

> partie des expériences que nous avons mises au point sur des souris jeunes. Les résultats nous ont surpris. Les chercheurs savent que les hypothèses ne sont que des outils, et nous ne nous attendions pas à ce que les nôtres soient forcément exactes. Mais cette fois, nos intuitions se sont révélées justes.

Je me rappelle encore le moment où Denise Cai a fait irruption dans mon bureau, tout essoufflée, pour me dire que nos souris âgées, bien que se rappelant chaque cage, avaient des difficultés à associer leurs souvenirs de l'une et de l'autre, et ce même lorsqu'elles les avaient visitées à cinq heures d'intervalle, une période amplement suffisante pour la formation d'un lien mnésique chez des souris jeunes. Et les images obtenues par miniscope montraient un très faible recouvrement des ensembles de neurones associés aux deux souvenirs...

Imaginez notre excitation ! Mais nous sommes restés prudents. Nous avons donc repris nos manipulations encore et encore pour confirmer nos observations : les résultats ont été encore plus convaincants. Les neurones des souris âgées, produisant de faibles quantités de protéine CREB, ne liaient pas les souvenirs avec la même efficacité que les plus jeunes.

Galvanisés par ces résultats, nous avons immédiatement élargi le spectre de nos recherches. Était-il possible d'augmenter artificiellement l'excitabilité d'un ensemble de neurones de l'aire CA1 juste au moment où les souris âgées exploraient les deux cages, de façon à réactiver dans la seconde certains des neurones sollicités dans la première ? Pour le savoir, nous avons mis en œuvre une technique d'un genre nouveau qui permet de munir un neurone de récepteurs sensibles à certaines molécules. Ainsi, en diffusant ces molécules aux alentours du neurone, on provoque son activation à volonté – une technique nommée *Dreadd* pour *Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs* (récepteurs sur mesure activés exclusivement par des molécules sur mesure).

L'essentiel à retenir est l'aspect suivant : en injectant les molécules activatrices à l'animal aux moments souhaités, à savoir quand la souris pénètre dans la première cage, puis quand elle entre dans la seconde, on active à chaque fois le même groupe de neurones : ceux que l'on a modifiés dans l'aire CA1 de l'hippocampe pour porter les récepteurs. Et l'on crée ainsi un lien artificiel entre les souvenirs de ces deux instants.

De prime abord, l'idée d'une telle expérience paraissait pour le moins audacieuse. Une multitude de causes pouvaient la faire échouer. Premièrement, les souvenirs de lieux mettent en jeu des millions de neurones disséminés à travers diverses aires cérébrales interconnectées, et pas seulement la région CA1. Le vieillissement pouvait avoir affecté les

mécanismes d'association de souvenirs dans un grand nombre de ces aires, si ce n'était dans toutes. Et, de ce fait, même si nous réussissions à augmenter l'excitabilité d'un ensemble de neurones au sein de la zone CA1, ces cellules pouvaient tout à fait ne pas être les bonnes. Sans compter que nous ne savions pas si le degré d'excitabilité obtenu serait adapté.

RECOLLER LES SOUVENIRS ENSEMBLE

Et pourtant, l'expérience a fonctionné. La chance était décidément de notre côté. En restaurant un meilleur degré d'excitabilité neuronale dans un sous-ensemble précis de l'aire CA1 chez des souris âgées, nous avons réussi à allouer les deux souvenirs de cages en grande partie à un même groupe de neurones de cette zone, ce qui a restauré l'association des souvenirs chez ces animaux.

D'autres études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, tant chez des rongeurs que chez l'humain, ont par ailleurs précisé la façon dont les souvenirs s'interconnectent dans le cerveau. Notamment, Howard Eichenbaum, de l'université de Boston, et ses collègues ont montré chez le rat que l'organisation des souvenirs est très structurée, leurs éléments communs étant codés de façon similaire d'une expérience à l'autre. Alison Preston, de l'université du Texas, à Austin, et ses collègues ont quant à eux observé chez l'humain que la réactivation d'un souvenir peut influencer la façon dont un nouveau souvenir sera encodé.

L'arsenal croissant des outils disponibles pour mesurer et contrôler l'activité neuronale commence à révéler les mécanismes que notre cerveau utilise pour organiser l'information. À présent, notre équipe tente de prolonger ce travail dans de nouvelles directions. En collaboration avec la neurobiologiste et bio-informaticienne Panayiota Poirazi, de l'Institut de biologie moléculaire et de biotechnologie de la Foundation for research and technology – Hellas, en Grèce, nous construisons des modèles informatiques pour simuler comment et quand les souvenirs se lient. Nous essayons aussi de comprendre les mécanismes qui contrôlent l'intervalle de temps nécessaire pour que deux souvenirs s'associent dans telle ou telle région du cerveau.

Peut-être la compréhension de ces phénomènes nous aidera-t-elle un jour à mettre au point des traitements pour les troubles de la mémoire observés dans des maladies comme la dépression, le déclin cognitif lié à l'âge, la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Une chose est sûre : les recherches sur la formation des souvenirs sont désormais moins bridées par l'éventail des techniques disponibles que par les limites de notre imagination. ■

EN CHIFFRES

25 %

des neurones activés par un premier souvenir le sont aussi par un second, moins de 5 heures plus tard. Cette réutilisation assure un lien entre les deux événements passés. Par comparaison, seuls 3 % des neurones sont réactivés si l'intervalle est de 7 jours.

