

NEUROSCIENCES

&
comportements

© Cerveau & Psycho - N° 28

Les souvenirs sont gravés dans la mémoire sous forme de combinaisons particulières de modifications de synapses, les jonctions entre neurones. Ces modifications doivent être consolidées, sinon le souvenir risque de disparaître. Ces mécanismes font intervenir toute la machinerie moléculaire des neurones.

Formation et consolidation des souvenirs

Serge LAROCHE dirige le Laboratoire de neurobiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la communication, UMR 8620, CNRS et Université Paris-Sud XI, Orsay.

Comprendre les bases neurales de la mémoire et les causes de ses dysfonctionnements lors de diverses pathologies du cerveau est l'un des grands défis actuels et un enjeu majeur pour la société. Les recherches dans ce domaine ont connu un essor considérable et, aujourd'hui, le fonctionnement du cerveau et les mécanismes neuronaux qui nous permettent de garder des traces du passé et de nos expériences ont livré une partie de leurs secrets. On dépend tellement de notre mémoire qu'on finirait par en oublier à quel point cette fonction est importante pour la vie de tous les jours, sauf quand nous cherchons à nous remémorer quelque souvenir plaisant ou que nous rageons de ne plus nous souvenir d'un nom.

Le cerveau, composé de plusieurs centaines de milliards de neurones interconnectés qui communiquent par un code véhiculé sous forme d'impulsions électriques - les potentiels d'action -, est doté d'une propriété étonnante : celle de pouvoir remodeler, reconfigurer, en permanence ses propres circuits grâce à la plasticité des connexions entre neurones, les synapses. Il constitue une formidable machine neuronale qui a acquis la capacité de se représenter le monde, nous permettant de percevoir, de construire nos souvenirs, mais aussi de savoir, de croire, de décider, d'agir et de prédire les conséquences de nos actes.

Comment les souvenirs s'impriment-ils dans le cerveau ? Quelle est la nature physique des traces mnésiques - les souvenirs - et quels sont les mécanismes permettant leur construction, leur stockage et leur rappel ? Comment apprenons-nous et comment nous souvenons-nous ? Nous examinerons ici comment les souvenirs sont encodés et consolidés, comment certains sont éliminés et comment il est possible que nous nous rappelions parfois avec tant d'acuité l'odeur du jardin de nos grands-parents l'été ou la saveur des tomates qui y poussaient.

