

NEUROSCIENCES

comportements

Les bases biologiques de l'apprentissage

***D'après ERIC KANDEL & ROBERT HAWKINS
POUR LA SCIENCE N°181 NOVEMBRE 1992***

L'apprentissage semble résulter de modifications de l'intensité de couplage entre les neurones du cerveau. Ces modifications essentielles font de chacun d'entre nous un individu unique.

Au cours des dernières décennies, la neurobiologie, c'est-à-dire l'étude du cerveau, et la psychologie cognitive, ou étude de la pensée, ont progressivement fusionné pour éclairer d'un jour nouveau les phénomènes de perception, de langage, de mémoire et de conscience. On explore maintenant les bases biologiques de ces fonctions mentales. L'étude de l'apprentissage est exemplaire : on entrevoit les bases cellulaires, voire moléculaires des mécanismes neuronaux qui assurent l'apprentissage. Pour la première fois, on analyse certains mécanismes moléculaires d'une opération mentale ; la psychologie cognitive et la biologie moléculaire se rejoignent.

L'apprentissage correspond à l'acquisition de nouvelles connaissances, et la mémoire à la conservation des connaissances acquises. Notre connaissance du monde résulte essentiellement d'un apprentissage. L'apprentissage et la mémoire déterminent l'individualité de chacun de nous. mais, comme la culture est transmise de génération en génération, l'apprentissage dépasse l'individu : il propage des comportements adaptés et constitue un puissant moteur de progrès social. Inversement la perte de la mémoire provoque une perte de la conscience de soi, de l'histoire individuelle et sociale.

Jusque vers 1950. peu de psychologues admettaient que la mémoire soit une fonction mentale spécifique, distincte de la motricité, de la perception, de l'attention ou du langage. On connaissait depuis longtemps les aires cérébrales de ces fonctions, mais on n'avait pas localisé de centre de la mémoire.

À l'Institut neurologique de Montréal, Wilder Penfield fut le premier à penser différemment. Dans les années 1940, il utilisa des stimulations électriques pour dresser la carte corticale des fonctions motrice, sensorielle et linguistique chez des patients qui avaient subi un traitement neurochirurgical de l'épilepsie. Comme le cerveau ne contient pas de récepteurs de la douleur, les opérations neurochirurgicales étaient effectuées sous anesthésie locale : les patients, totalement conscients, décrivaient ce qu'ils ressentaient quand leurs aires corticales étaient électriquement stimulées. Penfield explora ainsi la surface corticale de plus de 1 000 patients. Parfois les patients décrivaient le souvenir cohérent d'une expérience antérieure : ces réponses mnémoniques étaient toujours déclenchées par une stimulation des lobes temporaux.

Lobes temporaux et mémoire

Le rôle des lobes temporaux dans la mémoire fut confirmé, dans les années 1950, par l'étude de patients dont l'épilepsie avait été traitée par une ablation bilatérale de l'hippocampe et des régions adjacentes des lobes temporaux. Le premier de ces patients, étudié par Brenda Milner, de l'Institut neurologique de Montréal, était un ouvrier spécialisé de 27 ans, H.M., qui avait souffert pendant plus de dix ans de crises épileptiques incurables et invalidantes, dont le foyer se trouvait dans les lobes temporaux. Après l'ablation de la partie médiane des deux lobes temporaux de ce patient, les crises s'atténuèrent, mais de graves troubles de la mémoire apparurent : H.M. ne pouvait plus former de nouveaux souvenirs.

En revanche. H.M. avait encore les souvenirs d'avant l'opération. Il se souvenait de son nom et parlait correctement, en employant un langage et un vocabulaire normal ; son QI était resté supérieur à la moyenne. Il se remémorait parfaitement les événements antérieurs à l'intervention chirurgicale, tels ceux relatifs à son enfance et à son métier ; sa mémoire à court terme était restée intacte. Seule sa capacité de transférer ses nouvelles connaissances de sa mémoire à court terme à sa mémoire à long terme avait disparu : il discutait normalement avec les membres de l'équipe médicale mais ne se souvenait pas d'eux, bien qu'il les vît chaque jour.

Les troubles de la mémoire résultant des lésions bilatérales du lobe temporal affectaient-ils toutes les formes d'apprentissage? B. Milner découvrit bientôt que non : les patients présentant ce type de lésions souffrent de troubles profonds, mais ils restent capables d'apprendre certaines tâches aussi bien que des sujets normaux, et conservent la mémoire de ces tâches assez longtemps. H.M., par exemple, apprenait normalement de nouvelles tâches motrices (*voir 1*). On découvrit ensuite que les patients traités comme H.M. acquièrent et mémorisent aussi des tâches qui mettent en œuvre des variations d'intensité de certaines réponses réflexes, tels l'accoutumance (ou habituation), la sensibilisation et le conditionnement classique.

1. UNE EXPÉRIENCE D'ÉCRITURE EN MIROIR, chez des patients souffrant de lésions du lobe temporal, révéla en 1960 l'existence de deux types distincts d'apprentissage. Le premier type, épargné par ces lésions temporales, assure des tâches automatiques, comme l'habileté motrice qui est testée par cette expérience : le sujet, qui ne peut voir sa main que dans le miroir,

tente de suivre le tracé d'une étoile. Le deuxième type d'apprentissage, perdu par les sujets dont les lobes temporaux sont lésés, intervient dans l'attention consciente et dans les processus cognitifs.

L'étude de ces patients révéla l'existence d'au moins deux mécanismes distincts d'acquisition des connaissances.

Les lésions des lobes temporaux perturbent gravement les formes « explicites » (ou « déclaratives ») d'apprentissage et de mémoire, c'est-à-dire celles qui dépendent du registre conscient. Elles épargnent toutefois les formes d'apprentissage inconscientes, ou « implicites ».

