

# A « Souris City », des travailleurs et des profiteurs

NEUROSCIENCES - Chez les souris, les mâles adoptent une stratégie compétitive, tandis que les femelles préfèrent la coopération

Comment, au sein d'une société animale, s'établit une division du travail? Pourquoi certains individus se muent-ils en « travailleurs », à l'activité bénéfique pour toute la communauté, tandis que d'autres, des « profiteurs », tirent surtout avantage du travail d'autrui? D'où vient que certaines collectivités se fondent sur la compétition entre individus, tandis que d'autres fonctionnent sur une base coopérative?

Concernant les humains, des bataillons de sociologues, d'économistes, de philosophes, d'historiens... se sont attaqués à ces questions complexes – et explosives. Or les neurobiologistes aussi ont leur mot à dire, révèle une étude française parue dans la revue *Nature* du 1<sup>er</sup> avril. Où il apparaît que chez la souris, en tout cas, le rôle social d'un individu n'est ni prédestiné ni figé, mais au contraire très flexible. Autre constat frappant : si les triades de mâles adoptent une stratégie compétitive, celles de femelles optent en majorité pour la coopération.

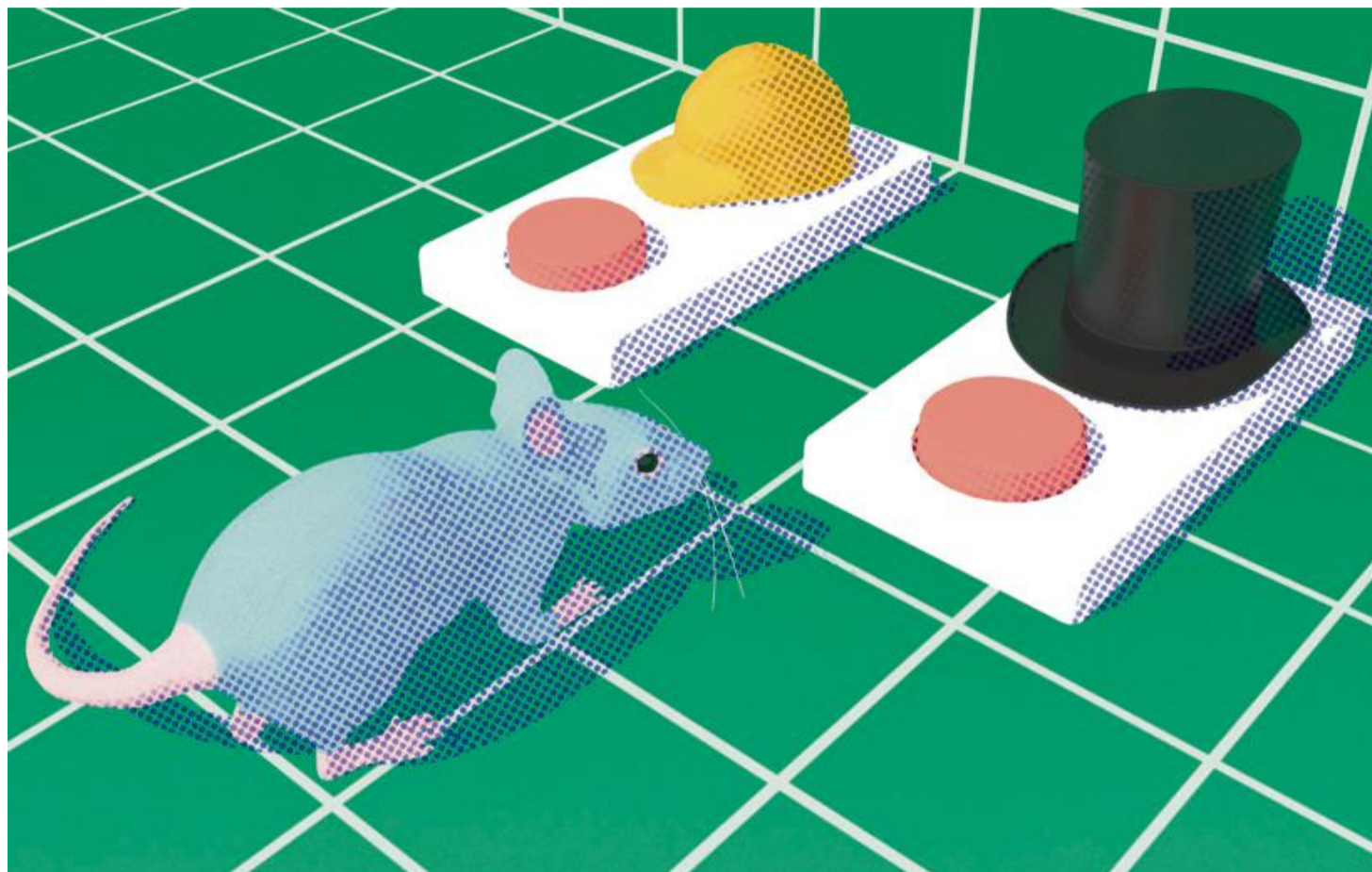
Dirigeons nos pas vers la montagne Sainte-Geneviève, dans le 5<sup>e</sup> arrondissement de Paris. A l'ombre du Panthéon se niche un village miniature : une cité des souris (« Souris City »), sise au cœur de l'École supérieure de physique et de chimie industrielles de la ville de Paris. Ici, les chercheurs scrutent les comportements des rongeurs qui « vivent leur vie » dans des environnements semi-naturels. Ils y sont filmés en permanence, chaque individu étant identifié à l'aide de six puces sans contact (RFID).

