



> Aujourd'hui, le champ des neurosciences prend à bras-le-corps cette question fondamentale: comment notre cerveau relie-t-il nos souvenirs dans le temps et l'espace? Jusqu'à présent, l'immense majorité des recherches sur la mémoire se sont concentrées sur la manière dont nous acquérons, stockons, récupérons et altérons nos souvenirs individuels. Mais la plupart de ces souvenirs ne sont pas des entités uniques et isolées. Nous savons que le rappel d'un souvenir en ravive un autre, suscitant des séquences qui nous aident à mieux prédire et comprendre le monde qui nous entoure.

Les mécanismes fondamentaux que le cerveau utilise pour créer ces associations de souvenirs commencent à être mieux compris après vingt ans de recherches menées dans plusieurs laboratoires, dont le nôtre. Comprendre les processus physiques mis en jeu dans l'intrication de ces souvenirs aura des conséquences qui, outre la connaissance de nos ressorts intimes, nous aideront peut-être à éviter les troubles de la mémoire mettant à mal notre capacité à former des souvenirs et à les lier les uns aux autres...

L'ARCHITECTE DE LA MÉMOIRE

Nous avons commencé à étudier l'association des souvenirs, au début des années 1990. Un élément déclencheur a été notre découverte, par hasard, de l'«allocation neuronale»: nous nous sommes aperçus que le cerveau utilise des règles spécifiques pour attribuer des fragments d'une information apprise à des groupes séparés de neurones dans des régions cérébrales impliquées dans la formation de la mémoire.

Tout a commencé lors d'une conversation avec Michael Davis, aujourd'hui à l'université Emory, à Atlanta, aux États-Unis. Cet ami et collègue me faisait part de travaux où son équipe manipulait chez des rats un gène nommé *CREB* pour amplifier leur mémoire émotionnelle, par exemple l'association, dans leur mémoire, d'un bip et d'un choc électrique.

Par le passé, mon équipe avait découvert, en collaboration avec d'autres, que le gène *CREB* participe à la formation de la mémoire à long terme. Il remplit cette fonction en codant une protéine qui régule l'expression d'autres gènes nécessaires à la mémoire. Au cours d'un processus d'apprentissage, certaines synapses (les structures cellulaires que les neurones utilisent pour communiquer) se créent, ou se renforcent, de façon à faciliter les échanges entre

neurones. La protéine *CREB* agit comme un architecte moléculaire dans ce processus.

Étonnamment, le groupe de Michael Davis avait réussi à améliorer la mémoire en n'augmentant la production de *CREB* que dans un petit sous-groupe de neurones de l'amygdale, une région cérébrale essentielle pour la mémoire des émotions. Une question me tarauda: comment la mémoire s'était-elle retrouvée dans une poignée de neurones où elle pouvait tirer avantage de quantités plus élevées de *CREB*? Se pouvait-il que la protéine *CREB* non seulement orchestre la formation de souvenirs, mais aide aussi à assurer que les neurones qui la produisent aient plus de chances que les autres de participer à la formation de souvenirs?

En science, trouver les bonnes questions est tout aussi important que d'y répondre. Lors de cette conversation, j'ai compris à quel point les neuroscientifiques connaissaient peu les règles qui assignent un souvenir donné à un groupe de neurones dans les différentes régions cérébrales dédiées à la mémoire. Nous avons donc décidé d'explorer cette question, et nous nous sommes concentrés sur les fonctions de la protéine *CREB* dans deux régions cérébrales clés pour la mémoire: l'amygdale, déjà citée, mais aussi l'hippocampe, crucial dans la mémoire des lieux.