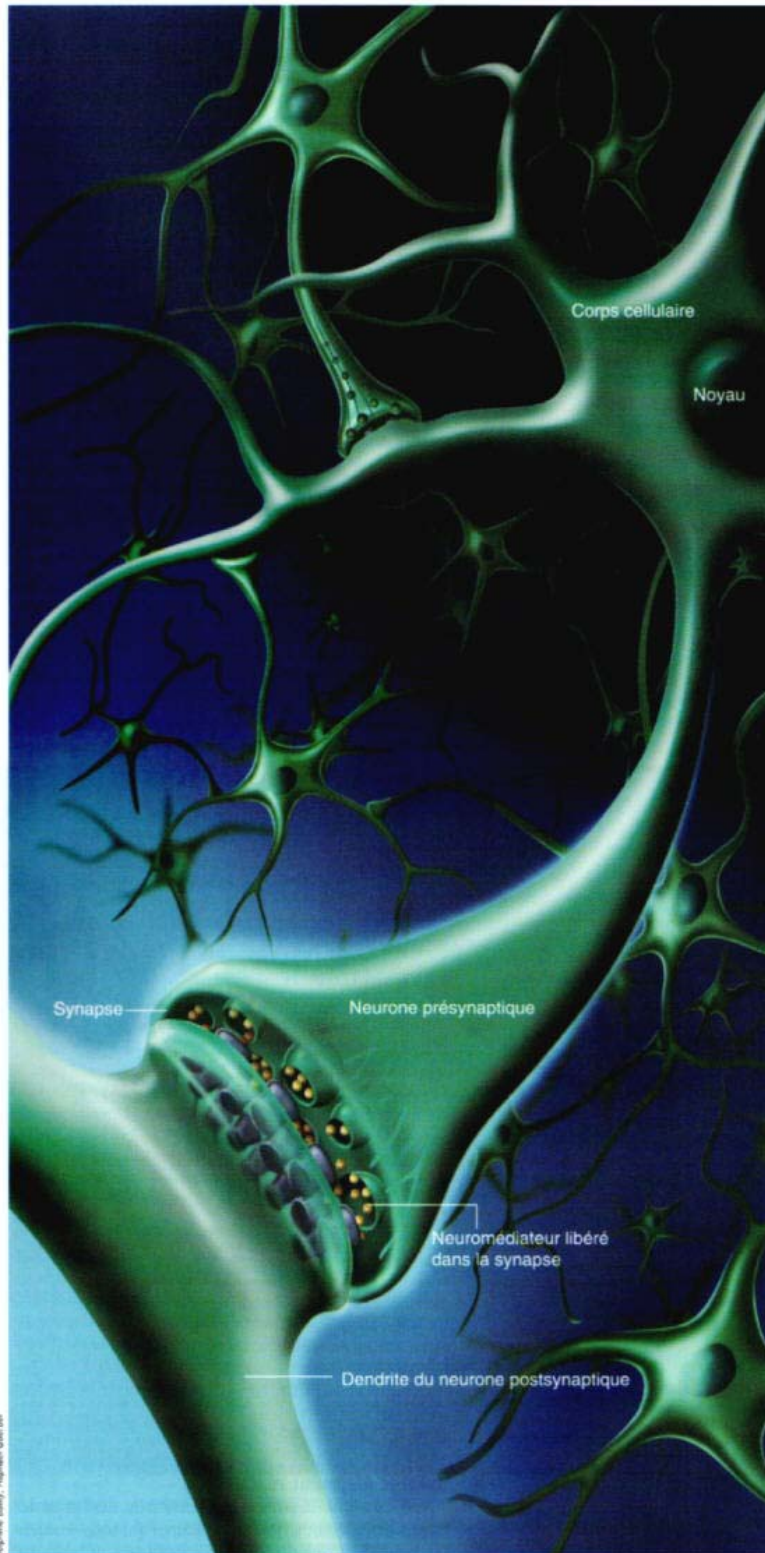
Dans ces réseaux d'une extrême complexité, l'information est initialement codée sous forme de motifs d'activité de neurones qui changent dans le temps et dans l'espace. Une telle carte d'activation est formée des trains d'impulsions électriques rythmés qui se propagent de neurones en neurones. Lorsque les organes sensoriels (les yeux, les oreilles, la peau, etc.) sont activés par des stimulus extérieurs, ces signaux issus de l'environnement déclenchent des activations neuronales qui cheminent dans les voies de traitement des messages sensoriels pour être encodés dans les régions spécialisées du cortex cérébral. Par exemple, imaginons que nous regardions une scène : en quelques fractions de seconde, des milliers de neurones situés dans différents modules spécialisés des aires de la vision sont activés.

Ces motifs d'activité neuronale servent à l'encodage de la scène observée ; ils ont une organisation spatiale (la localisation des neurones qui émettent des décharges) et temporelle (la fréquence, le rythme et les cohérences de ces décharges). Ces motifs d'activité se propagent à différentes aires cérébrales, dites « associatives », où se combinent les informations de diverses modalités sensorielles : par exemple, dans ces aires, sont associés les motifs correspondant aux stimulus visuels, à une odeur particulière, à une impression (il faisait chaud, ou il pleuvait), à une émotion. L'ensemble de ces représentations complexes forme le souvenir qui est alors perçu comme un tout. Ces activités neuronales peuvent aussi se propager à des régions cérébrales capables de coordonner et de régler les groupes de neurones responsables des commandes des mouvements (ou commandes motrices). Ainsi, la réalité est fractionnée et encodée dans un référentiel neuronal : un ensemble de représentations centrales est ainsi créé où, à chaque souvenir, correspond une configuration d'activité neuronale unique dans le temps et dans l'espace.

Ces configurations font partie de vastes réseaux neuronaux impliquant une mosaïque de centres cérébraux qui coopèrent. Ces configurations dynamiques d'activité neuronale dans des réseaux parcourant différentes structures du cerveau permettent de coder divers aspects d'un souvenir comme la forme des objets qui y sont associés, leur couleur, leur localisation dans l'environnement et leur mouvement, diverses odeurs ou saveurs, des visages, le lieu lui-même, le sujet d'une conversation, etc.