BIBLIOGRAPHIE

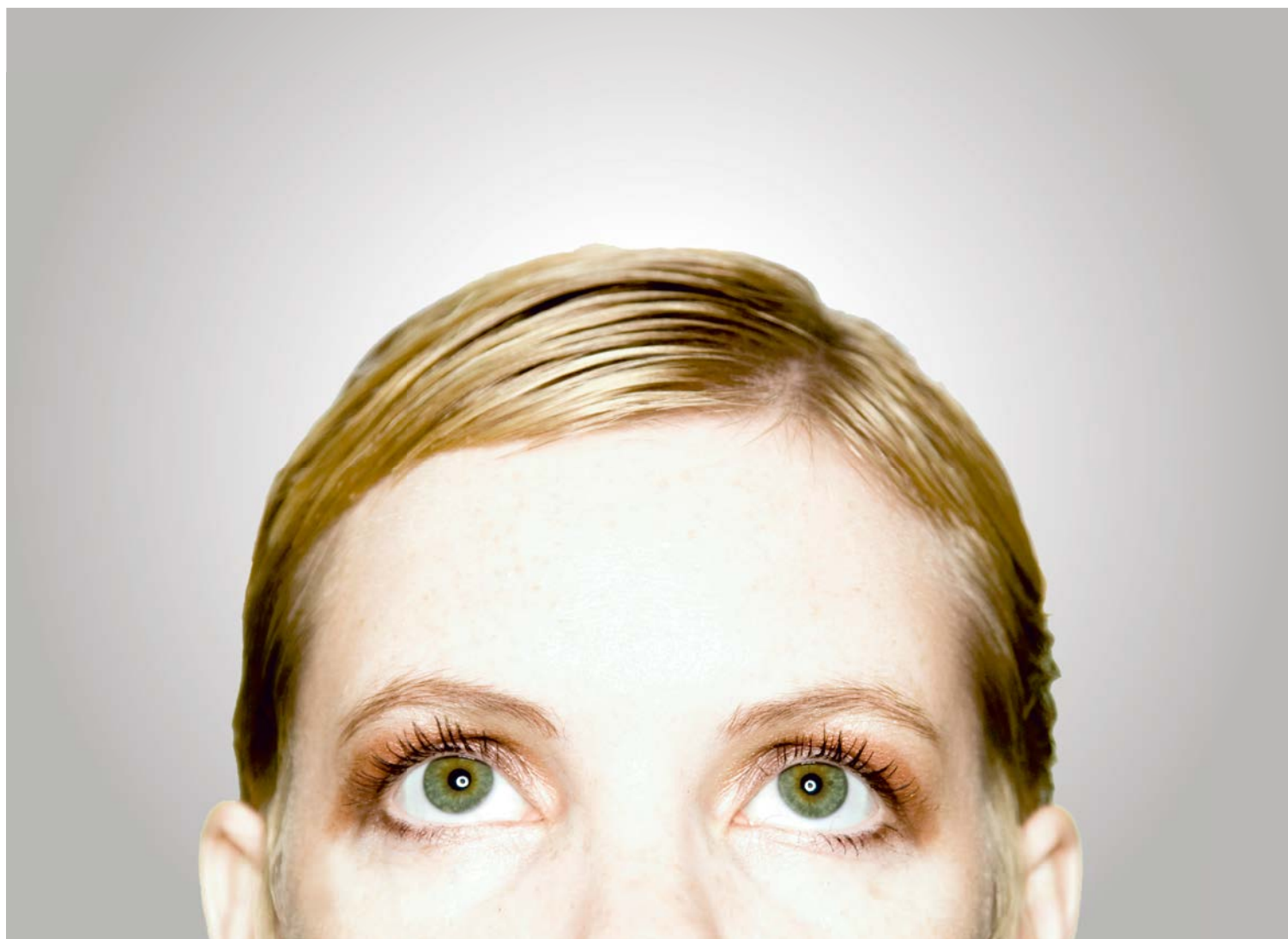
D. J. Cai et al., **A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time**, *Nature*, vol. 534, pp. 115-118, 2016.

A. J. Rashid et al., **Competition between engrams influences fear memory formation and recall**, *Science*, vol. 353, pp. 383-387, 2016.

M. L. Schlichting et A. R. Preston, **Memory integration : Neural mechanisms and implications for behavior**, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 1, pp. 1-8, 2015.

S. A. Josselyn et al., **Finding the engram**, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 16(9), pp. 521-534, 2015.

Thomas Rogerson et al., **Synaptic tagging during memory allocation**, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 15(3), pp. 157-169, 2014.



AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- :: Le profil des femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- :: Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- :: Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Robert Bosch **Stiftung**

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

nature

POUR LA
SCIENCE

Une initiative de la Fondation Robert Bosch en association avec
Spektrum der Wissenschaft et Nature Publishing Group

www.academia-net.org

L'ESSENTIEL

> Le cerveau empêche les souvenirs de se mélanger en encodant les caractéristiques de chaque événement ou situation d'une façon qui nous permet de les différencier.

> Ce processus a lieu dans une région du cerveau qui génère des neurones tout au long de la vie. Ces derniers joueraient un rôle clé dans ce mécanisme.