Nous voici face à l'une des expériences en cours. Une souris mâle noire, partageant son logis avec deux autres mâles, appuie sur un levier. Bingo! Aussitôt, un granulé blanc de 20 milligrammes tombe dans la mangeoire placée à l'opposé du levier. Un congénère, posté juste à côté du distributeur, ne manque pas l'aubaine : il s'en saisit et le déguste. « Une souris doit consommer une centaine de ces granulés par jour pour être rassasiée », précise Philippe Faure, directeur du laboratoire Plasticité du cerveau du CNRS, qui a conduit le travail publié dans *Nature*.

## Asymétrie initiale

L'équipe a analysé des souris génétiquement identiques, toutes élevées dans les mêmes conditions. A l'âge de 6 à 8 semaines (l'équivalent d'un jeune adulte humain), ces rongeurs ont été placés dans leur nouvel environnement, où ils devaient appuyer sur un levier pour qu'un granulé soit distribué dans leur mangeoire – à distance du levier.

Les chercheurs ont alors constitué des triades : soit trois mâles, soit trois femelles, dans un premier temps. « Au bout de quelques heures, nous avons vu émerger spontanément une division sociale du travail », indique Philippe Faure. Certaines souris appuyaient régulièrement sur le levier, produisant plus de nourriture qu'elles n'en consommaient (« travailleuses »). D'autres exploitaient le travail de ces dernières en appuyant bien moins qu'elles ne consommaient (« profiteurs »). D'autres encore accumulaient de la nourriture sans la consommer dans l'immédiat



FRED PÉAULT

(« accumulatrices »). Chaque individu conservait le même rôle durant les sept jours de l'expérience.

Le plus frappant est la divergence entre sexes. Dans 87 % des cas, les triades de mâles adoptaient une structure sociale très compétitive, chaque individu montrant un rôle soit de travailleur, soit de profiteuse. Dans les triades de femelles, au contraire, 86 % des individus étaient accumulateurs, dissociant l'appui sur le levier de la collecte de nourriture. Une stratégie coopérative, bénéfique à l'ensemble du groupe et ne lésant aucun individu. « Mais elle ne fonctionne que si l'ensemble du groupe y adhère », note Philippe Faure.

D'où vient l'émergence spontanée de ces rôles distincts, sachant qu'aucune différence génétique entre les individus ne les prédisposait à l'un ou l'autre de ces comportements – et qu'aucun n'avait jamais été confronté à cet environnement ni à ce type d'interactions sociales? « C'est le collectif qui sélectionne les rôles de chacun », résume le chercheur.