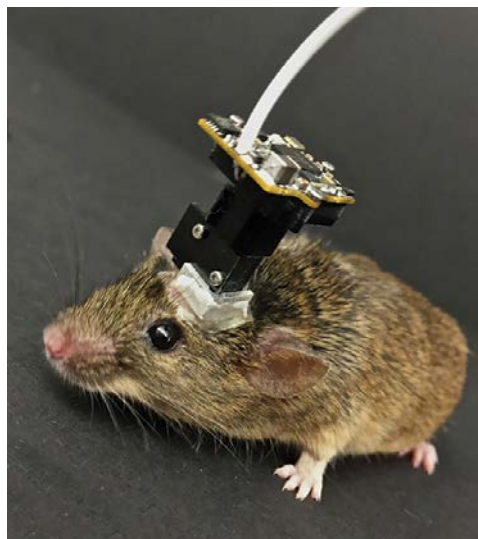
On doit une première percée importante à Sheena Josselyn, désormais à l'université de Toronto, au Canada, qui avait étudié *CREB* dans le laboratoire de Michael Davis. Dans une série d'expériences, elle s'est servie d'un virus pour introduire des exemplaires supplémentaires du gène *CREB* dans certains neurones de l'amygdale de souris. Elle a montré que ces neurones avaient dès lors près de quatre fois plus de chances de stocker des souvenirs effrayants que les cellules voisines.

En 2007, nous avons accumulé les preuves que les souvenirs émotionnels ne sont pas attribués à des neurones au hasard dans l'amygdale. Les cellules qui prennent en charge les souvenirs sont celles qui produisent le plus de protéines *CREB*. Nous avons ensuite montré que cette protéine a une fonction analogue dans d'autres régions du cerveau, dont l'hippocampe et le cortex, la partie la plus externe du cerveau.

Pour confirmer le rôle de la protéine *CREB* dans l'allocation des souvenirs aux différents neurones, nous nous sommes orientés vers des méthodes récentes qui ont bouleversé l'étude de la mémoire ces dernières années. Ces techniques de laboratoire permettent d'activer ou de désactiver des neurones, avec pour effet de raviver un souvenir ou de le maintenir silencieux. C'est grâce à ces outils que

LES NEURONES
SUREXPRIMANT LE
GÈNE *CREB* ONT
QUATRE FOIS PLUS
DE CHANCES
DE STOCKER DES
SOUVENIRS QUE LES
CELLULES VOISINES

Le miniscope est un minimicroscope qui montre les souvenirs en formation dans un cerveau de souris. Grâce à lui, on observe directement les neurones qui s'activent dans le cerveau de l'animal, sans limiter les mouvements de ce dernier.



Yu Zhou, dans mon laboratoire, a modifié un petit groupe de neurones de l'amygdale de souris de sorte qu'ils produisent de plus grandes quantités de CREB ainsi qu'une autre protéine mise au point par le laboratoire d'Edward Callaway, à l'institut Salk d'études biologiques, à La Jolla, en Californie. Grâce à cette protéine, nous réduisons au silence les neurones produisant de la protéine CREB au moment où nous le souhaitons. Lorsque nous éteignons les neurones riches en CREB et laissons actifs ceux qui en produisaient des quantités plus faibles, la mémoire des émotions était supprimée. Les neurones produisant de grosses quantités de CREB étaient ainsi de toute évidence impliqués dans le stockage des souvenirs.

STOCKAGE À LA CARTE

De fortes concentrations de CREB pouvaient donc déterminer quelles cellules stockaient un souvenir en particulier, mais nous ne savions pas de quelle façon. Or Robert Malenka, de l'université Stanford, en Californie, et ses collègues avaient par ailleurs découvert que le fait d'augmenter la quantité de CREB dans certains neurones les rendait plus facilement activables. Était-ce la raison pour laquelle les neurones produisant beaucoup de CREB étaient sélectionnés pour stocker les souvenirs? Pour répondre à cette question, Yu Zhou a modifié des neurones de l'amygdale de façon à leur faire produire davantage de protéines CREB. Et à l'aide d'électrodes microscopiques, elle a constaté qu'ils étaient dès lors plus faciles à «allumer» que les neurones non modifiés. Leur excitabilité accrue suggérait que ces cellules étaient mieux préparées pour activer les processus nécessaires à la construction d'un souvenir.

