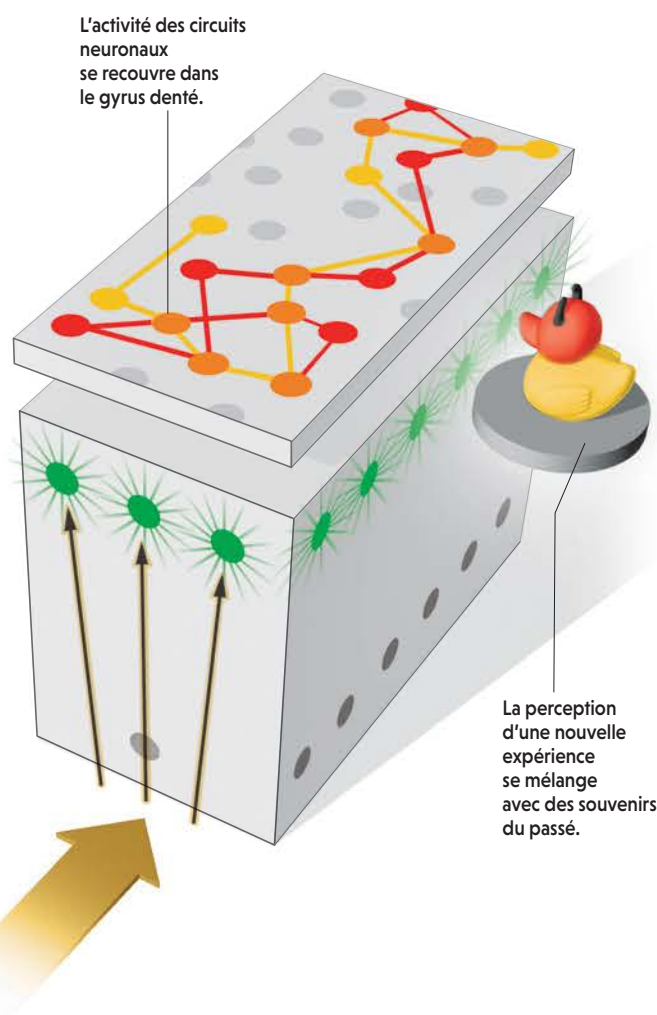
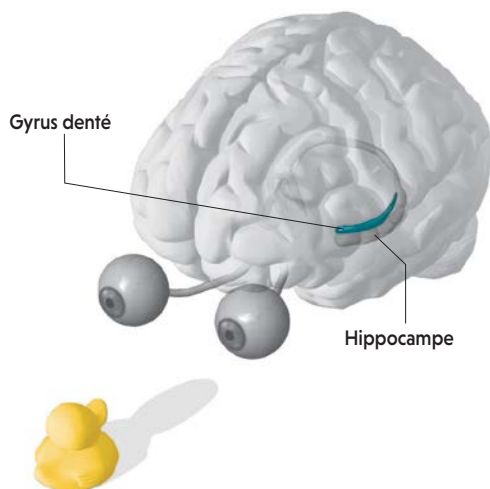




SANS NOUVEAUX NEURONES, LA CONFUSION RÈGNE

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.

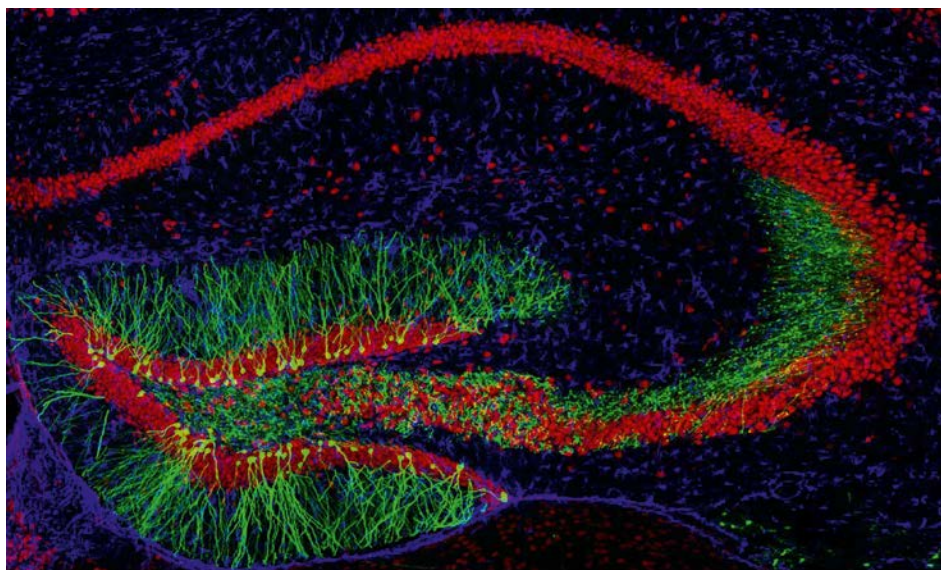
Dans nos expériences, au lieu d'agiter une sonnette lors des repas, nous avons entraîné des souris à anticiper la réception d'une légère décharge électrique aux pattes lorsqu'elles étaient retirées de leur cage habituelle et placées dans une enceinte non familière. Après quelques expositions, un animal 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