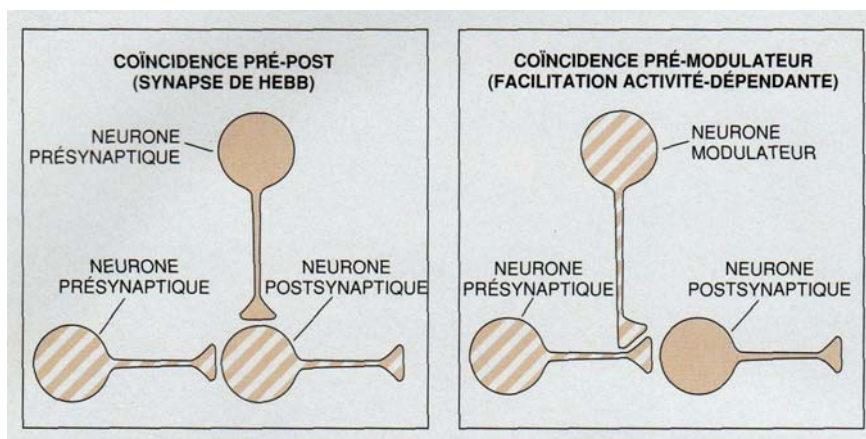
Apprentissages explicite et implicite

L'apprentissage explicite, rapide, peut résulter d'une seule expérience. Il nécessite souvent l'association de stimuli simultanés et forme des souvenirs d'événements localisés dans le temps et l'espace ; il est notamment à l'origine de la sensation de familiarité des souvenirs d'événements anciens. À l'opposé, l'apprentissage implicite est lent et résulte de la répétition de nombreux essais. Il nécessite souvent l'association de stimuli séquentiels et donne des connaissances sur les relations entre les événements. Il améliore la réalisation de tâches répétées, sans que le sujet soit généralement capable de décrire précisément ce qu'il a appris, et met en œuvre des systèmes de mémoire qui n'utilisent pas les connaissances de l'individu. Quand on demande à un patient tel que H.M. d'expliquer pourquoi il effectue mieux certaines tâches après cinq jours de pratique, il s'étonne : « De quoi parlez-vous ? Je ne me suis jamais entraîné. »

Chez les vertébrés, la mémoire explicite résulte du fonctionnement de structures temporales, tandis que la mémoire implicite résulte de l'activation des systèmes sensoriels et moteurs sollicités lors de l'apprentissage de la tâche : elle est acquise et conservée grâce à la plasticité de ces systèmes neuronaux. C'est pourquoi la mémoire implicite peut être étudiée dans les systèmes réflexes des vertébrés ou même des invertébrés simples, capables d'effectuer très bien des apprentissages implicites.

Découvrant ces deux formes d'apprentissage, les neurobiologistes les plus réductionnistes recherchèrent les systèmes cellulaires gouvernant chacune d'elles. Les systèmes neuronaux de la mémoire explicite et implicite stockent des informations concernant des associations de stimuli. Ces deux formes de mémoire résultaient-elles d'un même mécanisme cellulaire d'apprentissage ou de mécanismes différents ?

On supposait initialement que le stockage d'associations - implicite ou explicite - nécessitait un circuit neuronal complexe, mais cette hypothèse fut mise en cause par le psychologue canadien Donald Hebb, en 1949 : les apprentissages associatifs résulteraient d'un mécanisme simple basé sur l'activité simultanée de plusieurs neurones ; lorsque l'axone d'un neurone A active un neurone B (ou prend part à son activation) de façon répétée ou persistante, un phénomène de croissance ou un changement métabolique surviendrait dans un de ces neurones ou dans les deux, de sorte que le neurone A activerait plus efficacement le neurone B. Selon ce modèle, nommé « mécanisme associatif pré-post », la coïncidence de l'activité des neurones pré- et postsynaptiques renforce la connexion (la synapse) entre ces deux neurones (voir la figure 2).