> Les personnes souffrant de troubles anxieux ont des difficultés à distinguer les situations dangereuses de celles sans risque.

> Augmenter la neurogenèse chez ces personnes pourrait les aider à retrouver cette capacité.

LES AUTEURS



MAZEN A. KHEIRBEK
maître de conférences
en psychiatrie
à l'université de Californie
à San Francisco



RENÉ HEN
professeur de psychiatrie,
neurosciences et
pharmacologie à l'université

Des neurones en plus pour une mémoire bien rangée

OÙ AVEZ-VOUS GARÉ VOTRE VOITURE HIER SOIR ? ET AVANT-HIER ?
CHAQUE JOUR, NOTRE CERVEAU PRODUIT DE NOUVEAUX NEURONES
QUI NOUS AIDENT À DISTINGUER LES SOUVENIRS SEMBLABLES.
ET À ÉVITER DU MÊME COUP LES ASSOCIATIONS ANXIOGÈNES.

Des siècles durant, on a cru que le cerveau adulte ne pouvait fabriquer de nouveaux neurones. Même Santiago Ramón y Cajal, l'histologiste barcelonais qui fut, à la fin du XIX^e siècle, le père fondateur des neurosciences modernes, a déclaré impossible un tel renouvellement neuronal. Après des décennies d'observation minutieuse et d'illustrations détaillées de l'architecture microscopique des cellules nerveuses et de leurs connexions, Ramón y Cajal a conclu que, dans le cerveau adulte, «les voies nerveuses sont quelque chose de fixe, de fini et d'immuable; tout peut mourir, rien ne peut naître» (*Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*, 1914).

Ainsi, quand Joseph Altman, travaillant alors à l'institut de technologie du Massachusetts (MIT), publia dans les années 1960

une série d'articles montrant que de nouveaux neurones apparaissaient dans le cerveau de cochons d'Inde adultes, il fut largement ignoré. Cette indifférence n'est pas très surprenante: d'un point de vue purement logique, l'ajout de nouveaux neurones dans un cerveau pleinement développé pourrait conduire à un désastre. Après tout, le cerveau stockant des informations dans des réseaux spécifiques de connexions nerveuses, on pourrait penser que l'introduction aléatoire de cellules inexpérimentées dans ces réseaux paralyserait notre capacité d'encoder et de récupérer correctement les informations, et sèmerait ainsi la confusion dans nos mémoires.

Mais la logique s'incline devant les résultats expérimentaux et, dans les années 1990, les données ont commencé à affluer. En examinant minutieusement des cerveaux de rongeurs, de singes et même d'humains adultes, des >



Toute la vie, de nouveaux neurones poussent dans deux régions de notre cerveau, l'hippocampe et le bulbe olfactif. Certains joueraient un rôle clé dans l'organisation de nos souvenirs.

> chercheurs ont prouvé que de nouveaux neurones continuent d'apparaître pendant toute la vie dans deux régions cérébrales, l'une intervenant dans l'odorat et l'autre, l'hippocampe, impliquée dans l'apprentissage, la mémoire et les émotions.

Dès lors, les neuroscientifiques se sont interrogés sur la fonction exacte de ces néoneurones. Et si leur rôle dans le système olfactif reste encore quelque peu obscur, l'hippocampe a commencé à révéler ses secrets. Les travaux de notre équipe et d'autres suggèrent que de jeunes neurones aideraient à enregistrer les souvenirs d'une façon qui les individualise et empêche qu'ils ne se superposent. Cette découverte pourrait conduire à de nouvelles approches pour traiter les troubles anxieux, notamment l'état de stress post-traumatique, car les personnes souffrant de ces troubles ont des difficultés à décrire la différence entre des situations suscitant une peur légitime et d'autres sans danger.

LE COUP DE LA MADELEINE DE PROUST

Fondamentalement, la mémoire consiste autant en rappels de souvenirs qu'en enregistrements. Le plus souvent, c'est le premier processus – par lequel un souvenir précis et détaillé surgit d'un simple coup d'œil, d'une odeur ou d'un goût – qui suscite l'étonnement. L'odeur d'une madeleine trempée dans une tasse de thé a immédiatement ramené le narrateur du roman de Marcel Proust *À la recherche du temps perdu* aux dimanches matin de son enfance :

