des années soixante, c'est en 1994 que la démonstration formelle de l'existence d'une neurogenèse adulte à partir de cellules souches nerveuses persistantes est rapportée indépendamment par deux groupes de recherches (8-9). Cette neurogenèse adulte se déroule dans deux régions du cerveau, le gyrus dentatus de l'hippocampe (DG), permettant une production limitée de nouveaux neurones (10) et la zone sous-ventriculaire du télencéphale (ZSV), c'est-à-dire la paroi latérale des ventricules latéraux (Fig. 1).

En 1998, Erikson et al. ont décrit le cas d'un patient âgé de 72 ans et qui présentait une tumeur abdominale. En vue de la réalisation d'une scintigraphie, ce patient avait reçu une injection d'un traceur fluorescent incorporé par les cellules en prolifération. Il est malheureusement décédé d'un infarctus du myocarde dans les heures qui ont suivi cette injection et le pathologiste, Erikson et al. ont eu la présence d'esprit de rechercher les cellules

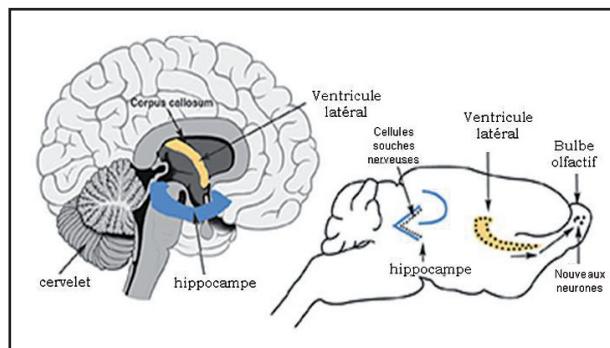


Figure 1. Schéma représentant les zones neurogéniques du cerveau adulte de l'homme à gauche et du rongeur à droite; l'hippocampe (en bleu) et la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux (en jaune) (11).

cérébrales qui auraient incorporé le traceur fluorescent. Au niveau du gyrus dentatus de ce patient âgé de 72 ans, ils ont retrouvé certaines cellules qui avaient incorporé le traceur, ce qui signifiait qu'elles venaient d'effectuer une mitose. De plus, certaines de ces cellules, ayant réalisé une mitose dans les heures qui précédèrent, étaient également reconnues par des anticorps dirigés contre des marqueurs neuronaux spécifiques. Erikson et coll. venaient donc de démontrer pour la première fois l'existence d'une neurogenèse adulte dans l'espèce humaine. D'autres travaux ont établi par la suite que ces cellules souches produisaient de nouveaux neurones, capables de propager un potentiel d'action, de former des synapses fonctionnelles et de s'intégrer dans une voie neuronale pré-existante (12). Ainsi, les néo-neurones formés dans le gyrus dentatus restent dans l'hippocampe et plus principalement au voisinage de la région CA1, tandis que les néo-neurones formés dans la ZSV migrent rostrolement jusque dans le bulbe olfactif et, plus particulièrement, dans la zone gomérulée de celui-ci. Jusqu'à présent, la plupart des études menées sur la neurogenèse adulte se sont principalement axées sur trois aspects : la prolifération des cellules progénitrices, la survie de ces progéniteurs et, enfin, la différenciation neuronale de celles-ci.

PROLIFÉRATION

La technique la plus souvent employée pour détecter la production de nouvelles cellules dans le cerveau adulte est l'incorporation d'un analogue de la thymidine, le bromodéoxyuridine (BrdU). Une fois injectée dans le péritoine des animaux, cette molécule est incorporée dans le brin d'ADN néo-synthétisé en prélude à la mitose, permettant ainsi de détecter et de localiser des cellules nouvellement formées. L'utilisation du BrdU combinée à l'utilisation de marqueurs spécifiquement neuronaux permet donc de déterminer si ces nouvelles cellules pro-