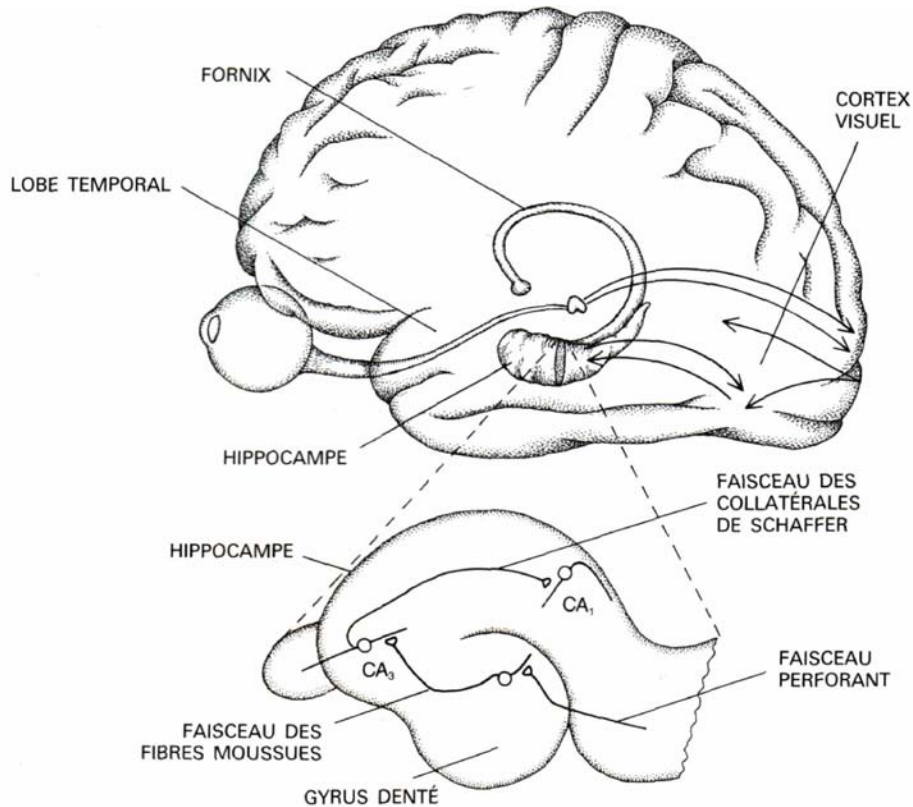


2. DEUX MECANISMES CELLULAIRES pourraient expliquer les changements associatifs de la force des synapses au cours de l'apprentissage. Dans le mécanisme de coïncidence pré-post, proposé par Donald Hebb en 1949, l'activité simultanée d'un neurone présynaptique et d'un neurone postsynaptique renforcerait la synapse qui les connecte. Dans le mécanisme de coïncidence prémodulatrice, proposé en 1963, la synapse entre deux neurones est renforcée même si le neurone postsynaptique n'est pas actif, lorsqu'un troisième neurone, le neurone modulateur, est actif en même temps que le neurone présynaptique. Les rayures indiquent les neurones qui doivent être simultanément actifs pour déclencher le changement associatif.

En 1963, étudiant le système nerveux de la limace de mer *Aplysia* dans le laboratoire d'Alfred Fessard, à l'Institut Marey, à Paris, Ladislav Tauc et E. Kandel proposèrent un deuxième modèle d'apprentissage associatif. La synapse entre deux neurones était parfois renforcée même lorsque le neurone post-synaptique était inactif, à condition qu'un troisième neurone, nommé neurone modulateur, augmente la libération de neuromédiateur par la terminaison axonale du neurone présynaptique. Ce mécanisme semblait participer à l'acquisition de l'association lorsque l'activité du neurone modulateur coïncidait avec celle du neurone présynaptique, c'est-à-dire lorsque le neurone modulateur émettait un potentiel d'action (une impulsion électrique) en même temps que le neurone présynaptique.

Plus tard, nous avons confirmé l'existence de ce mécanisme associatif «prémodulateur», avec Thomas Carew et Thomas Abrams, de l'Université Columbia, et avec Edgar Walters et John Byrne, de l'Université du Texas : chez l'aplysie, ce mécanisme prémodulateur participe à une forme d'apprentissage implicite, le conditionnement classique. Puis, en 1986, Holger Wigström et Bengt Gustafsson, à l'Université de Göteborg, découvrirent que, dans l'hippocampe (une région du cerveau à l'intérieur des lobes temporaux) de mammifères, le mécanisme associatif pré-post assure les modifications synaptiques nécessaires à l'apprentissage spatial, une forme d'apprentissage explicite.

La découverte de deux systèmes cellulaires d'apprentissage distincts, ayant chacun leurs propres règles associatives, laissait penser que les apprentissages implicite et explicite ne nécessitent pas de réseaux neuronaux complexes : la détection d'associations semblait résulter seulement de certaines interactions cellulaires. Le mécanisme pré-post et le mécanisme prémodulateur étaient-ils reliés? Examinons-les en détail avant de répondre à cette question.



3. L'HIPPOCAMPE est la partie du cerveau qui stocke les souvenirs durant plusieurs semaines, avant de les transférer progressivement à des régions spécialisées du cortex cérébral. Le schéma représente le processus de stockage d'une image visuelle. Les signaux nerveux se propagent jusqu'au cortex visuel, puis jusqu'à l'hippocampe, où ils sont conservés plusieurs semaines avant d'être transférés au cortex pour une mémorisation durable. L'hippocampe (agrandi en bas) contient trois principaux circuits synaptiques qui sont capables de potentialisation à long terme et qui interviennent probablement dans la mémorisation. La potentialisation à long terme est différente dans les régions CA₁ et CA₃ de l'hippocampe.

Le mécanisme prémodulateur

Le mécanisme prémodulateur, tout d'abord, participe au conditionnement classique chez *Aplysia*. Le conditionnement classique fut initialement décrit au début du XX^e siècle par le physiologiste russe Ivan Pavlov, qui comprit qu'il s'agissait là de la forme la plus simple d'apprentissage de l'association entre deux événements. Dans le conditionnement classique, un stimulus inefficace, le stimulus conditionnel, est associé plusieurs fois de suite à un stimulus très efficace, le stimulus inconditionnel. Initialement le stimulus conditionnel ne produit qu'une réaction faible, voire nulle, tandis que le stimulus inconditionnel déclenche une réaction puissante sans conditionnement préalable.

À la suite du conditionnement (ou apprentissage), le stimulus conditionnel devient capable de produire une réaction plus intense ou une réaction totalement nouvelle. Par exemple, le son d'une cloche (le stimulus conditionnel) ne déclenche une réaction comportementale, tel le retrait d'une patte, que s'il est associé répétitivement à une décharge électrique sur la patte (le stimulus inconditionnel), qui produit invariablement le retrait de cette patte. Généralement le conditionnement n'apparaît que si le stimulus conditionnel précède le stimulus inconditionnel d'une durée bien précise. On estime que l'animal apprend alors à prévoir les relations entre les deux stimuli.

Le système nerveux de l'aplysie, qui ne contient que 20 000 neurones environ, permet d'étudier les mécanismes cellulaires du conditionnement classique. L'aplysie est capable de quelques réflexes simples, comme la rétraction des branchies. Normalement l'animal rétracte ses branchies lorsqu'on stimule une autre partie de son corps, comme le manteau ou le siphon (une extension charnue de son corps), qui sont chacun innervés par leurs propres groupes de neurones sensoriels. Chacun de ces

groupes a des contacts synaptiques avec les neurones moteurs des branchies, ainsi qu'avec divers groupes d'interneurones excitateurs et inhibiteurs eux-mêmes reliés aux neurones moteurs. Avec T. Carew et E. Walters, nous avons découvert que le réflexe de rétraction des branchies peut être conditionné.