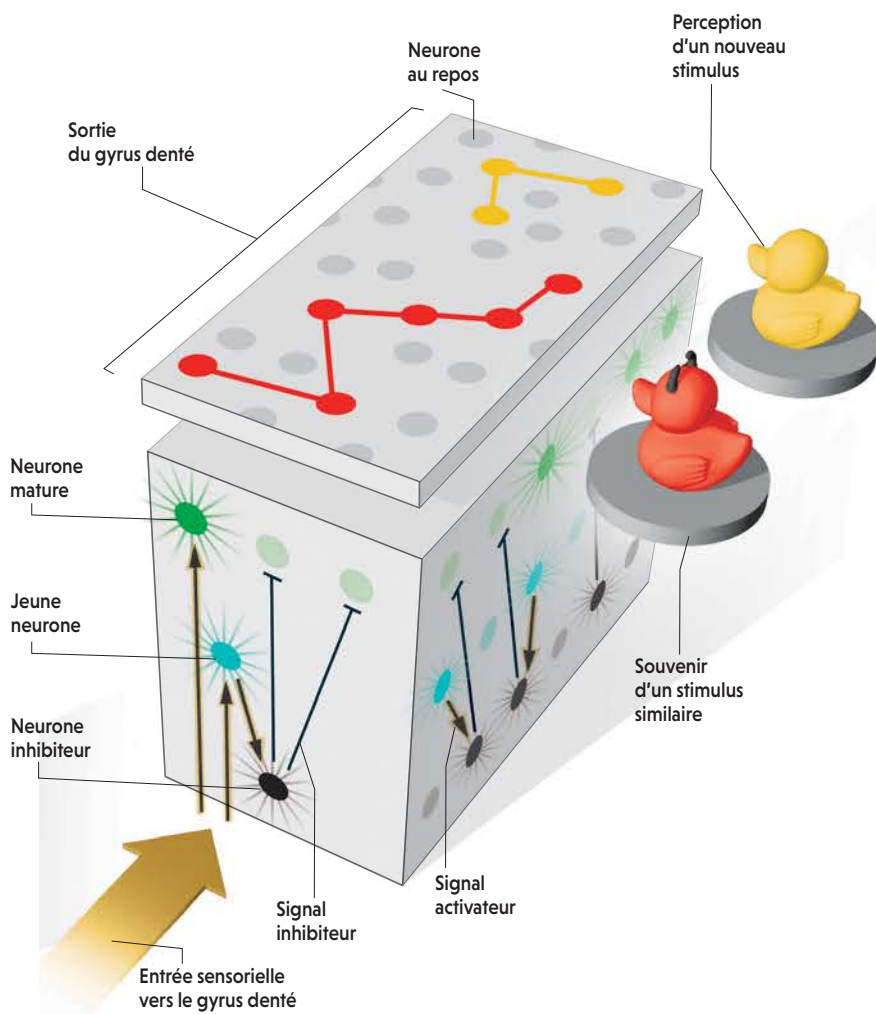
Et dès que j'eus reconnu le goût du morceau de madeleine trempé dans le tilleul que me donnait ma tante [...] aussitôt la vieille maison grise sur la rue, où était sa chambre, vint comme un décor de théâtre s'appliquer au petit pavillon, donnant sur le jardin [...]; tout Combray et ses environs, tout cela qui prend forme et solidité, est sorti, ville et jardins, de ma tasse de thé.

La capacité de se rappeler un souvenir entier, complet, à partir d'un indice perceptif (*pattern completion* en anglais) est l'une des fonctions les plus importantes de l'hippocampe. Cependant, pour qu'un souvenir revienne, il doit être déposé correctement. La capacité de distinguer deux souvenirs dont les entrées sensorielles se ressemblent (*pattern separation* en anglais) est l'autre tâche fondamentale de l'hippocampe. Grâce à cette capacité, qui apparaît liée à la production de nouveaux neurones, nous nous souvenons (dans la plupart des cas) de l'endroit où nous avons garé la voiture ce matin, par opposition à celui où nous l'avions laissée la veille ou la semaine passée.

Une telle distinction est indispensable non seulement pour maintenir l'organisation des souvenirs, mais également pour guider notre comportement – par exemple pour nous

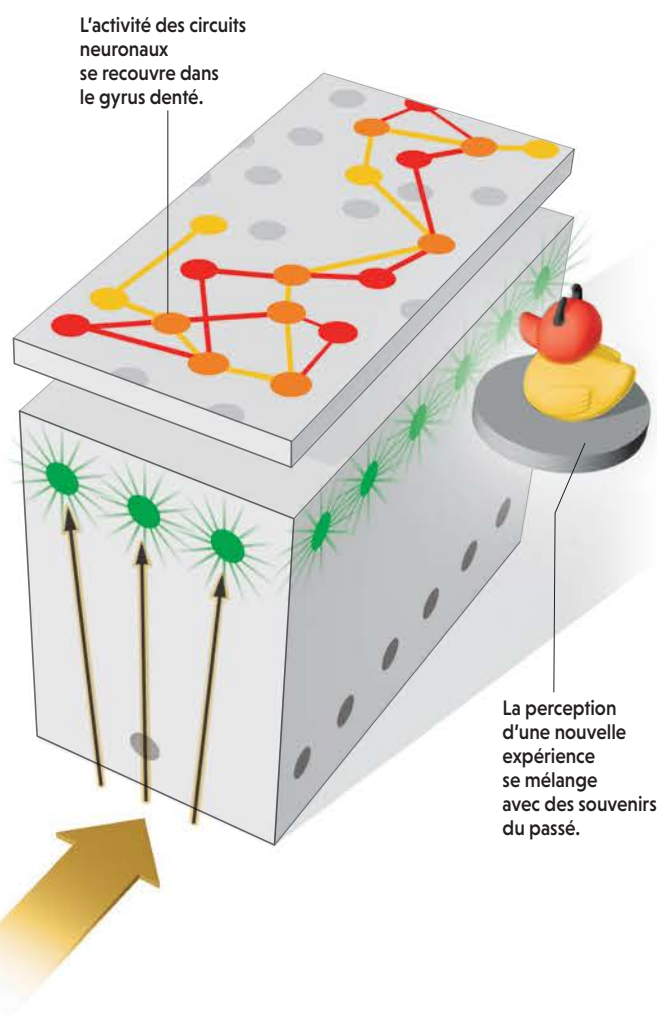
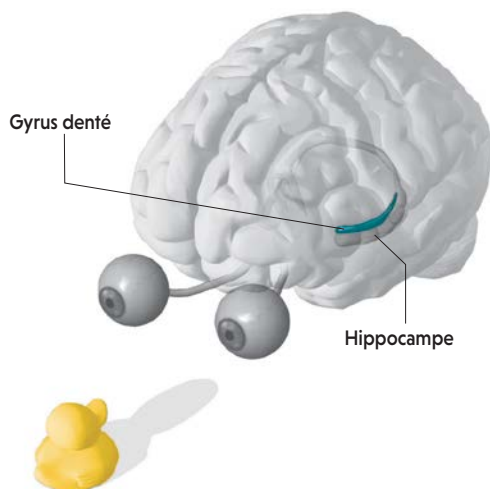
LA FONCTION DES NOUVEAUX NEURONES