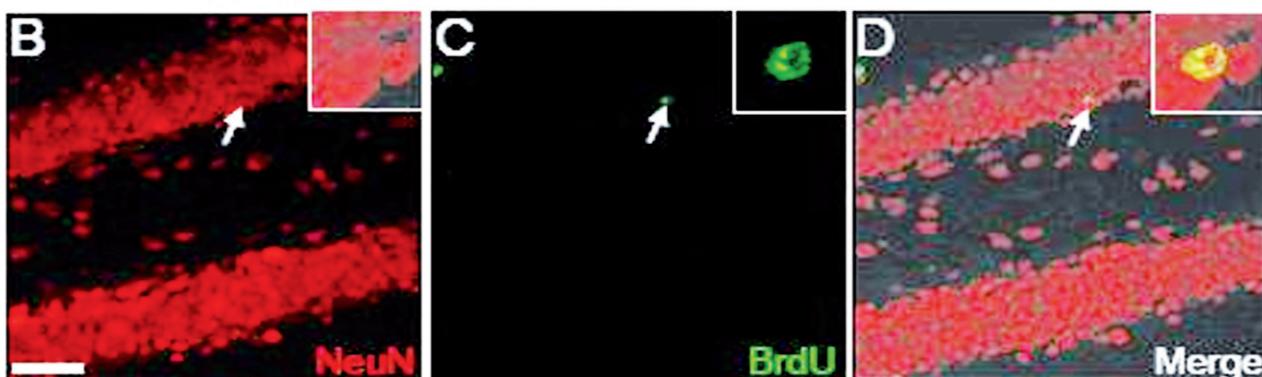


Figure 2. Marquage immunohistofluorescent d'une cellule néo-formée BrdU positive (en vert) dans le gyrus dentatus adulte; les neurones sont identifiés grâce au marqueur de neurones post-mitotiques (en rouge). La co-localisation entre les marques BrdU et NeuN démontre que cette cellule néo-formée est un neurone (13).

duites dans le cerveau adulte sont effectivement des neurones (Fig. 2).

SURVIE

Il existe un équilibre entre la production des néo-neurones et la mort de ceux-ci. Il semblerait que la survie des neurones nouvellement formés dans le système nerveux adulte soit dépendante de leur intégration dans le réseau neuronal existant. Dès lors, un neurone qui ne se serait pas intégré deviendrait «inutile» et serait éliminé. Ainsi, des travaux menés sur le bulbe olfactif suggèrent que l'activité synaptique régule la survie des nouveaux neurones (14). Ce phénomène suscite diverses questions, notamment : comment l'intégration de nouveaux neurones dans un réseau mature s'opère-t-elle sans altérer la stabilité et la fonctionnalité des circuits préexistants ? L'hypothèse la plus communément admise est que les processus mis en place lors de l'embryogenèse seraient conservés chez l'adulte.

DIFFÉRENCIATION

Les neurones générés chez l'adulte sont des neurones de petites taille (microneurones), de type interneurones qui sont de type GABAergique, donc inhibiteurs, ceci tant au niveau de l'hippocampe que du bulbe olfactif (15). Par ailleurs, les connections synaptiques réalisées restent relativement locales. Ainsi, on n'a jamais observé une neurogenèse adulte aboutissant à l'apparition de macroneurones, par exemple une cellule de type pyramidal formant la couche V du néocortex et dont l'axone peut atteindre des cibles relativement distantes.

RÉGULATION

Pour comprendre le rôle physiologique éventuel de cette neurogenèse adulte, on a recherché différentes conditions permettant éventuellement de la moduler, c'est-à-dire de la stimuler ou au

contraire de l'inhiber. C'est ainsi que l'on s'est aperçu que différents paramètres environnementaux étaient capables d'influencer la neurogenèse adulte. Précisons d'emblée que toutes les données que nous allons décrire ont été obtenues chez le rongeur.

STRESS

Plusieurs études ont démontré les effets négatifs du stress sur la neurogenèse adulte. Ainsi, le stress, qu'il soit physique ou psychosocial, provoque une diminution de la prolifération des cellules dans l'hippocampe et une baisse de la neurogenèse à ce niveau (16). Par ailleurs, le traitement par différentes catégories d'antidépresseurs, notamment les quadriacycliques inhibant la recapture de la sérotonine, augmente la prolifération cellulaire et la neurogenèse pendant la durée d'un traitement chronique, alors qu'un traitement de courte durée est sans effet sur la neurogenèse. Lorsqu'on administre des antidépresseurs à des animaux, il s'écoule deux à trois semaines avant que le taux de neurogenèse n'augmente, puis de nouveau deux semaines avant que les nouveaux neurones ne deviennent fonctionnels. Ce découpage temporel est sensiblement identique à celui requis pour observer un effet thérapeutique sur la dépression. Cependant, jusqu'à présent on n'a pu mettre formellement en relation l'effet positif des quadriacycliques sur la neurogenèse et l'inhibition de recapture de sérotonine. Ceci suggère donc que l'effet de ces médicaments pourrait être lié à une autre action que leur action sur la synapse sérotoninergique (17). Il est donc tentant actuellement d'élaborer diverses hypothèses sur le rôle éventuel de la neurogenèse adulte dans le mécanisme physiopathologique de la dépression. Précisons toutefois que les effets négatifs du stress sur la neurogenèse n'ont pas été vérifiés dans tous les modèles de stress applicables au rongeur.