Restait à tester cette idée. Yu Zhou a examiné en détail les connexions synaptiques des neurones produisant beaucoup de CREB. On sait

depuis longtemps que la force des connexions synaptiques est un aspect déterminant de la formation des souvenirs. Après avoir entraîné les souris à réaliser une tâche qui créait chez elles des souvenirs émotionnels, Yu Zhou a testé la force des connexions synaptiques de neurones de l'amygdale exprimant de fortes quantités de CREB. Pour cela, elle a stimulé les synapses de ces neurones à l'aide d'un faible courant électrique et a enregistré leurs réponses au moyen de fines électrodes. Comme attendu, les synapses des neurones de l'amygdale produisant plus de CREB étaient plus puissantes que les autres, ce qui était en accord avec l'idée que ces neurones contribuaient au stockage des souvenirs.

Plus récemment, l'équipe de Sheena Josselyn a montré que le souvenir d'une expérience effrayante pouvait être stocké dans un ensemble prédéterminé de neurones de l'amygdale. Pour «flécher» ces neurones, les chercheurs leur avaient ajouté un type particulier de canal ionique (des pores ancrés dans la membrane des cellules) qui augmente leur excitabilité. Le laboratoire d'Albert Lee, à l'institut Howard-Hughes, à Ashburn, en Virginie, a obtenu un résultat similaire par une autre méthode: les chercheurs ont augmenté artificiellement l'excitabilité de neurones de l'hippocampe chez un rat lorsqu'il se trouvait en un endroit donné. Ils ont alors observé que ces neurones avaient tendance à se réactiver spontanément lorsque l'animal retournait au même endroit. Ce genre d'observation corrobore les nôtres: l'excitabilité joue un rôle essentiel dans la désignation des neurones mis en jeu pour stocker un souvenir donné.

Finalement, notre équipe et celle de Sheena Josselyn, grâce à l'optogénétique, ont activé sélectivement des neurones plus riches en protéine CREB. Thomas Rogerson et Balaji Jayaprakash ont d'abord modifié génétiquement des neurones de l'amygdale afin de leur faire produire davantage de protéines CREB, mais aussi la protéine Channelrhodopsine-2, un canal ionique spécifiquement activé par la lumière bleue. Nous avons alors montré qu'il était possible de provoquer artificiellement le rappel d'un souvenir de peur chez des souris en utilisant la lumière bleue pour activer les neurones de l'amygdale plus riches en CREB, mais pas ceux qui en contenaient moins. C'était une autre façon de confirmer que la mémoire est stockée dans ces neurones à forte concentration de CREB.

En 2009, à l'occasion de l'écriture d'un article sur nos recherches, j'ai présenté nos idées sur la façon dont les souvenirs sont associés dans le temps. La capacité de CREB à désigner quels neurones entrent dans la composition d'un souvenir – l'allocation neuronale – m'a conduit à l'hypothèse que ce processus pouvait être la clé de notre capacité à lier les souvenirs les uns aux autres. C'est ce que nous avons

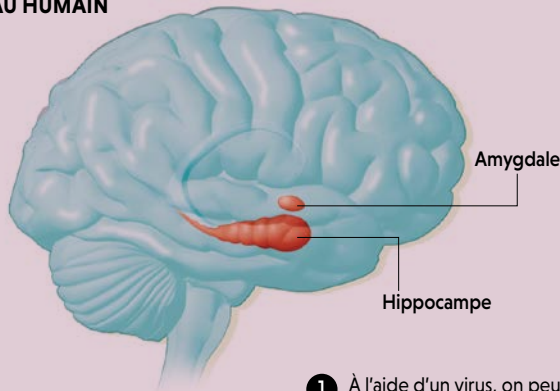
25 %

des neurones activés par un premier souvenir le sont aussi par un second, moins de 5 heures plus tard. Cette réutilisation assure un lien entre les deux événements passés. Par comparaison, seuls 3% des neurones sont réactivés si l'intervalle est de 7 jours.