Les différents types de mémoire mettent en jeu des circuits et structures spécifiques du cerveau qui travaillent en interaction. Rappelons qu'il peut s'agir d'une mémoire sémantique concernant les faits et connaissances générales ; d'une mémoire épisodique, celle des souvenirs personnels ; d'une mémoire procédurale où sont stockées des procédures motrices et cognitives apprises ; d'une mémoire de travail nous permettant de gérer le flux des informations en temps réel et d'organiser nos actions.

Certaines régions spécialisées permettent d'assigner des valeurs émotionnelles à ces souvenirs, de contrôler les processus intentionnels, ou encore de former des représentations symboliques impliquant les aires du langage. Dans ces réseaux neuronaux activés lors de l'enregistrement des informations, les traces mnésiques correspondent à des décharges neuronales synchrones. Un souvenir - avec les connotations qui y sont liées - correspond à l'activation simultanée de plusieurs réseaux spécifiques de neurones interconnectés et activés simultanément.



I. La synapse est le principal pilier de la formation et du stockage des souvenirs. Il s'agit de l'espace qui sépare deux neurones. Le signal électrique véhiculé par le neurone situé en amont (le neurone présynaptique) y est transformé en signal chimique (par le biais des neurotransmetteurs libérés dans la synapse) lequel redéclenche un signal électrique dans le neurone situé en aval (le neurone postsynaptique). Un souvenir correspondrait à une configuration particulière de modifications de synapses dans de vastes réseaux de neurones.

La potentialisation à long terme

Si, à chaque souvenir, correspond une configuration particulière d'activité qui se propage de proche en proche dans les réseaux de neurones activés, ces activités électriques sont, par nature, éphémères ; elles ne peuvent persister au-delà de quelques minutes. Comment alors les souvenirs peuvent-ils persister durant des mois ou des années, en retenant leur identité, alors que l'activité neuronale qui représente ces souvenirs a disparu ? À la fin du XIX^e siècle, le neuroanatomiste espagnol Ramon y Cajal a proposé une idée très novatrice : l'apprentissage faciliterait l'expansion et la croissance des protubérances - que l'on allait bientôt nommer synapses - qui connectent les neurones entre eux. Un demi-siècle plus tard, reprenant cette première formulation du concept de plasticité neuronale, le neuropsychologue canadien Donald Hebb (1904-1985) proposa un modèle pour la mémoire : l'activité électrique dans les réseaux de neurones lors de l'apprentissage se tracerait progressivement un chemin entraînant des modifications cellulaires ou biochimiques des neurones activés, de sorte que la force des synapses qui connectent les neurones dans le réseau activé augmenterait. Près de 25 ans plus tard, deux chercheurs de l'Université d'Oslo, Timothy Bliss et Terje Lomo, découvrirent dans l'hippocampe un tel mécanisme de plasticité synaptique, connu sous le nom de potentialisation à long terme, ou LTP. La LTP correspond à la propriété des synapses d'être modifiables, de se renforcer après de brèves décharges neuronales intenses et de rester modifiées pendant des semaines, des mois, voire des années, laissant une trace quasi permanente dans les réseaux neuronaux activés.



2. La formation des souvenirs nécessite plusieurs étapes dans le renforcement des connexions synaptiques. Imaginons une connexion synaptique faible (a). Elle reçoit un signal qui l'active. Si l'activation neuronale en ce point du cerveau correspond à une trace mnésique forte ou répétée lors d'un apprentissage par exemple, la connexion synaptique se renforce (b). Le contact entre le neurone présynaptique et le neurone postsynaptique se fait plus étroit et de nouveaux contacts synaptiques (c), voire de nouvelles synapses (d), peuvent apparaître.

Le maître d'œuvre de la consolidation des souvenirs

Aujourd'hui, on sait que cette forme de plasticité est un mécanisme fondamental de la formation des souvenirs. Les expériences sensorielles modifient l'efficacité des synapses entre neurones et la structure des réseaux neuronaux : en fonction de leur degré d'activation pendant l'apprentissage, certaines synapses se renforcent, d'autres s'affaiblissent et de nouveaux contacts synaptiques apparaissent. Ces changements synaptiques s'impriment dans le réseau activé : c'est la trace du souvenir de l'expérience. Ainsi, les réseaux neuronaux sont remodelés par l'expérience, et ces modifications des connexions entre les neurones du réseau activé lors de l'apprentissage permettent de stabiliser progressivement les souvenirs par un processus de « consolidation mnésique ».