Chez les mâles, cette division des rôles émergerait à la suite des aléas des premières explorations. Le mâle situé près du distributeur de nourriture, au départ, deviendrait ainsi plus volontiers un profiteuse; et celui qui appuierait le premier sur le levier, un travailleur. Cette asymétrie initiale, infime, serait ensuite amplifiée par la compétition entre individus pour la ressource

alimentaire, jusqu'à stabiliser les rôles. C'est ce que montre le modèle d'apprentissage par renforcement conçu par Bruno Delord, de l'Institut des systèmes intelligents et de robotique de Sorbonne Université, qui cosigne l'étude.

Chez les femelles, en revanche, une plus grande propension à explorer le milieu environnant, plutôt qu'à exploiter les ressources, empêcherait la compétition et préserverait la symétrie entre individus. Pour autant, lorsque les souris étaient testées seules, mâles et femelles montraient des comportements similaires. Ici, « la différence ne préexiste donc pas à la vie en groupe », soulignent les auteurs.

## Flexibilité des rôles

Mais il y a plus troublant. Lorsque les chercheurs ont introduit un mâle dans un duo de femelles, cela a suffi à faire basculer celles-ci dans un système compétitif. Le mâle devenait alors préférentiellement profiteuse, tandis que les femelles se spécialisaient en travailleuse ou en profiteuse. Dans ce modèle, les rôles ne sont donc pas figés : ils s'adaptent à la dynamique des interactions au sein d'un groupe. L'étude, cependant, ne livre pas de réponse claire à cette différence entre sexes.

Que se passe-t-il donc dans le cerveau des animaux? Les auteurs ont enregistré en temps réel, dans l'encéphale des souris, l'activité des neurones qui sécrètent de la dopamine – un

neurotransmetteur libéré notamment lors des expériences agréables ou gratifiantes, ou lors de leur anticipation.

Résultat, chez les travailleurs, c'est l'appui sur le levier qui déclenche un signal dopaminergique transitoire. Chez les profiteurs, c'est le fait de voir un congénère appuyer sur le levier qui provoque ce même signal. « Le cerveau du profiteuse a donc appris que c'est le travail d'autrui, non le sien, qui prédit la récompense », analyse Philippe Faure. Prouvant ainsi que ces comportements résultent d'un apprentissage, où la dopamine consolide un rôle que les premières interactions sociales ont fait émerger. Plus troublant encore, les chercheurs sont parvenus à redistribuer les rôles en manipulant les neurones dopaminergiques : les triades de mâles se comportaient alors comme des triades de femelles, et réciproquement.

Ces conclusions, en particulier la flexibilité de ces rôles sociaux, « devraient susciter un large intérêt », estime Susanna Molas et Andrew Tapper, neurobiologistes à l'université du Massachusetts, qui ont évalué ce travail pour la revue *Nature*. Reste cette grande question : dans quelle mesure ces conclusions sont-elles extrapolables à notre espèce? A l'évidence, une société humaine est bien plus complexe que des trios de souris, ayant de surcroît le même fonds génétique et le même vécu. ■

FLORENCE ROSIER

# Comment améliorer la cicatrisation, voire la repousse de membres

BIOLOGIE - Des études montrent les rôles-clés de l'acide hyaluronique et de l'oxygène dans le processus de régénération corporelle chez la souris

La science-fiction est un terreau pour imaginer des solutions à des problèmes médicaux, comme le montrent les héros bioniques. Encore plus futuriste, la possibilité de faire repousser des membres amputés fait l'objet de recherches. Deux études publiées jeudi 9 avril dans *Science* ont trouvé des facteurs susceptibles de jouer un rôle dans une telle réparation morphologique.

L'une d'elles, réalisée par deux équipes de l'Institut des cellules souches de l'université de Cambridge, au Royaume-Uni, a cherché à comprendre ce qui empêche une phalange de doigt de repousser, alors que, lorsque la seule extrémité est amputée, la pulpe peut se régénérer et un nouvel ongle se former. Le groupe de Mekayla Storer, qui s'intéresse aux mécanismes de la cicatrisation, et celui de Kevin Chalut, spécialisé dans la matrice extracellulaire, c'est-à-

dire l'échafaudage de protéines qui maintient les tissus ensemble sous l'épiderme, se sont réunis autour d'une même question : comment, avec un même doigt, obtient-on deux résultats de réparation complètement différents?