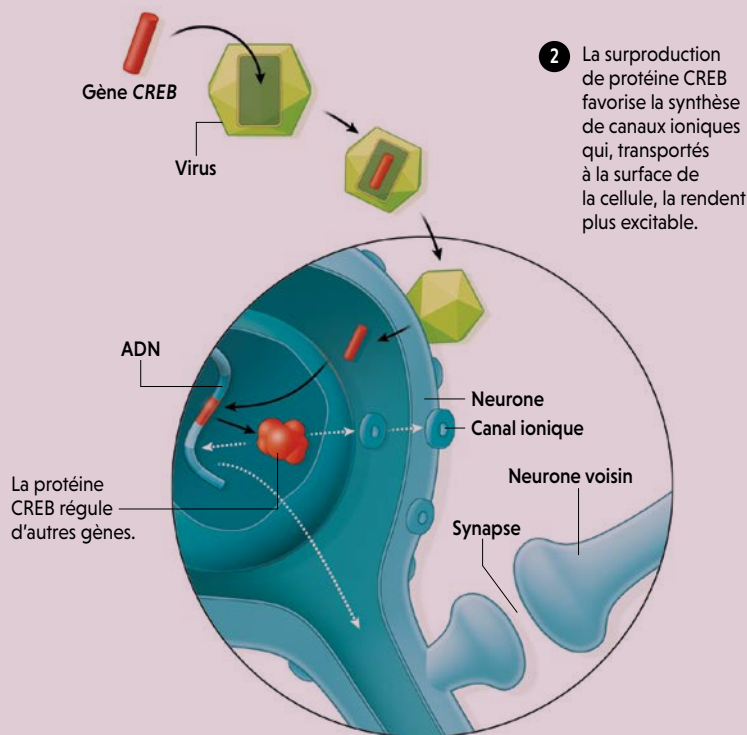
SUR LA TRACE D'UN SOUVENIR

Plusieurs régions de notre cerveau interviennent dans la formation de nos souvenirs. Parmi elles, l'amygdale est essentielle pour les souvenirs à connotation émotionnelle, et l'hippocampe est impliqué dans la formation de ceux liés à nos expériences personnelles. Les neurones où l'on augmente artificiellement la production d'une protéine nommée CREB ont plus de chances de participer à l'encodage d'un souvenir.

CERVEAU HUMAIN



1 À l'aide d'un virus, on peut insérer dans des neurones de souris des copies supplémentaires d'un gène qui code la protéine CREB.



➤ nommé l'hypothèse de l'allocation de lien: les neurones qui surexpriment le gène *CREB* étant plus facilement activés et donc plus plastiques, ils sont plus aptes à stocker un autre souvenir. Et lorsque deux souvenirs ont en commun un grand nombre de neurones, ils sont liés.

LE COUPLAGE DES SOUVENIRS

En conséquence, l'activation de ces neurones au cours de la remémoration d'un de ces deux souvenirs déclenche le rappel du second. Cette vision des choses débouchait sur une prédiction forte: deux souvenirs formés à peu de temps d'intervalle – la même journée, par exemple – ont plus de chances d'être liés que s'ils sont séparés par de plus longues périodes. Pour des intervalles supérieurs à une journée, le second souvenir ne bénéficie plus de l'excitabilité produite par le premier et se trouve donc stocké dans un autre sous-ensemble de neurones. La limite de temps imposée à l'association de souvenirs est *a priori* sensée, car les événements qui se produisent à l'échelle d'une journée ont bien plus de chances d'être connectés les uns avec les autres que ceux distants, mettons, d'une semaine.

Cependant, si l'hypothèse de l'allocation de lien était venue assez naturellement, il n'en allait pas de même de sa validation... Elle fut possible quand Denise Cai et Justin Shobe se sont joints au projet. La première proposa une expérience astucieuse: Justin Shobe et elle ont commencé à placer des souris dans deux cages au cours de la même journée, à cinq heures d'intervalle, dans l'espoir que les souvenirs des deux cages se trouveraient connectés l'un à l'autre. Plus tard, ils leur administrèrent un léger choc électrique alors qu'elles étaient dans la seconde cage. Comme prévu, quand, ensuite, les souris ont à nouveau été placées dans la cage où elles avaient reçu le choc électrique, elles se sont immobilisées, probablement parce qu'elles se rappelaient avoir reçu un tel choc en ce lieu. L'immobilisation est une réaction naturelle chez les souris apeurées, parce que la plupart des prédateurs les détectent alors moins facilement.