Nous avons associé une faible stimulation tactile d'un de ces circuits, par exemple celui du siphon, à un stimulus inconditionnel (un fort choc électrique) appliqué sur la queue. L'autre circuit, celui du manteau, nous sert alors de témoin : nous le stimulons le même nombre de fois que le circuit du siphon, mais n'associons pas de choc électrique sur la queue à cette stimulation. Après cinq stimulations, la rétraction des branchies est plus importante pour une stimulation du siphon (le circuit associé) que pour une stimulation du manteau (le circuit non associé). Quand on inverse la procédure, en associant le stimulus inconditionnel à la stimulation du manteau, le réflexe de rétraction devient plus important pour la stimulation du manteau que pour celle du siphon. Ce conditionnement ressemble étonnamment à ceux des vertébrés.

Pour en comprendre le mécanisme, nous avons analysé les connexions entre les neurones sensoriels et leurs cellules cibles, les interneurones et les neurones moteurs. La stimulation des neurones sensoriels du siphon ou du manteau engendre des potentiels synaptiques excitateurs dans les interneurones et les neurones moteurs. Ces potentiels créent des décharges des neurones moteurs qui entraînent la rétraction des branchies. Le stimulus inconditionnel sur la queue active de nombreux autres groupes de cellules, dont certains provoquent aussi des mouvements des branchies. Parmi eux, on trouve trois groupes de neurones modulateurs ; l'un d'eux libère un neuromédiateur particulier, la sérotonine (les neuromédiateurs libérés par les cellules présynaptiques transmettent les signaux nerveux aux cellules postsynaptiques en se fixant sur des récepteurs de la surface de celles-ci ; à l'intérieur des cellules postsynaptiques, d'autres composés chimiques nommés «seconds messagers» transmettent l'information).

Les neurones modulateurs augmentent la libération de neuromédiateur par les terminaisons axonales des neurones sensoriels du siphon et du manteau. Cette augmentation, nommée facilitation présynaptique, favorise aussi une forme d'apprentissage non associatif, la sensibilisation, au cours de laquelle un animal apprend à augmenter ses réflexes de défense après avoir reçu un stimulus nocif (voir *Les petits systèmes de neurones*, par Eric Kandel, *Pour la Science* n° 25, novembre 1979). Cette forme d'apprentissage est «non associative», parce qu'elle ne résulte pas d'un couplage de plusieurs stimuli.

La facilitation présynaptique

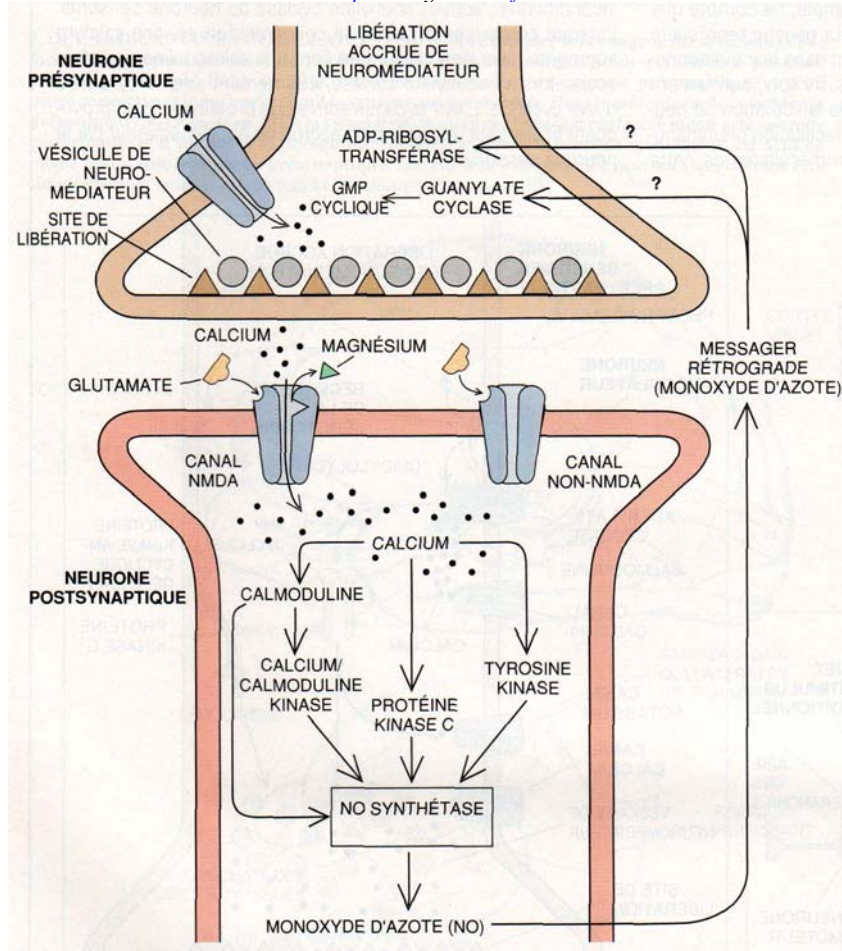
Comment la facilitation présynaptique du conditionnement classique se produit-elle? La répartition temporelle des stimuli est déterminante : un conditionnement classique n'apparaît que si le stimulus conditionnel précède le stimulus inconditionnel d'un intervalle de temps précis, souvent bref. Dans le cas de la rétraction des branchies chez l'aplysie conditionnée par un choc électrique sur la queue, cet intervalle est approximativement de 0,5 seconde. Lorsque l'intervalle de temps entre les deux stimuli est supérieur ou inférieur, le conditionnement classique est beaucoup diminué, voire annulé.

Dans le réflexe de rétraction des branchies, la précision temporelle du conditionnement découle en partie de la convergence des stimuli conditionnel et inconditionnel sur les mêmes neurones sensoriels. Le stimulus inconditionnel agit sur les neurones sensoriels par l'intermédiaire des neurones modulateurs, notamment ceux qui libèrent la sérotonine, tandis que le stimulus conditionnel agit directement sur ces mêmes neurones sensoriels. Nous avons montré que les neurones modulateurs activés par le stimulus inconditionnel sur la queue provoquent une facilitation présynaptique plus intense lorsque les neurones sensoriels viennent juste d'être activés par le stimulus conditionnel. En revanche, les potentiels d'action des neurones sensoriels activés par le choc sur la queue ne modifient pas cette facilitation.

