

L'administration retardée de lithium permet d'accroître la neurogenèse dans les cerveaux irradiés lors du développement

Gabriel Lévy

Paris

Introduction : Les tumeurs du système nerveux central sont les deuxièmes tumeurs les plus fréquentes chez l'enfant. Les traitements modernes augmentent considérablement le nombre de guérisons, ce qui conduit à de nouveaux enjeux pour diminuer la morbidité liée au traitement.

La radiothérapie sur un cerveau jeune provoque des altérations cognitives invalidantes. Différents mécanismes sont impliqués, mais la diminution de la neurogenèse semble celui le plus touché. Le lithium, un thymorégulateur connu depuis longtemps, présente des effets neuroprotecteur et neurogène dans des modèles murins d'irradiations cérébrales. Les mécanismes d'action du lithium semblent multiples, dépendant des sous-types de cellules ou des moments. Il semble augmenter particulièrement la prolifération des cellules souches/progénitrices neuronales (CSPN) dans les régions neurogènes du cerveau comme l'hippocampe. Il n'y a cependant aucune étude concernant l'administration retardée de lithium longtemps après l'irradiation d'un cerveau jeune.

Matériel et méthodes : Dans cette étude nous évaluons la neurogenèse *in vivo* chez des souris femelles C57BL/6 dont le cerveau est irradié au jour post-natal (JPN) 21 par une dose de 4 Gy et randomisées pour recevoir une alimentation à base de 0,24 % de Li_2CO_3 entre les JPN 49 à 77. La neurogenèse dans l'hippocampe est étudiée aux JPN 77, 91 et 105.

Résultats : L'irradiation diminue drastiquement la neurogenèse presque à tout moment après l'arrêt du lithium. L'évaluation de l'incorporation de la bromodésoxyuridine (BrdU) qui divise les CSPN prouve que sous lithium, la prolifération des CSPN augmente de façon significative de 86 % au JPN 77. De façon intéressante, l'arrêt du lithium au JPN 77 est cependant bénéfique pour permettre la différenciation de cellules naissantes, comme le montrent l'immunomarquage au Doublecortin (DCX) et le co-marquage au BrdU-DCX couplés à l'analyse morphologique au JPN 91. De plus, au JPN 105, nous trouvons une augmentation de la survie neuronale mais pas d'augmentation du phénotype immature, prouvant l'effet transitoire du lithium sur la neurogenèse.

Conclusion : Dans l'ensemble, nos résultats sont extrêmement pertinents pour de futures applications et recherches cliniques.