Les nouveaux neurones qui naissent dans le gyrus denté du cerveau (*ci-contre*) sont impliqués dans la différenciation d'expériences similaires. Les auteurs ont proposé une hypothèse pour expliquer comment ils contribuent à ce processus (*en bas à gauche*) et pourquoi leur déficit pourrait conduire un individu à confondre une situation sans danger avec une autre effrayante à laquelle il aurait été confronté par le passé (*en bas à droite*), comme c'est le cas dans un état de stress post-traumatique.



COMMENT LES NÉONEURONES RENFORCENT LES DIFFÉRENCES

Les nouveaux neurones pourraient favoriser la différenciation des expériences proches en encodant de nouvelles informations plus efficacement que des cellules plus âgées. Les auteurs privilégient cependant un autre point de vue : dans le gyrus denté, une situation active les neurones tant jeunes que matures. Les jeunes neurones activent alors des neurones intermédiaires inhibiteurs qui répriment la majeure partie de l'activité du gyrus denté (*couleur estompée*). Cet effet rehausse les détails distinctifs existant entre la nouvelle expérience (*en jaune*) et le souvenir d'une expérience similaire (*en rouge*) parfois plus sinistre.



SANS NOUVEAUX NEURONES, LA CONFUSION RÈGNE

Selon l'hypothèse des auteurs, l'absence de nouveaux neurones supprime les effets inhibiteurs des neurones intermédiaires dans le gyrus denté. De ce fait, un plus grand nombre de neurones s'activent en réponse aux nouvelles informations et aux souvenirs qu'elles évoquent. Les représentations neuronales des deux événements sont donc susceptibles de se recouvrir de façon excessive, ce qui entraîne une perception erronée de la situation, où les deux événements ont fusionné.

orienter vers l'endroit où nous nous souvenons avoir vu notre voiture pour la dernière fois. Contrairement au rappel d'un souvenir entier à partir d'un indice perceptif, qui semble se produire principalement dans une région de l'hippocampe appelée CA3, la différenciation des souvenirs a lieu dans une structure de l'hippocampe nommée gyrus denté.

Nous avons tous deux décidé d'étudier le rôle des néoneurones dans ce processus en partie parce que ces cellules sont connues pour apparaître précisément dans cette région. Des cellules souches neurales, les cellules parentales qui produisent en série de nouveaux neurones, y forment une fine couche de cellules appelée la zone sous-granulaire. Les néoneurones quittent ensuite cette pépinière pour migrer vers le reste du gyrus denté où ils s'intègrent dans les circuits neuronaux existants. Chez la souris, les néoneurones peuvent représenter jusqu'à 10% des neurones du gyrus denté. Une étude de 2013 utilisant une forme de datation au carbone pour estimer la «date de naissance» des cellules a quant à elle montré que le cerveau humain adulte continue de produire de nouveaux neurones à une vitesse constante jusqu'à un âge avancé, acquérant ainsi environ 700 neurones chaque jour.

DES SOURIS CONFUSES ET PLUS ANXIEUSES

En 2009, nous avons commencé à étudier le rôle des néoneurones dans la différenciation des souvenirs chez la souris. Nous avons tout d'abord soit éliminé les jeunes neurones immatures en bloquant la neurogenèse, soit augmenté leur nombre en favorisant la survie des cellules. Puis nous avons regardé si ces manipulations modifiaient la capacité des animaux à distinguer des situations similaires.

Comme dans nombre de recherches comportementales, nous avons utilisé un type de conditionnement développé par le physiologiste russe Ivan Pavlov au début des années 1900. Pavlov a découvert que lorsqu'il agissait une clochette au moment de nourrir ses chiens, les animaux finissaient par associer le son à la nourriture et commençaient à saliver dès qu'ils entendaient le tintement. Au cours des cent dernières années, cette forme simple d'apprentissage a été très exploitée pour tester les bases neurologiques de la mémoire.

