

L'inhibition et l'inactivation des récepteurs nicotiniques

Quelles sont les conséquences de l'inhibition des récepteurs de l'acétylcholine par un agent pharmacologique sur les mécanismes d'apprentissage cognitifs? Pour le savoir, nous avons injecté dans le cortex préfrontal de rat des antagonistes spécifiques des récepteurs nicotiniques et, en parallèle, à titre de contrôle, un antagoniste des récepteurs muscariniques. Nous avons utilisé un labyrinthe en T à deux branches.

Quand on place un rat dans un labyrinthe de ce type et qu'il trouve de la nourriture à l'extrémité de l'une des branches du T, le rat a spontanément tendance à explorer l'autre branche au cours de l'expérience suivante. Ce comportement exploratoire inné, qui s'est développé au cours de l'évolution, est «intelligent». De manière quelque peu naïve, on peut dire que, dans la nature, quand une source de nourriture a été découverte, elle risque d'être rapidement épuisée, et l'animal a peu de chances de trouver de la nourriture au même endroit, quelques jours plus tard.

Dans un second temps, on impose à l'animal un «effort», puisqu'on ne lui donne de la nourriture que s'il revient dans le même bras que celui où se trouvait la nourriture, la première fois. Après plusieurs essais, le rat apprend à aller contre son «instinct» et réussit le test.

La réussite de cette tâche de réponse différée dépend de l'intégrité du cortex préfrontal, la partie la plus évoluée

du cortex cérébral chez les mammifères. Mieux, un antagoniste spécifique du récepteur nicotinique bloque sélectivement la tâche qui demande un effort, mais pas la conduite instinctive. En revanche, les deux conduites sont également inhibées par un antagoniste du récepteur muscarinique.

Ainsi l'inhibition des récepteurs nicotiniques perturbe la sélection de la réponse correcte dans les tâches qui demandent un effort : ces récepteurs nicotiniques contribuent très sélectivement à la mémoire à court terme dans ces tâches particulières. Une autre façon d'étudier le rôle des récepteurs nicotiniques dans la mémoire consiste à inactiver sélectivement, *in vivo* et de manière irréversible, le gène codant l'une des sous-unités du récepteur nicotinique cérébral, puis à étudier le comportement d'apprentissage de ces souris mutantes.

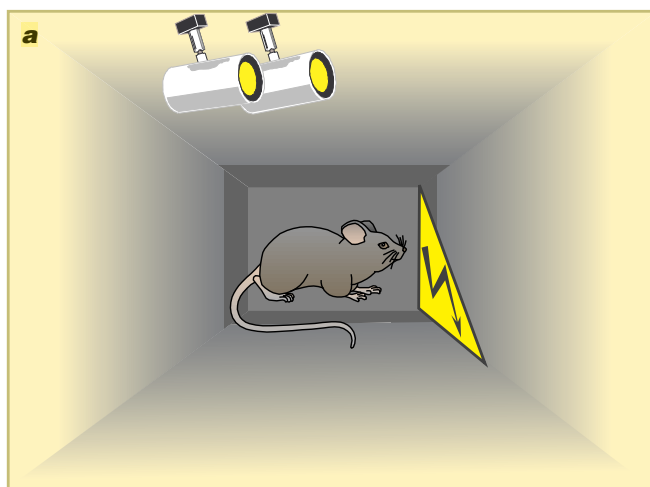
M. Picciotto, dans mon laboratoire, a étudié le comportement de souris, chez lesquelles on a éliminé le gène codant la sous-unité bêta2 (β_2) du récepteur nicotinique. Ces souris se développent et se reproduisent normalement, bien qu'elles aient perdu le récepteur qui lie la nicotine avec une haute affinité. Des différences apparaissent lorsque l'on étudie leurs réactions au cours d'un test d'apprentissage par évitement passif.

On place les souris dans une boîte séparée en deux compartiments, l'un éclairé et l'autre sombre. Spontanément, les souris se réfugient dans la zone sombre, mais, quand elles y pénètrent, elles reçoivent un léger choc élec-

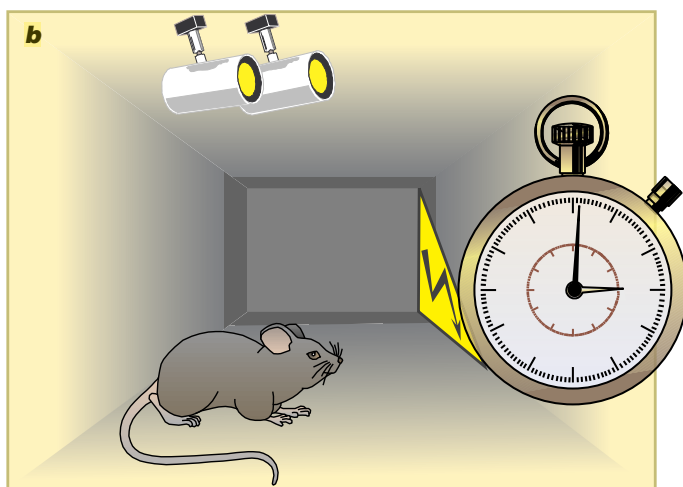
trique sur les pattes. Immédiatement après, on leur injecte soit une solution de nicotine, soit du sérum physiologique. Le lendemain, on replace les souris dans l'espace éclairé de la boîte à deux compartiments. La souris qui a «appris» reste plus longtemps dans le compartiment éclairé, afin d'éviter le choc électrique. Les souris qui ont reçu de la nicotine restent encore plus longtemps : la nicotine a consolidé la mémoire à court terme. Lorsque l'on fait passer les tests aux souris mutantes, on constate que la nicotine n'a plus d'effet sur la rétention de la mémoire du choc électrique. Le résultat était prévisible, puisqu'elles n'ont plus de récepteur de haute affinité pour la nicotine. Plus surprenant, elles paraissent avoir une «meilleure mémoire» que les souris sauvages, en l'absence de nicotine. Le phénomène n'est pas encore bien compris, mais la conclusion de l'expérience est claire : l'acétylcholine endogène et les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine interviennent dans cette tâche de mémoire à court terme.

Nicotine, récompense et dépendance

Dans les expériences de réponse différée, on donne de la nourriture aux rats qui réussissent le test, ce qui active le «système de récompense». Dans les expériences d'évitement passif, les souris reçoivent, au contraire, une punition (le choc électrique dans l'expérience précédente). Nous pensons



3. LE COMPORTEMENT DES SOURIS renseigne sur le rôle des récepteurs nicotiniques dans la mémoire. Lorsqu'une souris est placée dans une cage à deux compartiments, l'un éclairé (au premier plan) et l'autre sombre (à l'arrière-plan), elle se réfugie spontanément



dans la zone obscure (a). Dès que la souris entre dans le compartiment obscur, elle reçoit une légère décharge électrique. Le lendemain, si l'on replace la souris dans la cage, elle se souvient de la douleur et reste dans la zone éclairée pendant quelques minutes (b). Quand