Cette forme nouvelle de facilitation présynaptique est dite «activité dépendante». Elle nécessite le même intervalle de temps à l'échelle cellulaire et à l'échelle comportementale ; on a donc supposé qu'elle était à l'origine du conditionnement classique : ainsi le mécanisme cellulaire de ce conditionnement, dans le cas des branchies de l'aplysie, serait une forme élaborée de facilitation présynaptique. Il existerait une sorte d'«alphabet cellulaire» de l'apprentissage, où les mécanismes gouvernant les formes complexes d'apprentissage résulteraient de la combinaison de mécanismes gouvernant les formes simples d'apprentissage.

Pourquoi les potentiels d'action émis par les neurones sensoriels qui sont activés par le stimulus conditionnel, juste avant l'application du stimulus inconditionnel sur la queue, augmentent-ils la facilitation présynaptique? Nous avons montré que la libération de sérotonine par les neurones modulateurs, sous l'effet du choc sur la queue, déclenche une cascade de modifications biochimiques dans les neurones sensoriels (voir l'encadré). Tout d'abord, la sérotonine se lie à un récepteur membranaire qui active une enzyme, l'adénylate cyclase. Celle-ci transforme alors l'ATP (une des molécules qui fournit l'énergie aux cellules) en AMP cyclique, lequel active une autre enzyme, une protéine kinase. En phosphorylant les protéines (en leur ajoutant un groupe phosphate), les protéines kinases augmentent ou diminuent l'activité de ces dernières.

L'activation de la protéine kinase des neurones sensoriels a deux effets importants à court terme. Premièrement cette protéine kinase phosphoryle les protéines qui forment les canaux potassium de la membrane cellulaire : elle diminue ainsi la sortie d'ions potassium qui assure normalement la repolarisation de la membrane, après le potentiel d'action. La diminution du courant d'ions potassium prolonge donc le potentiel d'action, maintenant les canaux calciques ouverts plus longtemps : davantage d'ions calcium entrent dans la cellule. Dans la terminaison présynaptique, cette entrée accrue d'ions calcium favorise la libération d'une grande quantité de neuromédiateur.



4. LA POTENTIALISATION À LONG TERME résulte d'une dépolarisation de la membrane postsynaptique à la suite de l'activation des canaux des récepteurs non-NMDA. Cette dépolarisation supprime le blocage des canaux NMDA par les ions magnésium et provoque l'entrée d'ions calcium dans la cellule. Ces ions calcium activent des protéines kinases qui déclenchent alors la potentialisation à long terme. La cellule postsynaptique semble libérer un messageur rétrograde qui diffuse jusqu'à la cellule présynaptique. Ce messageur, qui pourrait être le monoxyde d'azote, augmenterait la libération de neurotransmetteur (le glutamate) par la cellule présynaptique, peut-être en activant l'adénylate cyclase ou l'ADP-ribosyl transférase.

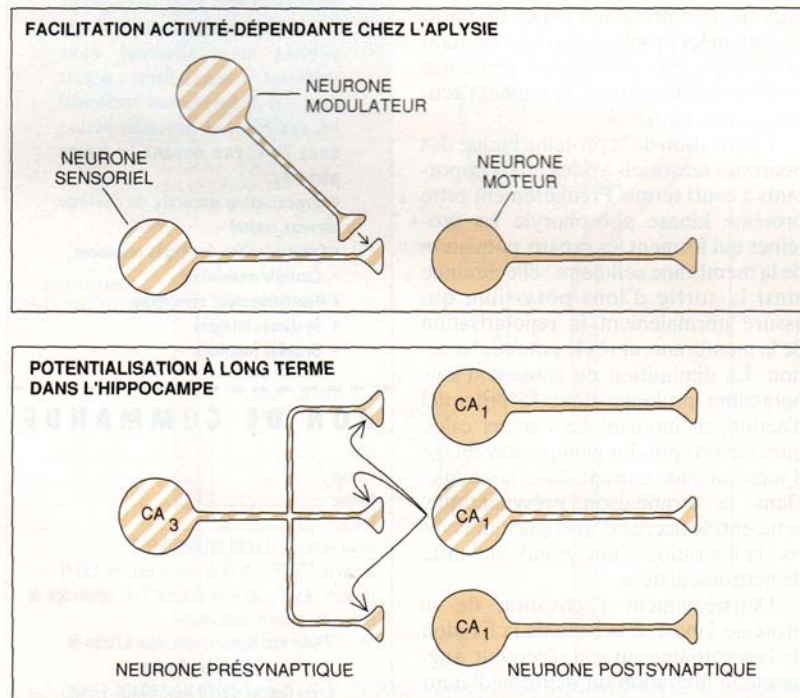
Deuxièmement l'activation de la protéine kinase, à la suite de la fixation de la sérotonine sur son récepteur, augmente la libération du neurotransmetteur par les neurones sensoriels indépendamment des ions calcium, parce qu'elle pousse les vésicules contenant le neurotransmetteur vers les sites membranaires de libération. Dans l'induction de ce transfert, l'AMP cyclique agit de concert avec un autre second messageur, la protéine kinase C, qui est aussi activée par la fixation de la sérotonine sur son récepteur.

Pourquoi les potentiels d'action augmentent-ils les effets de la sérotonine quand les neurones sensoriels les émettent, juste avant l'application du stimulus inconditionnel? Dans les neurones sensoriels, les potentiels d'action déclenchent l'entrée d'ions sodium et d'ions calcium ainsi que la sortie d'ions potassium, modifiant ainsi le potentiel transmembranaire. T. Abrams et E. Kan-del ont montré que la facilitation du conditionnement provient essentiellement de l'entrée des ions calcium dans les neurones sensoriels : les ions calcium s'y lient à la calmoduline, une protéine qui amplifie l'activation de l'adénylate cyclase ; cette dernière, qui catalyse la synthèse de l'AMP cyclique, constitue ainsi le point de convergence des stimuli conditionnel et inconditionnel.

