

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.