Le résultat clé est apparu lorsque les souris ont été placées dans la première cage, où elles n'avaient jamais reçu de choc électrique. Nous pensions que si les souvenirs des deux cages étaient liés, les souris placées dans la première se rappelleraient le choc électrique reçu dans la seconde et, par anticipation, s'immobiliseraient – et c'est ce qui s'est produit.

Nous avons aussi prédit que les deux souvenirs auraient moins de chances d'être liés s'ils étaient séparés de sept jours. Et effectivement, les souris replacées dans la première cage ne semblaient pas se souvenir de la deuxième lorsque l'intervalle de temps entre les deux premières expositions dépassait une semaine. En

général, au-delà d'une journée d'intervalle, les souvenirs ne s'associaient pas.

Aussi excitantes que fussent ces découvertes comportementales, elles ne suffisaient pas à confirmer une prédiction essentielle découlant de notre hypothèse: l'idée que les souvenirs individuels formés à peu de temps d'intervalle soient stockés dans une même zone du cerveau, au sein de populations neuronales se recouvrant partiellement. Ce recouvrement physique devait lier les souvenirs, de sorte que le rappel de l'un entraîne celui de l'autre.

UN MICROSCOPE PORTABLE

Pour tester l'hypothèse d'allocation de lien, nous devions voir les souvenirs se former dans le cerveau. Par chance, la bonne technique d'imagerie est apparue au moment où nous en avions le plus besoin. Mark Schnitzer, de l'université Stanford, et son équipe venaient d'inventer un tout petit microscope, capable de visualiser l'activité de neurones dans le cerveau de souris libres de se déplacer. Cet instrument de 2 à 3 grammes est porté par l'animal comme un chapeau. Il nous a permis de pister les neurones activés par un souvenir donné et de savoir s'ils deviennent actifs quelques heures après, lorsqu'un autre souvenir est créé. En d'autres termes, nous avons pu tester notre prédiction. Nous avons ensuite créé notre propre version de cet outil, le «miniscope».

Pour visualiser uniquement les neurones activés par un souvenir, nous avons également utilisé la technique de l'indicateur de calcium codé génétiquement. Elle consiste à injecter à l'animal une molécule qui devient fluorescente en présence de calcium: or un neurone qui s'active absorbe le calcium présent dans le milieu extracellulaire... et devient donc visible au microscope.

Nous nous sommes concentrés sur la région CA1 de l'hippocampe en raison de son rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des lieux. Les souris coiffées de leurs miniscopes ont été placées dans les cages imaginées par Denise Cai: nous voulions savoir si l'intervalle de temps entre les placements dans les deux cages déterminait quels neurones étaient activés.

Les résultats ont dépassé nos espérances. Lorsque les souris reliaient les souvenirs des deux cages, de nombreux neurones de l'aire CA1 qui étaient actifs quand les animaux se trouvaient dans la première cage l'étaient aussi quand ils exploraient la seconde. Si l'intervalle entre les deux visites était de cinq heures, les souris formaient deux souvenirs dans un ensemble similaire de neurones. Si on laissait s'écouler une semaine entre les visites des deux cages, les souvenirs activaient deux ensembles de neurones disjoints.

Ainsi, les souvenirs s'associent quand ils sont stockés dans des ensembles de neurones qui se recouvrent au moins en partie. Si vous réactivez un ensemble de neurones codant un premier

souvenir, celui-ci stimule l'autre ensemble et facilite le rappel du second souvenir.

Pour valider plus solidement encore ces résultats, Denise Cai s'est tournée vers la technique système TetTag (pour *tetracycline tag*). Elle permet de marquer les neurones activés dans le cerveau d'une souris quand elle forme le souvenir d'une cage où elle est placée, à l'aide d'une sonde fluorescente qui reste ensuite active pendant des semaines.



**Deux souvenirs formés
à peu de temps
d'intervalle ont plus
de chances d'être liés**

Grâce à des études *post mortem* sur les animaux, on compare alors les neurones activés récemment – repérables grâce à l'activité des gènes exprimés immédiatement après la formation du souvenir – avec ceux signalés par le marqueur à longue durée. Cette étape identifie non seulement les neurones activés par un événement (les cellules ne présentent qu'un seul marqueur fluorescent), mais aussi ceux qui sont sollicités par deux événements distincts (deux marqueurs différents sont visibles au microscope).