En définitive, les stimuli conditionnel et inconditionnel transmettent aux neurones sensoriels deux signaux différents (l'entrée d'ions calcium et la fixation de la sérotonine sur son récepteur, respectivement) qui convergent sur la même enzyme. L'intervalle de 0,5 seconde entre ces deux stimuli, responsable de l'apprentissage dans le cas de la rétraction des branchies, correspondrait au temps durant lequel les ions calcium restent suffisamment nombreux dans la terminaison présynaptique pour se lier à la calmoduline et pour activer l'adénylate cyclase, qui synthétise alors davantage d'AMP cyclique en réponse à la sérotonine.

L'apprentissage par amplification de la synthèse de l'AMP cyclique a été retrouvé chez d'autres espèces animales que l'aplysie. Ainsi, chez la mouche du vinaigre, ou drosophile, des études génétiques ont révélé que le conditionnement dépend d'un mécanisme moléculaire similaire à celui de l'aplysie. Normalement la drosophile peut être conditionnée, mais certains individus dont un gène est muté présentent des capacités d'apprentissage déficientes. Chez les mutants *rutabaga*, par exemple, le gène défectueux code une adénylate cyclase qui n'est plus stimulée par le complexe calcium/calmoduline et qui est particulièrement abondante dans une région du cerveau essentielle pour certains types d'apprentissage associatif. Les études

génétiques de la drosophile confirment ainsi les études biologiques de l'aplysie : l'AMP cyclique est un second messager crucial dans des formes élémentaires d'apprentissage implicite et de mémorisation.



5. LES PROCESSUS ASSOCIATIFS qui contribuent à l'apprentissage chez l'aplysie et dans l'hippocampe des mammifères pourraient mettre en jeu des mécanismes similaires. L'un de ces mécanismes communs ferait intervenir une substance modulatrice qui augmenterait la libération de neuromédiateur par les terminaisons présynaptiques lorsque le neurone présynaptique est actif. Les hachures indiquent les neurones qui doivent être simultanément actifs pour provoquer les changements associatifs.

L'apprentissage explicite

Quels mécanismes gouvernent l'apprentissage explicite? Dans ce type d'apprentissage complexe, les associations entre stimuli correspondent-elles aussi à des mécanismes cellulaires? Dans l'affirmative, ces mécanismes diffèrent probablement des mécanismes de l'apprentissage implicite car, contrairement au conditionnement classique, l'apprentissage explicite est souvent meilleur lorsque l'association porte sur des stimuli simultanés. Par exemple, nous reconnaissons plus facilement le visage d'une personne que nous avons déjà rencontrée quand nous voyons celle-ci dans un contexte spécifique : la coïncidence des stimuli du visage et de la situation nous aide à identifier cette personne.

Nous avons vu que le lobe temporal est essentiel à l'apprentissage explicite chez l'Homme mais, encore récemment, on ignorait quelle partie exacte du lobe temporal perturbait le stockage de la mémoire. Mortimer Mishkin, des Instituts américains de la santé (NIH), et quelques autres ont récemment montré que l'hippocampe, une structure située dans les lobes temporaux, est essentiel à la mémoire chez l'Homme et chez l'animal. Cependant les lésions de l'hippocampe ne perturbent que la mémorisation des événements récents, car les individus comme H.M. conservent une bonne mémoire des événements antérieurs à leur lésion. Par conséquent, l'hippocampe semble n'être qu'un site temporaire de stockage des souvenirs : il traite les informations récemment acquises pendant quelques semaines à quelques mois, puis il transfère ces informations à des aires spécialisées du cortex cérébral, où elles sont stockées durablement (voir *Le cerveau et le langage*, par Antonio Damasio et Hanna Damasio). Enfin les souvenirs stockés dans ces diverses aires corticales peuvent être rappelés par le système de mémoire immédiate du cortex préfrontal (voir *Mémoire et pensée*, par Patricia Goldman-Rakic).

La potentialisation à long terme

En 1973, Timothy Bliss et Terje Lomo, dans l'équipe de Per Andersen, à Oslo, découvrirent que certains neurones de l'hippocampe possèdent une plasticité remarquable, du type de celle requise pour l'apprentissage : un bref train de potentiels d'action de haute fréquence, dans une des voies neuronales de l'hippocampe, augmente durablement l'efficacité de la transmission synaptique dans cette voie. Cette augmentation, nommée «potentialisation à long terme», dure plusieurs heures chez l'animal anesthésié, et plusieurs jours à plusieurs semaines chez l'animal éveillé et libre de ses mouvements.

Cette potentialisation à long terme diffère selon les types de synapses de l'hippocampe. Nous n'examinerons ici que la forme qui présente les deux caractéristiques suivantes : elle fait intervenir un mécanisme associatif du type de celui proposé par D. Hebb (pour que la synapse soit renforcée, les neurones pré- et postsynaptiques doivent être activés simultanément) ; et elle est spécifique, c'est-à-dire qu'elle ne concerne que le circuit neuronal qui a été stimulé.

Pourquoi la potentialisation à long terme requiert-elle la décharge simultanée des cellules pré- et postsynaptiques? Dans les principaux circuits neuronaux de l'hippocampe, le neuromédiateur est un acide aminé, le glutamate. La

potentialisation à long terme résulte de la fixation du glutamate sur ses récepteurs à la surface des cellules cibles (voir la figure 4). Il existe deux types de récepteurs du glutamate : les récepteurs NMDA (ainsi nommés parce qu'ils fixent aussi un acide aminé synthétique, le A'-méthyl D-aspartate) et les récepteurs non-NMDA. Ces derniers règlent la plus grande part de la transmission synaptique assurée par le glutamate, parce que le canal ionique associé aux récepteurs NMDA est généralement bloqué par des ions magnésium : il ne s'ouvre que lorsque la cellule postsynaptique est dépolarisée. En outre, l'activation des canaux NMDA n'est optimale que lorsque les deux signaux - la liaison du glutamate avec le récepteur NMDA et la dépolarisation de la cellule postsynaptique - sont simultanés. Cette caractéristique confère au récepteur NMDA des propriétés associatives semblables à celles de l'adénylate cyclase, mais la nécessité d'une activation simultanée le rend plus adapté à l'apprentissage explicite qu'à l'apprentissage implicite.