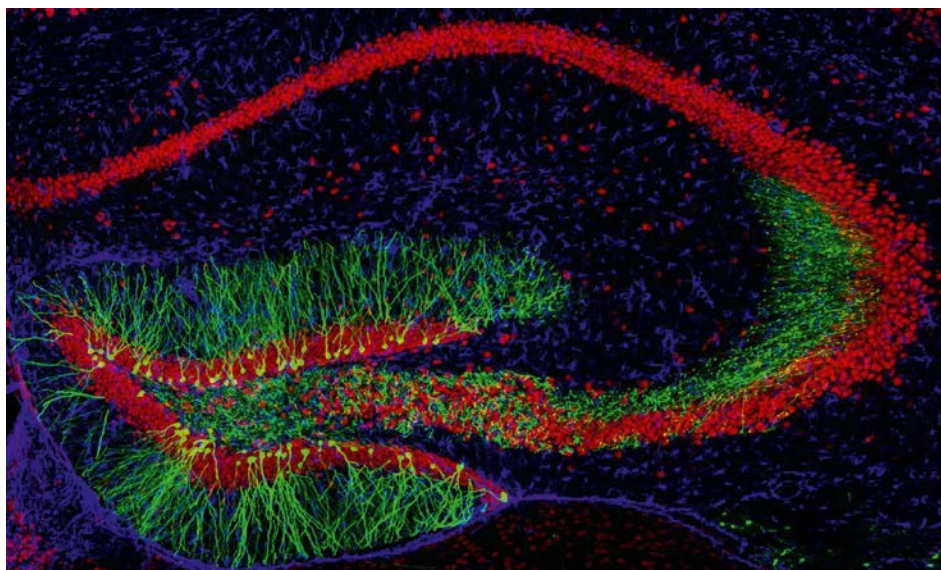
Dans nos expériences, au lieu d'agiter une sonnette lors des repas, nous avons entraîné des souris à anticiper la réception d'une légère décharge électrique aux pattes lorsqu'elles étaient retirées de leur cage habituelle et placées dans une enceinte non familière. Après quelques expositions, un animal apprend à associer le nouvel environnement au choc électrique, de sorte que chaque fois qu'il est placé dans cette enceinte, il s'immobilise de peur. ➤

> Pour tester la capacité des souris à distinguer des souvenirs proches, nous les avons alors placées dans une cage très similaire, mais différente. Par exemple, si la cage où elles recevaient le choc était carrée avec des parois argentées, un éclairage bleu et une nette odeur d'anis, l'autre cage avait la même forme et la même couleur, mais une odeur de banane ou de citron. Les animaux étaient tout d'abord effrayés. Cependant, si aucun choc ne s'ensuivait, ils apprenaient vite à distinguer les deux situations, s'immobilisant dans la cage où ils recevaient le choc et ne manifestant aucune peur dans l'autre.

Notre raisonnement était le suivant: si la production de nouveaux neurones est indispensable pour séparer des souvenirs, la suppression de la neurogenèse dans le gyrus denté d'un animal doit rendre plus difficile la distinction entre les deux situations. Et c'est ce que nous avons observé. Les animaux privés de nouveaux neurones restaient excessivement nerveux, réagissant avec inquiétude dans les deux environnements, même après des passages répétés dans les cages inoffensives. Incapables de dissocier les deux souvenirs, les animaux ont généralisé leur peur de la cage d'origine, étendant leur anxiété à tout lieu qui lui ressemblait.

Inversement, nous avons amplifié expérimentalement le nombre de néoneurones dans le gyrus denté de souris en supprimant un gène qui, habituellement, favorise la mort de toute nouvelle cellule non indispensable. Les souris obtenues, dont le gyrus denté contenait une plus grande densité de nouveaux neurones, distinguaient plus facilement la cage infligeant le choc de celle qui lui ressemblait et elles se sentaient plus vite en sécurité dans l'enceinte sans danger. Ces observations confirmaient que des néoneurones jouent un rôle dans l'encodage et la capacité de distinguer des souvenirs semblables, mais différents.

D'autres laboratoires ont obtenu des résultats similaires. Des chercheurs menés conjointement par Fred Gage, de l'institut Salk pour les études biologiques à San Diego en Californie, dont les travaux ont participé à l'explosion des recherches sur la neurogenèse, dans les années 1990, et par Timothy Bussey, de l'université de Cambridge, au Royaume-Uni, ont montré que la suppression de nouveaux neurones dans le cerveau de souris adultes diminue leur capacité de distinguer des objets peu espacés, qu'il s'agisse de choisir entre deux branches d'un labyrinthe ou de toucher la bonne image avec leur museau sur l'écran d'un ordinateur. L'équipe de Timothy Bussey a par ailleurs observé que l'amplification de la neurogenèse améliorait les performances des souris lors du test sur écran. De plus, en utilisant un protocole de conditionnement similaire à



LES NÉONEURONES DE L'HIPPOCAMPE

Sur cette coupe de l'hippocampe d'une souris adulte observée au microscope à fluorescence, de nouveaux neurones viennent de se former (en vert) dans le gyrus denté (la structure rouge en forme de V couché).

celui que nous avons utilisé, Susumu Tonegawa et ses collègues du MIT ont confirmé que les souris privées de nouveaux neurones sont incapables de distinguer une situation sûre d'une autre dangereuse.

DES NÉONEURONES POUR FREINER L'ACTIVITÉ DU CERVEAU

Ces études n'ont pas été menées chez l'humain. Mais si la neurogenèse est importante pour que nous distinguions des souvenirs, on peut penser qu'une interruption de ce processus sera associée à quelque perturbation de l'activité du gyrus denté, où naissent et résident les néoneurones. De fait, un tel lien a été observé chez des sujets humains. Utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pour détecter l'activité neuronale, Michael Yassa, alors à l'université Johns-Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, et Craig Stark, de



Les souris privées de nouveaux neurones sont incapables de distinguer deux souvenirs qui se ressemblent



l'université de Californie à Irvine, ont montré que des personnes ayant des difficultés à distinguer différents objets similaires présentent une forte activité dans le gyrus denté.