UNE COMPÉTITION ENTRE NEURONES

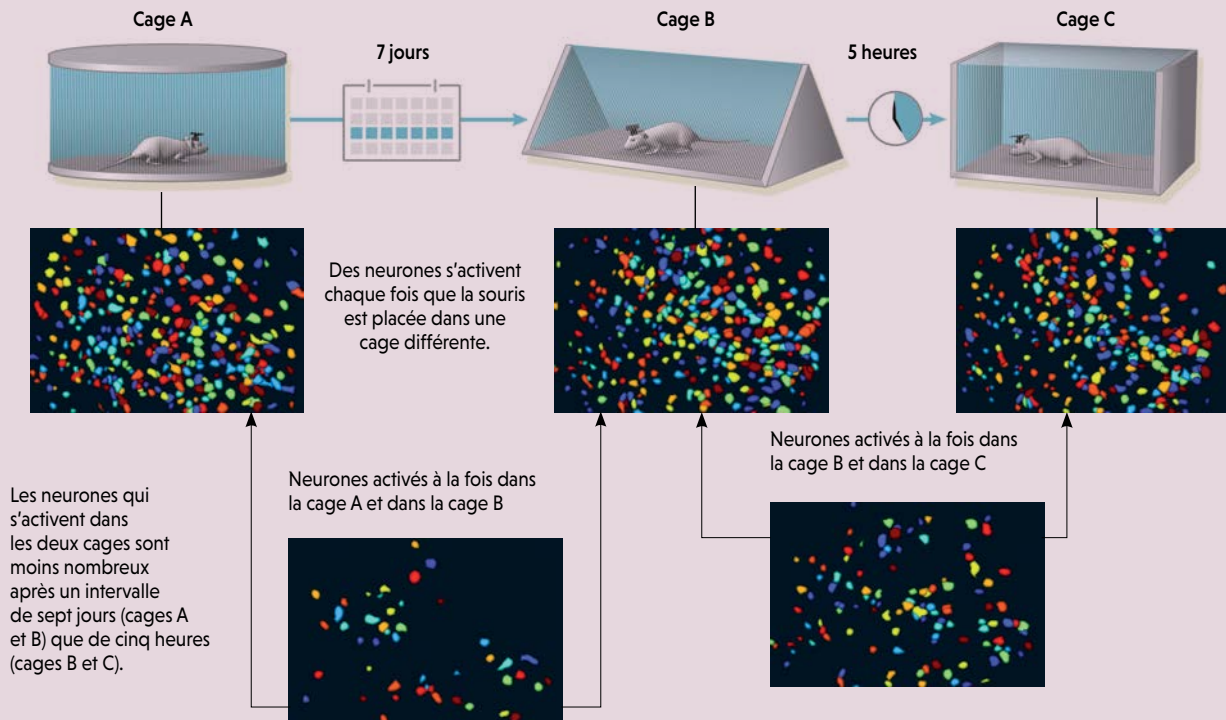
En utilisant le même montage expérimental que précédemment, Denise Cai et son équipe ont montré que pendant un court intervalle de cinq heures, le recouvrement entre les neurones qui codent chacun des deux souvenirs – les neurones avec deux marqueurs – était nettement plus important que si les deux souvenirs avaient mis en œuvre des assemblées aléatoires de neurones. En revanche, si les deux événements mémorisés étaient séparés d'une semaine, le recouvrement ne dépassait pas la répartition aléatoire.

L'équipe de Sheena Josselyn à Toronto a apporté des preuves supplémentaires de notre hypothèse d'allocation de lien, et notamment de nouveaux indices comportementaux. Cette fois, les souris étaient entraînées à distinguer deux ➤

UNE MADELEINE DANS LE CERVEAU

L'instant « proustien » – quand un souvenir en appelle un autre – a désormais une base cérébrale ! Des expériences ont révélé qu'une souris placée dans deux cages B et C associe les souvenirs de ces deux cages si elle les a explorées à moins de cinq heures d'intervalle. Elle n'associe pas, en revanche, les souvenirs des cages A et B, où elle a été placée à une semaine d'intervalle.