Les ions calcium qui entrent dans la cellule postsynaptique lorsque le canal NMDA est ouvert assurent la potentialisation à long terme en activant au moins trois protéines kinases différentes.

L'induction de la potentialisation à long terme résulte de la dépolarisation postsynaptique, qui fait entrer des ions calcium dans la cellule ; ces ions activent des protéines kinases qui agissent comme seconds messagers. Le maintien de cette potentialisation requiert une augmentation de la libération du glutamate par le neurone présynaptique.

Si un événement postsynaptique (l'entrée d'ions calcium par les canaux NMDA) assure l'induction de la potentialisation à long terme, c'est un événement présynaptique (la libération accrue de glutamate) qui assure son maintien : on a donc supposé qu'un messenger chimique était envoyé aux neurones présynaptiques par les neurones postsynaptiques. Cette hypothèse d'un messenger rétrograde est troublante, car depuis renonciation du principe de « polarisation dynamique » par le neuro-anatomiste espagnol Santiago Ramón y Cajal, toutes les synapses étudiées s'étaient révélées transmettre les signaux dans un seul sens, de la cellule présynaptique vers la cellule postsynaptique.

Un messenger rétrograde

Avec la potentialisation à long terme, on découvre que les seconds messagers activés par les ions calcium, ou les ions calcium eux-mêmes, semblent provoquer la libération d'un messenger rétrograde par les neurones postsynaptiques activés ; ce messenger diffuserait vers les terminaisons du neurone présynaptique, où il activerait un ou plusieurs seconds messagers qui augmenteraient la libération du glutamate, prolongeant ainsi la potentialisation à long terme.

Contrairement aux terminaisons présynaptiques, qui stockent les neuromédiateurs dans des vésicules et les libèrent dans des sites spécialisés, les terminaisons postsynaptiques ne contiennent pas d'organites de libération des messagers rétrogrades : ces derniers doivent donc diffuser rapidement dans la fente synaptique, de la cellule postsynaptique vers la terminaison présynaptique. En 1991, plusieurs groupes ont observé que le monoxyde d'azote (de formule chimique NO) pouvait être un tel messenger rétrograde. Notamment Jean-Charles Blanchard et Georg Böhme, de la Société *Rhône-Poulenc*, à Vitry-sur-Seine, Thomas O'Dell et Ottavio Arancio, dans notre laboratoire, Erin Schuman et Daniel Madison, de l'Université de Stanford et Paul Chapman, de l'École de médecine du Minnesota, ont découvert que l'inhibition de la synthèse du monoxyde d'azote dans le neurone postsynaptique, ou son piégeage dans la fente synaptique, bloquent l'induction de la potentialisation à long terme ; inversement l'application de monoxyde d'azote sur les neurones présynaptiques augmente la libération de glutamate par ces derniers.

En étudiant l'application de monoxyde d'azote sur des coupes minces d'hippocampe, Scott Small, Min Zhuo et nous-mêmes avons découvert que le monoxyde d'azote ne déclenche la potentialisation à long terme que lorsqu'il est associé à une activation des neurones présynaptiques, et peut-être aussi à un influx d'ions calcium. Ce mécanisme rappelle la facilitation présynaptique détectée chez l'aplysie conditionnée.

En résumé, la potentialisation à long terme résulte apparemment de la combinaison de deux mécanismes synaptiques d'apprentissage associatif indépendants : un mécanisme associatif pré-post auquel participent les récepteurs NMDA, et un mécanisme associatif de facilitation présynaptique activité-dépendante. L'activation des récepteurs NMDA de la cellule postsynaptique produit un signal rétrograde (la libération de monoxyde d'azote), qui déclenche la libération de neuromédiateur par les neurones présynaptiques lorsque ces derniers sont activés.

Quels sont les avantages de la combinaison de deux mécanismes associatifs : la mise en œuvre des récepteurs NMDA postsynaptiques et la facilitation présynaptique activité-dépendante? Si la facilitation présynaptique est produite par une substance diffusible, celle-ci diffuse probablement aussi vers les neurones voisins. Tobias Bonhoeffer, à l'Institut Max Planck de Francfort, a montré que la potentialisation à long terme d'une cellule postsynaptique se propage aux cellules postsynaptiques voisines. Le couplage de la facilitation présynaptique et d'une activité garantirait que seules les cellules présynaptiques actives subissent la potentialisation à long terme (voir la figure 5).

La découverte de modifications synaptiques simples à la base de quelques apprentissages explicites et implicites fait imaginer une surprenante possibilité réductionniste : il existerait une relation directe entre ces diverses formes d'apprentissage associatif et des propriétés cellulaires fondamentales. Dans les exemples que nous avons considérés, ces propriétés semblent résulter de deux protéines spécifiques - l'adénylate cyclase et le récepteur NMDA - qui réagissent à deux signaux indépendants, ceux des stimuli conditionnel et inconditionnel. Naturellement les mécanismes associatifs ne tiennent pas seulement à ces deux protéines : ces dernières sont dans des cellules au métabolisme complexe, qui appartiennent elles-mêmes à des réseaux dont la redondance, le parallélisme et l'intégration sont considérables.

La mémorisation

Dans l'hippocampe, la potentialisation à long terme participe-t-elle au processus de mémorisation? Apparemment oui, car Richard Morris et ses collègues de l'École de médecine d'Edimbourg ont montré que, lorsque les récepteurs NMDA de l'hippocampe sont bloqués, les animaux deviennent incapables d'apprendre une tâche qui nécessite de la mémoire spatiale. Par conséquent, les récepteurs NMDA de l'hippocampe, et peut-être la potentialisation à long terme, interviennent probablement dans l'apprentissage spatial.