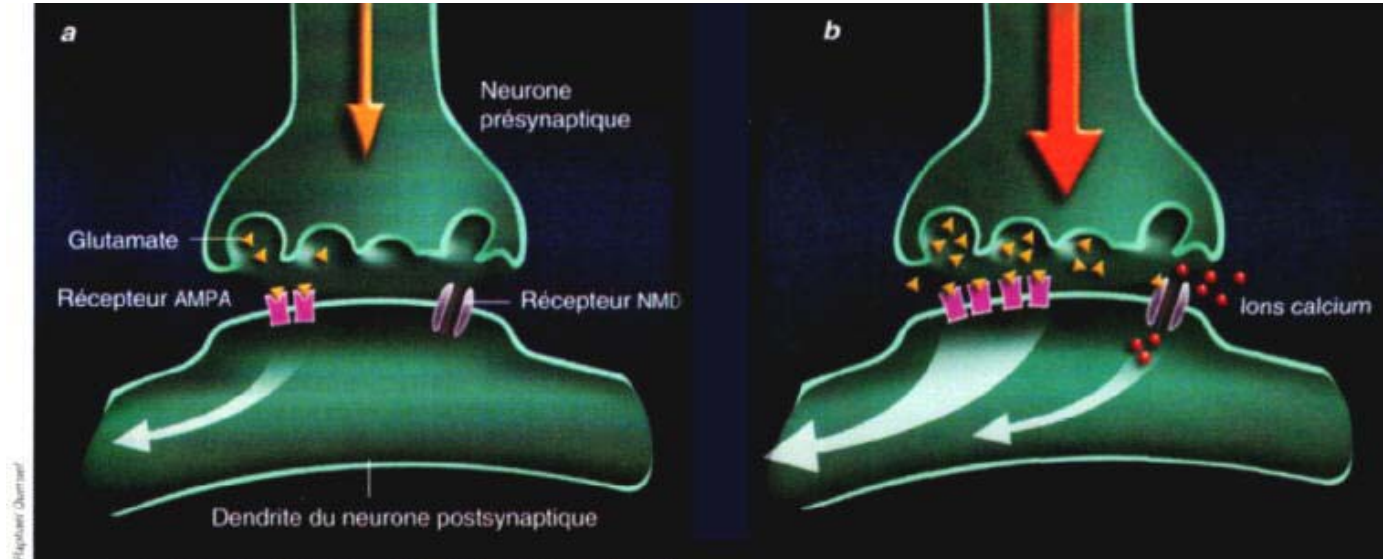
Comment se produit une telle consolidation des souvenirs ? La trace mnésique est d'abord dynamique ; elle est dans un état fragile, sensible à l'interférence, c'est-à-dire à l'influence que d'autres traces pourraient imprimer aux mêmes synapses. Elle peut être rapidement perdue si le processus de consolidation n'intervient pas ou s'il est interrompu avant son achèvement. C'est ce que l'on observe par exemple après un traumatisme cérébral lorsque les sujets ont oublié ce qui s'est passé dans les heures ou jours qui ont précédé le traumatisme. Pendant le processus de consolidation, l'efficacité de certaines synapses est renforcée et de nouvelles synapses fonctionnelles se forment dans les circuits du cerveau activés lors de l'apprentissage ; ces modifications servent de « panneaux indicateurs » permettant de réactiver le circuit initial lors du rappel du souvenir.

Ainsi, pour qu'un souvenir soit gravé dans la mémoire, il faut que les éléments de la situation initiale - un objet, un visage, un lieu, etc. - entraînent la réactivation de tout ou partie de la configuration d'activité initiale du réseau où des modifications synaptiques se sont produites lors de l'apprentissage. Ce processus de consolidation qui implique toute la machinerie biochimique et moléculaire des neurones, prend du temps ; il peut durer plusieurs heures, voire plusieurs jours, avant d'aboutir à la formation d'un souvenir durable aisément réactivable.