La cicatrisation en réaction à une blessure n'est pas une réparation intégrale, et s'accompagne souvent de fibrose. Ce mécanisme protecteur est présent chez les mammifères, alors que les amphibiens (têtards, lézards, salamandres) jouissent de capacités régénératrices.

Cette étude, réalisée sur des souris, a mis en évidence un facteur discriminant entre cicatrisation et régénération qui n'est pas génétique. Cela dépend aussi de l'environnement cellulaire. « Nous avons finalement découvert que la matrice extracellulaire, tant au niveau de sa structure que de ses mécanismes, joue un rôle extrême-

ment central dans le guidage de la réponse de cicatrisation », nous précisent par écrit les deux principaux responsables de ce travail. L'acide hyaluronique, en particulier, joue un rôle-clé.

## « Solidité méthodologique »

L'expérience a consisté à comparer la composition des tissus de l'extrémité des doigts chez des souris dont une phalange avait été amputée et d'autres dont seul le bout avait été coupé. Les chercheurs ont constaté que le maintien de l'acide hyaluronique après l'amputation des parties non régénératives du doigt favorisait la réparation osseuse, mais ralentissait la cicatrisation. A l'inverse, l'appauvrissement en acide hyaluronique inhibait la régénération et entraînait une fibrose après des amputations dans des régions qui auraient normalement donné lieu à une régénération.

Au-delà, ils ont mis en évidence la fonction particulière d'une des protéines de liaison qui interviennent dans le maintien de la matrice extracellulaire, la protéoglycane 1 (HAPLN1). Elle permet de stabiliser l'acide hyaluronique dans le blastème, ces cellules relativement indifférenciées qui prolifèrent et se restructurent pour former les tissus internes d'un membre régénéré. A défaut, l'acide hyaluronique se dégrade rapidement. « Le fait de pouvoir utiliser un seul facteur pour « pirater » la matrice extracellulaire, la rendre plus souple et plus fluide, et faire repousser le bout des doigts là où il aurait dû y avoir une cicatrice a été de loin notre plus grande surprise », nous écrivent les deux chercheurs.

Le biologiste Gwenaél Rolin, enseignant-chercheur à l'université Marie-et-Louis-Pasteur de Besançon, spécialiste de la régénération tissulaire de la peau, salue « la soli-

dité méthodologique de cette étude qui vient démontrer d'un point de vue mécanistique des processus nécessaires à la cicatrisation ».

Le second article publié dans *Science* met en lumière un autre facteur externe, l'oxygène. Une équipe internationale a cette fois comparé des têtards d'une grenouille, *Xenopus laevis*, capables de régénérer entièrement leurs membres, à des embryons de souris aux capacités de régénération limitées. Ces derniers étaient à moitié immergés dans le milieu de culture, le reste exposé à l'oxygène atmosphérique.

Résultat : les amputations des membres de souris n'étaient suivies d'aucune fermeture de la plaie, sauf lorsque les échantillons étaient cultivés dans des conditions d'oxygène sub-atmosphérique, similaires à celles auxquelles étaient exposés les têtards. « Lorsque nous avons réduit les niveaux

d'oxygène dans les membres embryonnaires de souris, ceux-ci ont commencé à montrer des signes précoces de régénération et ont adopté des caractéristiques cellulaires, épigénétiques et métaboliques ressemblant à celles des membres des grenouilles », précise Can Aztekin, du laboratoire Friedrich-Miescher de l'Institut Max-Planck (Allemagne). Les chercheurs ont réussi à isoler une molécule sensible à l'oxygène qui influence l'organisation du cytosquelette et la migration de cellules favorable à la cicatrisation. « Une combinaison de l'expression des gènes de régénération et de la modification des caractéristiques de l'environnement local pourrait être la clé de la régénération chez les mammifères », relèvent, dans un commentaire publié par *Science*, Julia Paoli et Jessica Whited, spécialistes de biologie régénérative à Harvard. ■

JEAN-BAPTISTE JACQUIN