Plusieurs questions restent posées. Quels sont les mécanismes qui assurent la persistance des modifications synaptiques résultant d'un apprentissage implicite ou explicite? Et comment les souvenirs sont-ils conservés durablement?

L'étude de l'aplysie et de quelques mammifères indique que les mémorisations implicite et explicite s'effectuent en plusieurs étapes. D'abord l'information est stockée dans une mémoire à court terme (durant quelques minutes à quelques heures), qui met en jeu des variations de la force des synapses préexistantes ; ces variations sont liées à des modifications d'un second messager semblables à celles que nous avons décrites. Puis la mémorisation à long terme (qui dure plusieurs semaines à plusieurs mois) a lieu au même endroit, grâce à des mécanismes tout à fait différents : l'activation de nouveaux gènes, l'expression de nouvelles protéines et l'établissement de nouvelles synapses. Chez l'aplysie, les stimuli qui engendrent la mémorisation durable de la sensibilisation et du conditionnement classique augmentent le nombre des terminaisons présynaptiques. La potentialisation à long terme produit dans l'hippocampe des modifications anatomiques analogues.

Si la mémoire à long terme correspond à des modifications anatomiques, l'anatomie de notre cerveau doit constamment changer lorsque nous apprenons ou lorsque nous oublions. Se modifie-t-elle, par exemple, quand nous lisons ce numéro de *Pour la Science*!

L'étude la plus intéressante de cette question est-elle de Michael Merzenich, de l'Université de Californie, qui a examiné la représentation de la main dans l'aire sensorielle du cortex cérébral. On pensait que cette représentation était stable toute la vie, mais M. Merzenich a montré que les cartes corticales varient constamment selon l'activité des circuits sensoriels. Comme chacun de nous est élevé dans un environnement particulier, reçoit des combinaisons particulières de stimuli et exerce ses habiletés sensorielles et motrices de façon spécifique, chacun de nous possède un cerveau d'architecture particulière. Les modifications dues à l'activité, ajoutées à l'unicité du patrimoine génétique, constituent la base biologique de l'individualité.

Dans une de ses expériences, M. Merzenich a enseigné à un singe à toucher un disque en rotation uniquement avec les trois doigts médians d'une main : après plusieurs milliers d'essais, la partie du cortex qui représentait les trois doigts médians s'était agrandie aux dépens de la partie qui représentait les deux autres doigts (*voir l'encadré*). L'exercice avait modifié la représentation corticale des doigts les plus actifs. Des résultats récents indiquent que les synapses corticales du système somatosensoriel se modifient constamment en fonction de l'activité, par un mécanisme similaire à la potentialisation à long terme.

Comme le montre Caria Shatz dans son article *La maturation du cerveau*, le remaniement des synapses, au cours du développement, met en jeu un mécanisme synaptique qui pourrait ressembler à la potentialisation à long terme. Si l'on découvre des mécanismes moléculaires communs à l'apprentissage et à certaines étapes du développement et de la croissance, l'étude de l'apprentissage rapprochera la psychologie cognitive et la biologie moléculaire. Cette unification devrait démystifier les opérations mentales et placer leur étude au cœur de la biologie actuelle.

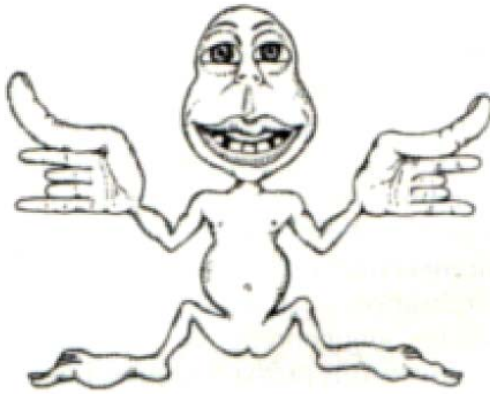
Eric KANDEL est professeur de neurobiologie à l'Université Columbia de New York. Robert HAWKINS est assistant à cette même université.

Brenda MILNER, *Amnesia Following Opération on thé Temporal in Amnesia : Clinical, Psychological and Medicolegal Aspects*, sous la direction de C.W.M. Whitty et O.L. Zangwill, Butterworths, 1966.

R.D. HAWKINS, T.W. ABRAMS, T.J. CAREW et E.R. KANDEL, *A Cellular Mechanism of Classical Conditioning in Aplysia : Activity-Dépendent Amplification of Presynaptic Facilitation in Science*, vol. 219, pp. 400-405, 28 janvier 1983.

Larry R. SQUIRE, *Memory and the Hippocampus : A Synthesis from Findings with Rats, Monkeys and Humans in Psychological Review*, vol. 99, n° 2, pp. 195-231, avril 1992.

LA REPRÉSENTATION DE LA SURFACE DU CORPS DANS LE CORTEX



C et homoncule («petit homme») indique comment la surface du corps est représentée dans le cortex somatosensoriel. Les parties du corps les plus sensibles, comme les doigts et les lèvres, correspondent à une surface de cortex proportionnellement supérieure à celles des autres zones corporelles.

À San Francisco, Michael Merzenich et ses collègues ont récemment démontré les effets d'un entraînement chez le singe. Les doigts du singe sont représentés dans l'aire 3b et dans l'aire 1 du cortex somatosensoriel (*a*). Les schémas *b* et *d* montrent les régions correspondant à la surface des cinq doigts du singe adulte, avant (*b*) et après (*d*) l'entraînement. Au cours de l'expérience, le singe faisait tourner un disque une heure par jour, en utilisant seulement les doigts 2, 3 et parfois 4 d'une de ses mains. Après trois mois d'entraînement, l'aire corticale représentant les trois doigts utilisés avait notablement augmenté.