On connaît maintenant certaines des grandes étapes des mécanismes moléculaires qui sous-tendent les modifications durables des synapses nécessaires à la consolidation des souvenirs. Dans le cerveau, la plupart des synapses modifiables, qui peuvent changer de force en fonction de l'activité neuronale comme une porte réglable qui peut laisser passer un signal plus ou moins intense entre neurones, utilisent un acide aminé, le glutamate, comme neuromédiateur. Les synapses sont des dispositifs à deux composantes, comprenant la

terminaison du neurone présynaptique (le bouton terminal) là où le prolongement (l'axone) d'un neurone se connecte à l'une des nombreuses protubérances (les épines dendritiques) d'un neurone cible postsynaptique.

Quand un signal électrique atteint le bouton terminal, le glutamate est libéré dans l'espace synaptique et se fixe sur des récepteurs spécialisés à la surface du neurone cible. Dans des conditions de transmission normale, un de ces récepteurs du glutamate, le récepteur AMPA, est activé et stimule le neurone postsynaptique, assurant la propagation de l'influx nerveux d'un neurone au suivant. Si les décharges du premier neurone sont intenses, un grand nombre de récepteurs AMPA est concerné, et le neurone postsynaptique est fortement activé, de sorte qu'un deuxième récepteur du glutamate, le récepteur NMDA, entre aussi en jeu. C'est l'activation de ce récepteur qui déclenche la plasticité synaptique (voir la figure 3).



3. Quand un signal de faible intensité atteint une terminaison, le neuromédiateur glutamate (en jaune) est libéré dans la synapse et se fixe sur les récepteurs AMPA portés par le neurone postsynaptique : le signal électrique (flèche jaune) est converti en signal chimique et transmis au neurone postsynaptique (a). Quand le signal qui atteint la terminaison présynaptique est très intense (b), le glutamate est libéré en grande quantité, de nombreux récepteurs AMPA sont activés, mais également les récepteurs NMDA du glutamate. Cette activation entraîne l'ouverture des canaux qui laissent des ions calcium pénétrer dans le neurone postsynaptique. La synapse est renforcée.

La plasticité résulte d'une sensibilité particulière des protéines qui constituent le récepteur NMDA à l'activité neuronale : le récepteur est inactif dans des conditions normales de transmission synaptique, mais s'active lorsque l'activation neuronale l'activation de gènes et la synthèse de protéines dans les neurones. On sait que l'injection chez l'animal d'inhibiteurs de la synthèse protéique pendant l'apprentissage ne perturbe pas l'apprentissage lui-même, ni une mémoire à court terme durant quelques heures, mais empêche la formation d'une mémoire à long terme de l'apprentissage.

Dans les neurones, l'initiation de certains programmes d'expression de gènes par l'activation neuronale implique aussi des cascades d'activation de kinases qui, en plus de leur action locale dans la synapse, envoient un signal vers le noyau. Une des voies importantes est celle des MAP kinases. Ces dernières sont rapidement phosphorylées dans les neurones activés pendant l'apprentissage et, dès lors, elles activent des molécules nommées facteurs de transcription. Ces dernières se fixent sur des sites de reconnaissance spécifiques sur l'ADN, déclenchant l'expression de certains gènes. Les premiers gènes cibles activés appartiennent à une catégorie de « gènes précoces » qui assurent des fonctions importantes dans les neurones : certains codent des protéines qui agissent directement au niveau de la synapse, comme des protéines de régulation des récepteurs ou des facteurs de croissance neuronale : alors que d'autres codent des facteurs de transcription nucléaires capables de modifier l'expression d'autres gènes dits « effecteurs tardifs ».

Deux vagues de gènes

La formation des souvenirs est donc un mécanisme à deux étapes. Lors d'une première vague rapide, des gènes précoces sont activés ; ils agissent comme des « commutateurs moléculaires » déclenchant une réponse génomique complexe où l'expression de nombreux gènes effecteurs change. Lors de la seconde étape, lorsque ces gènes sont activés, les protéines correspondantes sont synthétisées et transportées vers les synapses où elles permettent de remodeler durablement les réseaux neuronaux activés. L'un de ces gènes précoces est le gène Zif268 : il est rapidement activé dans les neurones de différentes structures du cerveau en fonction du type d'apprentissage en cours. Chez des souris mutantes où ce gène est inactivé, la plasticité synaptique disparaît et les souris, qui conservent leurs capacités d'apprentissage et ont une bonne mémoire à court terme, sont incapables de retenir l'information en mémoire à long terme.