L'observation d'une hyperactivité plutôt que d'une diminution d'activité paraît contre-intuitive, mais elle pourrait avoir du sens. Supposons que chaque situation stimule un réseau étendu de neurones du gyrus denté, disons 95% des neurones. Les souvenirs associés à chacune se mélangeraient et ne seraient plus distincts. Peut-être est-ce un tel processus qui se produit chez ces personnes. À l'inverse, le gyrus denté d'un individu normal accentuerait les différences entre un événement et le suivant en activant sélectivement des sous-ensembles de neurones qui ne se chevauchent pas. Par exemple, si la place de parking trouvée ce matin a activé disons cinq neurones du gyrus denté, celle de la veille serait associée à un autre ensemble de cinq neurones.

Nous avons donc émis l'hypothèse que de nouveaux neurones favoriseraient la séparation des souvenirs en réfrénant l'activité générale du gyrus denté. Lors de leur maturation, les néoneurones semblent interagir préférentiellement avec des neurones inhibiteurs. Lorsque

EN CHIFFRES

700

neurones naissent chaque jour dans l'hippocampe d'un humain adulte âgé d'une cinquantaine d'années.

2-6

semaines, c'est la période critique du développement des nouveaux neurones pendant laquelle ils sont particulièrement excitables et plastiques.

ces cellules inhibitrices sont excitées, elles freinent l'activité d'autres neurones du gyrus denté. Ce lien entre néoneurones et baisse de l'activité du gyrus denté est corroboré par des études menées chez des souris dont la neurogenèse a été supprimée. Ces souris, dépourvues de néoneurones, présentent une forte activité spontanée dans le gyrus denté, ce qui suggère que les néoneurones contrôlent l'activité neuronale générale dans cette structure.

L'EFFET DU PROZAC DÉPEND DE LA NEUROGENÈSE

Si le rôle de la neurogenèse dans la différenciation des souvenirs chez l'humain se confirme, cette découverte pourrait fournir de nouvelles pistes pour expliquer les troubles anxieux tels que l'état de stress post-traumatique. Les troubles anxieux se caractérisent par une exagération, parfois incapacitante, de la réaction de peur, même lorsque l'environnement ne présente pas de menace immédiate. Les psychologues ont longtemps soupçonné que la généralisation à outrance des souvenirs était une source possible de tels troubles. Une telle généralisation pourrait se produire à la suite d'un traumatisme, si l'individu n'arrive plus à >

Toutes les archives



■ Pour la Science
■ Dossier
Pour la Science
depuis
1996

Disponibles sur www.pourlascience.fr*

*Numéros à lire en ligne ou à télécharger au format PDF

> distinguer l'événement traumatisant d'une situation inoffensive présentant une certaine similitude avec celui-ci, par exemple un pique-nique interrompu par un bruit assourdissant. Les personnes capables de différencier les deux événements tressailliront probablement au bruit, mais comprendront vite que le parc n'est pas une zone de combat et poursuivront leur repas. En revanche, un vétéran dont la capacité de différencier les événements est affaiblie sera sans doute incapable de différencier la pétarade d'une voiture et le souvenir du champ de bataille – une erreur susceptible de déclencher une crise de panique.

Des expériences chez l'humain ont confirmé le lien entre une capacité réduite à distinguer deux souvenirs similaires et les troubles anxieux. Shmuel Lissek, de l'université du Minnesota, et ses collègues ont par exemple montré que les personnes souffrant de troubles de panique ont tendance à être effrayées lorsqu'elles voient un objet ressemblant à un autre dont la vue a été associée à un léger coup sur le poignet.

Des études menées avec un antidépresseur, la fluoxétine (commercialisée sous le nom de Prozac), ont conforté l'idée selon laquelle un déficit de production de nouveaux neurones peut alimenter des troubles anxieux. La fluoxétine soulage l'anxiété tant chez les animaux que chez l'humain. Des souris traitées avec ce médicament sont beaucoup moins nerveuses et plus aventureuses lorsqu'elles sont placées dans un nouvel environnement. De plus, ce renforcement de leur audace sous l'effet du médicament est totalement dépendant de la production de nouveaux neurones : nous avons démontré en 2003 que des traitements inhibant cette production annulent les effets anxiolytiques de la fluoxétine.

DU SPORT POUR PLUS DE NEURONES ?

Depuis, l'un de nous (René Hen), en collaboration avec des collègues de l'université Columbia, a montré que la neurogenèse est également nécessaire pour que la fluoxétine corrige des comportements dépressifs chez des macaques adultes. Nous commençons aussi à étudier le rôle des néoneurones directement chez des sujets humains. Pour l'instant, en examinant des cerveaux de patients après leur décès, nous avons observé que le traitement aux antidépresseurs augmente le nombre de cellules souches neurales (celles qui produisent de nouveaux neurones) dans le gyrus denté de patients présentant des troubles dépressifs majeurs. Il s'agit à présent de déterminer si la neurogenèse est nécessaire pour que ces médicaments traitent efficacement la dépression et l'anxiété chez l'humain.