ACTIVITÉ

La course à pied augmente considérablement la prolifération cellulaire dans le cerveau adulte (18). Cet effet positif de la course à pied est cependant plus marqué chez l'adulte jeune que chez l'adulte plus âgé. Notons par ailleurs qu'une étude épidémiologique récente a décrit un effet protecteur de l'activité physique régulière sur la survenue d'une dépression (19). De même, la neurogenèse est stimulée chez les rongeurs placés dans un environnement enrichi, c'est-à-dire une cage contenant des jouets et divers objets suscitant sa curiosité et une certaine activité exploratoire de l'animal (20).

AGE

L'âge est certainement le facteur qui influence le plus négativement la neurogenèse adulte. En effet, on observe une diminution de l'ordre de 80% de la prolifération chez les individus âgés (1). Cette diminution pourrait s'expliquer par la perte, au cours du temps, des cellules progénitrices (21-22).

RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE LA NEUROGENÈSE ADULTE

Les rôles physiologiques de la neurogenèse chez l'adulte ne sont encore qu'à l'état de spéculations basées uniquement sur des observations réalisées chez l'animal. On sait que la neurogenèse dans le bulbe olfactif augmente de manière considérable chez la mère au début de la gestation. Elle se maintient aussi à un niveau plus élevé sur la fin de la gestation et tout au long de l'allaitement (23). On a pu démontrer le rôle positif de la prolactine à ce niveau et on pense que cette modification du nombre de neurones dans le bulbe olfactif maternel joue un rôle dans la reconnaissance des petits après leur naissance. Il n'est pas interdit non plus de penser que cette neurogenèse pourrait aussi être impliquée dans certains mécanismes dépendant de phéromones propres à cet état et non encore élucidés. De la même façon qu'un environnement enrichi dans la cage stimule la neurogenèse dans l'hippocampe, un environnement enrichi en odeurs augmente la neurogenèse mesurée dans le bulbe olfactif (24) et à l'inverse, les animaux ayant une neurogenèse plus élevée dans le bulbe olfactif gardent une meilleure mémoire olfactive que les autres (25). N'oublions cependant pas que toutes ces données se fondent sur des analyses réalisées chez des rongeurs de laboratoire et ne sont peut-être pas totalement applicables telles quelles à l'espèce humaine.

En ce qui concerne la neurogenèse observée dans le gyrus dentatus, il semble exister un lien étroit entre son niveau et l'apprentissage spatial. Ce dernier favorise en effet la survie des néo-neurones en stimulant leur intégration dans un circuit synaptique existant (26-27). Cependant, il semble également que l'apprentissage spatial stimule la formation de néo-neurones et la prolifération des cellules souches du gyrus dentatus (28).

LIENS AVEC LES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES

Outre les observations déjà évoquées et qui semblent lier la neurogenèse adulte à la maladie dépressive, plusieurs études anatomo-pathologiques ont été réalisées dans le cas de diverses maladies neurodégénératives. Ainsi, on a décrit une diminution de prolifération dans la ZSV et dans le gyrus dentatus des patients souffrant d'une maladie de Parkinson (29). De manière contrastée, on observe une stimulation de la neurogenèse dans le cas de maladie de Huntington (30) et dans l'hippocampe dans le cas de la maladie d'Alzheimer (31). Une autre affection neurologique éventuellement susceptible de voir certains aspects de son étiopathogénie modifiés par la découverte de l'existence d'une neurogenèse adulte est évidemment l'épilepsie, notamment celle dont les foyers se situent au niveau des lobes temporaux (la migration des neuroblastes venant de la ZSV se fait le long de la face médiane de ce lobe). De manière paradoxale cependant, les différentes études réalisées pour répondre à cette question ne permettent toujours pas actuellement d'affirmer un rôle de cette neurogenèse dans l'apparition de foyers comitiaux (32). Enfin, se pose également la question d'un éventuel rôle de ces zones neurogéniques dans le déclenchement ou la pathogénie des gliomes de différents grades histologiques. Cet aspect fait cependant l'objet d'une revue connexe (33).

CONCLUSION

La découverte d'une neurogenèse adulte constitue l'une des découvertes les plus provocantes de ces dernières années. Malgré une quantité considérable de travaux parus sur ce sujet au cours des quinze dernières années, la fonction des néo-neurones formés à partir de ces cellules souches présentes chez l'adulte n'est pas encore connue. De plus, en cas de lésion ou de pathologie, aucune augmentation de la neurogenèse n'est observée ne serait-ce que transitoirement. Seuls les astrocytes prolifèrent en réaction à la lésion et envahissent la région lésée. On sait