On n'a encore qu'une vue fragmentaire des gènes, réseaux de gènes et mécanismes moléculaires impliqués dans ces modifications durables des réseaux neuronaux. En revanche, on sait que ces mécanismes moléculaires sont complexes. Ainsi, plus d'un millier de protéines neuronales forment un réseau d'interactions où chacune est « connectée » à n'importe quelle autre par seulement trois à quatre intermédiaires ! Sur plusieurs centaines de gènes étudiés chez des souris mutantes, l'inactivation des trois quarts d'entre eux altère la plasticité synaptique et conduit à des déficits mnésiques. Chez l'homme, plus de 300 gènes ont été associés à des maladies génétiques caractérisées par des troubles cognitifs. La complexité dans l'organisation des réseaux

neuronaux du cerveau et dans leur activité augmente encore avec celle des molécules et des gènes qui régissent le fonctionnement et la plasticité des neurones.

Ces connaissances, même parcellaires, permettent aujourd'hui d'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires qui causent certains dysfonctionnements de la mémoire associés au vieillissement ou à des pathologies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, ou encore différentes formes de retards mentaux d'origine génétique ou de maladies neurologiques ou psychiatriques. Grâce à l'utilisation de modèles animaux, les recherches visent à mieux comprendre les mécanismes à l'origine de ces maladies, à rechercher des marqueurs diagnostiques et à explorer de nouvelles pistes (pharmacologie moléculaire, thérapie génique, greffes de cellules souches, effets de l'environnement). Les enjeux sont immenses puisqu'il s'agit non seulement de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau en relation avec les processus mentaux, mais aussi d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine des maladies du cerveau.

Comme on l'a vu, les recherches actuelles montrent que les souvenirs peuvent s'inscrire dans le cerveau grâce à des modifications durables de l'efficacité des synapses entre neurones et la création de nouvelles connexions synaptiques. Mais des données récentes ont révélé une autre forme de plasticité du cerveau : certaines régions cérébrales restent capables de former, chez l'adulte, de nouveaux neurones, et ce tout au long de la vie, ce qui s'oppose au dogme qui a longtemps prévalu, selon lequel notre stock de neurones était établi à la naissance. Mais, à la fin des années 1990, plusieurs équipes ont montré qu'une neurogenèse se produit durant toute la vie dans des structures comme le bulbe olfactif et le gyrus denté de l'hippocampe. La formation de cellules nerveuses par divisions cellulaires ne serait donc pas l'apanage de la construction du cerveau pendant le développement.

Dans le gyrus denté de l'hippocampe, plusieurs milliers de nouveaux neurones sont produits chaque jour. Beaucoup d'entre eux meurent dans les semaines qui suivent leur naissance, mais une fraction notable survit. Ces nouvelles cellules, produites à partir d'une population de cellules progénitrices (les cellules « mères »), se différencient en majorité en neurones et migrent dans la couche cellulaire du gyrus denté. Là, les jeunes neurones mûrissent progressivement. En quelques semaines, leurs dendrites s'accroissent et commencent à recevoir des prolongements émis par d'autres neurones (des afférences), de même que leurs axones poussent et établissent des contacts avec des neurones cibles : ces jeunes neurones s'intègrent aux réseaux existants et acquièrent les propriétés fonctionnelles de neurones adultes. Leur fonction est encore mal connue, mais ils pourraient jouer un rôle non négligeable dans la mémoire. Ainsi, on sait que le séjour d'animaux dans des environnements enrichis en stimulations sensorielles et sociales améliore les capacités d'apprentissage et de mémoire. Or un facteur clé de cette amélioration des capacités mnésiques est l'augmentation importante de la production et de la survie de nouveaux neurones dans le gyrus denté de l'hippocampe.