Avec cette compréhension nouvelle du rôle du gyrus denté et de ses néoneurones

Chez la souris, le P7C3 favorise la survie de néoneurones et a un effet antidépresseur

dans la différenciation des souvenirs et, potentiellement, dans l'action des antidépresseurs, nous avons bon espoir que de nombreuses personnes souffrant de dépression, d'état de stress post-traumatique et de baisse des capacités cognitives pourront bénéficier d'interventions visant à amplifier la neurogenèse dans le cerveau adulte. Une méthode qui a déjà fait ses preuves chez des animaux adultes est l'exercice physique. Ce fut même une découverte liée à l'exercice physique qui raviva l'intérêt pour la neurogenèse à la fin des années 1990 : Fred Gage observa que chez les souris adultes qui avaient accès à une roue d'exercice, le nombre de neurones cérébraux augmentait. Cependant, l'exercice physique agit sans doute de multiples façons : de même que les antidépresseurs comme la fluoxétine, il influence probablement aussi le comportement et l'activité neuronale indépendamment de ses effets sur la neurogenèse, par exemple en favorisant l'établissement d'interconnexions neuronales renforcées et plus nombreuses.

Une méthode plus ciblée pour augmenter la production de nouveaux neurones pourrait agir de façon plus spécifique. Une récente recherche de composés chimiques stimulant la neurogenèse dans le gyrus denté de souris a révélé un candidat prometteur, nommé P7C3, qui favorise la survie de néoneurones. En 2015, une équipe de l'université du Texas, à Dallas, a montré que cette molécule, grâce à son action neuroprotectrice, a un effet antidépresseur chez la souris. Ces résultats préliminaires laissent espérer que des approches pharmacologiques augmentant la neurogenèse seront un jour opérationnelles contre les troubles anxieux. Ramón y Cajal n'avait jamais imaginé que le cerveau adulte lui-même produisait de nouveaux neurones. Mais le potentiel thérapeutique d'un tel rajeunissement neuronal ne lui avait pas échappé. Comme il l'avait noté dans son ouvrage *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*, «il appartient à la science du futur de changer, dans la mesure du possible, ce décret cruel». ■

BIBLIOGRAPHIE

C. Anacker et R. Hen, **Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility – linking memory and mood**, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 18(6), pp. 335-346, 2017.

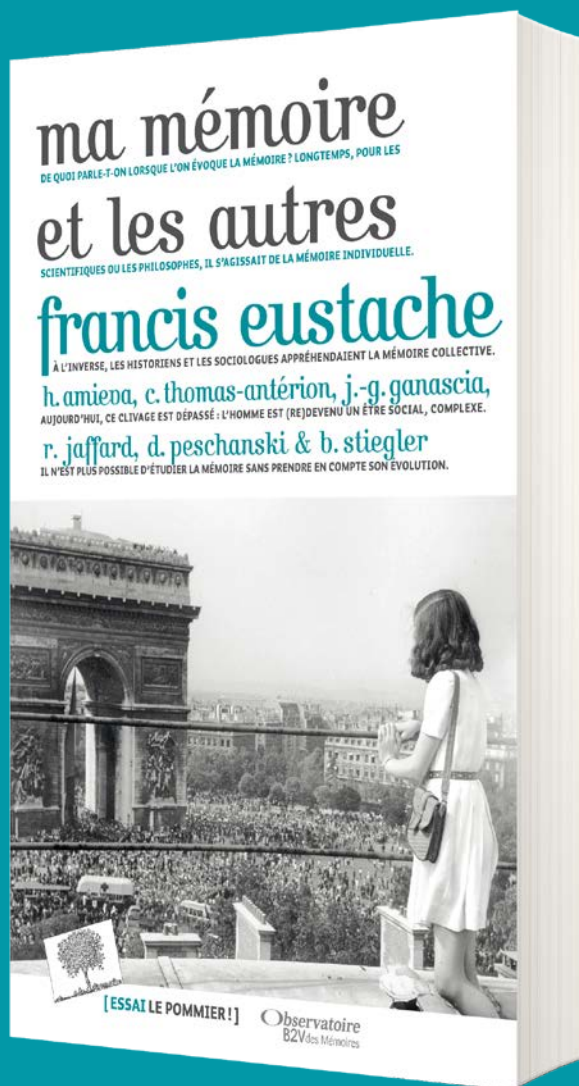
L. J. Drew et al., **Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus : Why the dentate gyrus?**, *Learning and Memory*, vol. 20(12), pp. 710-729, 2013.

M. A. Kheirbek et al., **Neurogenesis and generalization : A new approach to stratify and treat anxiety disorders**, *Nature Neuroscience*, vol. 15, pp. 1613-1620, 2012.

A. Sahay et al., **Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation**, *Nature*, vol. 472, pp. 466-470, 2011.

Livre
conseillé par
POUR LA
SCIENCE

La mémoire, une construction en partage



176 pages, 17 €

Aujourd'hui, dans notre monde hyperconnecté où des « événements-monde » bouleversent les devenirs individuels, le clivage entre mémoire individuelle et mémoire collective est dépassé.

Une réflexion pluridisciplinaire qui met en lumière la complexité de nos mémoires – individuelle, collective et partagée...

Retrouvez toutes nos nouveautés sur notre site
www.editions-lepommier.fr