cependant que chez l'animal, si une lésion est suivie par injection intraventriculaire d'un facteur de croissance, on observera en réponse une neurogenèse accrue. Le rôle de la lésion est ici souligné par le fait que l'injection identique de ce même facteur de croissance sans lésion préalable ne sera pas suivie d'une augmentation de la neurogenèse. Ces résultats indiquent donc qu'il n'est pas interdit de pouvoir un jour espérer pouvoir manipuler pharmacologiquement cette neurogenèse dans le but de favoriser une éventuelle récupération fonctionnelle des patients cérébro-lésés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al.—Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 1998, **4**, 1313-1317.
2. Haubensak W, Attardo A, Denk Wn, et al.— Neurons arise in the basal neuroepithelium of the early mammalian telencephalon: a major site of neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**, 3196-3201.
3. Gotz M, Huttner WB.—The cell biology of neurogenesis. *Nat rev Mol Cell Biol*, 2005, **6**, 777-788.
4. Chanas-Sacre G, Rogister B, Moonen G, Leprince P.— Radial glia phenotype: origin, regulation and transdifferentiation. *J Neurosci Res*, 2000, **61**, 357-363.
5. Merkle FT, Varela-Buylla A.— Neural stem cells in mammalian development. *Curr Opin Cell Biol*, 2006, **18**, 704-709.
6. Kilpatrick TJ, Bartlett PF.— Cloning and growth of multipotential neural precursors : requirements for proliferation and differentiation. *Neuron*, 1993 **10**, 255-265.
7. Palmer TD, Takahashi J, Gage FH.— FGF-2 responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. *Mol Cell Neurosci*, 1995, **6**, 389-404.
8. Lois C, Alvarez-Buylla A.— Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, **90**, 2074-2079.
9. Morshead CM, Reynolds BA, Craig CG, et al.— Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: a relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. *Neuron*, 1994, **13**, 1071-1082.
10. Kaplan MS, Bell DH.— Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 11-month-old rodent hippocampus. *J Neurosci*, 1984, **4**, 1429-1441.
11. Fulton C, Kim N.— Alcohol, Neural Stem Cells, and Adult Neurogenesis. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), 2004. pubs.niaaa.nih.gov/.../arh27-2/197-204.htm
12. Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, et al.— Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 2002, **28**, 1030-1034.
13. Vandenbergbosch R, Borgs L, Beukelaers P, et al.— CDK2 is dispensable for adult hippocampal neurogenesis. *Cell Cycle*, 2007, **6**, 3065-3069.
14. Gheusi G, Rochefort C.— Neurogenesis in the adult brain: functional consequences. *J Soc Bio*, 2002, **196**, 67-76.
15. Tozuka Y, Fuduka S, Namba T, et al.— GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitors cells. *Neuron*, 2005, **47**, 803-815.
16. Brezun JM, Daszuta A.— Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience*, 1999, **89**, 999-1002.
17. Chen SK, Kao CL, Chang YL et al.— Antidepressant administration modulates neural stem cell survival and serotoninergic differentiation through bcl-2 . *Curr Neuropsc Res*, 2007, **4**, 19-29.
18. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ et al.— Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, **96**, 13427-12431.
19. Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE et al.— Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol*, 2002, **156**, 328-341.
20. Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E.— Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiol Aging*, 2005, **27**, 1505-1513.
21. Olariu A, Cleaver KM, Cameron HA.— Decreased neurogenesis in aged rats results from loss of granule cell precursors without lengthening of the cell cycle. *J Comp Neurol*, 2007, **501**, 659-667.
22. Cameron HA, McKay RD.— Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat Neurosci*, 1999, **2**, 894-897.
23. Shingo T, Gregg C, Enwere E.— Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science*, 2003, **299**, 117-120.
24. Rosenzweig MR, Bennett EL.— Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res*, 1996, **78**, 57-65.
25. Rochefort C, Gheusi G, Vincent JD, Lledo PM.— Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *Neurosci*, 2002, **22**, 2679-2689.
26. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B.— Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci*, 2004, **27**, 447-452.
27. Piatti VC, Espósito MS, Schinder AF.— The timing of neuronal development in adult hippocampal neurogenesis. *Neuroscientist*, 2006, **12**, 463-468.
28. Döbrössy MD, Drapeau E, Auressou C, et al.— Differential effects of learning on neurogenesis: learning increases or decreases the number of newly born cells depending on their birth date. *Mol Psychiatry*, 2003, **8**, 974-982.
29. Höglinder GU, Rizk P, Muriel MP, et al.— Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci*, 2004, **7**, 726-735.
30. Curtis MA, Penney EB, Pearson AG, et al.— Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**, 9023-9027.
31. Jin K, Galvan V, Xie L, et al.— Enhanced neurogenesis in Alzheimer's disease transgenic (PDGF-APPSSw,Ind) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**, 13363-13367.
32. Scharfman HE.— The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2007, **7**, 348-354.
33. Kroonen J, Nguyen-Khac K, Deprez M, et al.— Les glioblastomes : un exemple de recherche translationnelle? *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 251-256.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. B. Rogister, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.