[Une réactualisation permanente des souvenirs](#)

D'autres études chez l'animal ont montré que, si l'on empêche la production de nouveaux neurones, certaines capacités d'apprentissage sont réduites. Vers l'âge de deux à quatre semaines, les jeunes neurones en train d'achever leur maturation sont particulièrement sensibles à l'activation neuronale et leurs synapses « naïves » (qui n'ont pas encore été renforcées) sont très plastiques. Lors d'un apprentissage, il semble que certains de ces jeunes neurones, fraîchement connectés, soient recrutés préférentiellement ; ils survivent alors et participent au stockage du souvenir. Le rôle exact de cette forme de plasticité et les mécanismes impliqués sont encore peu connus, mais déjà la découverte de cette neurogenèse et des propriétés si particulières des jeunes neurones suscite un autre intérêt : pourrait-on un jour stimuler cette neurogenèse, diriger de nouveaux neurones vers des zones détruites du cerveau, voire y implanter directement des cellules souches neurales cultivées en laboratoire pour remplacer des cellules déficientes ou réparer un cerveau lésé ? Les applications possibles sont nombreuses, mais on ignore encore si ces approches pourront un jour constituer une voie thérapeutique chez l'homme.

On a longtemps cru que les souvenirs consolidés et stockés, et à condition qu'ils ne soient pas oubliés, restaient inchangés, prêts à être rappelés à la demande. Pourtant, cela ne semble pas être toujours le cas. Des recherches montrent que le fait de rappeler des souvenirs pourrait, dans certaines conditions, les effacer ou les rendre indisponibles pour un rappel ultérieur. Par exemple, plusieurs études chez l'animal montrent que l'injection d'un inhibiteur des synthèses de protéines qui ont lieu pendant ou juste après le rappel d'une information mémorisée et consolidée ne perturbe pas un second rappel survenant très peu de temps après, mais perturbe ce second rappel, si ce dernier est différé, par exemple de 24 heures. Tout se passe comme si les traces mnésiques de ces souvenirs devaient, juste après leur rappel, être une nouvelle fois consolidées pour être de nouveau disponibles pour un rappel ultérieur en mémoire à long terme. Plus surprenant encore, il semble qu'une grande partie des mécanismes moléculaires nécessaires à la consolidation initiale des souvenirs - activation de récepteurs synaptiques, de kinases, régulation de gènes et synthèses de protéines - soit de nouveau remise en action après le rappel pour reconsolider ces souvenirs. C'est le cas pour l'activation des récepteurs NMDA du glutamate, des MAP kinases ou du gène Zif268 dont nous avons évoqué l'importance pour la consolidation initiale des souvenirs, même s'il semble que toutes les molécules impliquées dans la consolidation ne soient pas de nouveau requises pour la reconsolidation. Si ces mécanismes cellulaires ne sont pas réactivés, un souvenir pourtant bien consolidé pourrait être oublié.

Beaucoup de questions sur le phénomène de reconsolidation et son importance dans la mémoire restent à explorer. S'il semble correspondre à une reconstruction du souvenir, il est possible qu'il serve surtout à incorporer de nouvelles informations à nos souvenirs pour les réactualiser, ou encore à mettre en mémoire de nouveaux souvenirs liés au précédent, créant plusieurs copies de souvenirs proches ou reliés. Doit-on pour autant reconsolider tous nos souvenirs à chaque rappel, jusqu'à notre adresse, des lieux familiers ou encore la signification des mots du vocabulaire ? Cela paraît peu probable. Aujourd'hui, on ignore si ce phénomène de reconsolidation après rappel se produit pour tous les types de souvenirs, qu'ils soient récents, anciens ou souvent rappelés, ou qu'ils concernent les mémoires épisodique, sémantique ou procédurale. Toutefois, cette notion de

vulnérabilité récurrente des souvenirs montre que nous ne devons plus penser à notre mémoire comme un élément fixe que l'on pourrait « sortir », puis « remettre à sa place » sous la même forme après chaque usage, mais comme quelque chose de dynamique qui est susceptible de changer après chaque rappel.

The Hippocampus Book, sous la direction de P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, J. O'Keefe, Oxford University Press, 2007.

E. BRUEL-JUNGERMAN, S. DAVIS, S. LAROCHE, *Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four*, in *The Neuroscientist*, vol. 13, pp. 492-505, 2007.

S. LAROCHE, *Un cerveau pour apprendre*, in *Apprendre et faire apprendre*, sous la direction de E. Bourgeois et G. Chapelle, pp. 39-52, PUF, 2006.

La mémoire. De l'esprit aux molécules, sous la direction de L. Squire et E. Kandel, De Boeck, 2002.

M. JONES et al., *A requirement for the immediate early gene Zif268 in the expression of late LTP and the consolidation of long-term memories*, in *Nature Neuroscience*, vol. 4, pp. 289-296, 2001.