L'association mnésique des cages B et C se produit parce que les souvenirs de ces deux endroits se sont enregistrés dans des ensembles de neurones qui se recouvrent (contrairement aux souvenirs des cages A et B). Ainsi, quand la souris est replacée dans la cage B, le rappel de son souvenir réactive nombre de neurones communs aux souvenirs des deux cages, ce qui ravive le souvenir de la cage C.



sons différents, chacun associé à un choc électrique, les deux événements se produisant à divers intervalles de temps. Lorsque six heures ou moins séparaient les deux événements, les souris s'immobilisaient ensuite plus longtemps à l'écoute du second son (sans électrochoc), signe que le souvenir associé à ce son était renforcé. Au-delà de six heures, ce n'était plus le cas.

Ils ont par ailleurs montré que lors du premier stimulus, dans l'amygdale latérale (une région importante dans le conditionnement de la peur), la proportion de neurones où la protéine CREB était activée augmentait pendant les six premières heures, puis redevenait normale dans les heures suivantes. En jouant sur l'excitabilité de ces neurones par optogénétique, les chercheurs ont alors révélé qu'un phénomène de compétition détermine à quels neurones sont assignés deux souvenirs. Ils en proposent le scénario suivant: le premier événement augmente l'excitabilité d'un groupe de neurones – le lieu de son souvenir – en y augmentant l'activité de CREB. Si le deuxième événement a lieu dans les

six heures suivantes, l'activité accrue de CREB favorise l'ancrage du second souvenir dans un groupe de neurones qui recouvre partiellement le premier, ce qui renforce le second souvenir. Au-delà de six heures, en revanche, tous les neurones ont *a priori* la même chance d'accueillir le deuxième souvenir, sans recouvrement.

SOUVENIRS SÉPARÉS AU LASER

Récemment, Kaoru Inokuchi et ses collègues de l'université de Toyama, au Japon, ont poussé cette analyse un cran plus loin. Grâce à l'optogénétique, ils ont inactivé, par de la lumière laser, le groupe de neurones partagés par deux souvenirs émotionnels distincts sans altérer l'activité des autres neurones, dont ceux propres et uniques à chacun des deux souvenirs. Ce faisant, ils abolissaient le lien entre les deux souvenirs, sans perturber le rappel de chaque souvenir individuel. Cette expérience élégante a fourni la preuve que les neurones partagés par deux souvenirs constituent le liant de notre mémoire.

Nous avons ensuite étudié les liens entre souvenirs chez des souris plus âgées. Comparées aux jeunes, celles-ci produisent moins de protéines CREB dans leur cerveau, y compris dans les neurones de l'aire CA1 de l'hippocampe. Il en résulte une moindre excitabilité, ce qui nous a amenés à prédire que les souris âgées devraient plus difficilement lier différents souvenirs. Denise Cai et ses collègues ont donc entrepris de répéter sur des animaux âgés une grande partie des expériences mises au point pour des souris jeunes.

Pour quels résultats ? Les souris âgées, bien que se rappelant chaque cage, associaient difficilement les souvenirs de l'une et de l'autre, et ce même quand elles les avaient visitées à cinq heures d'intervalle. Et les images obtenues par miniscopie montraient un faible recouvrement des ensembles de neurones associés aux deux souvenirs... Les neurones des souris âgées, produisant de faibles quantités de protéine CREB, ne liaient pas les souvenirs avec la même efficacité que les plus jeunes.

RÉACTIVER LES LIENS

Dès lors, était-il possible d'augmenter artificiellement l'excitabilité d'un ensemble de neurones de l'aire CA1 juste au moment où les souris âgées exploraient les deux cages, de façon à réactiver dans la seconde certains des neurones sollicités dans la première ? Pour le savoir, nous avons mis en œuvre une technique d'un genre nouveau (nommée DREADD) qui permet de munir un neurone de récepteurs sensibles à certaines molécules. Ainsi, en diffusant ces molécules aux alentours du neurone, on provoque son activation à volonté.

L'essentiel à retenir est ceci : en injectant les molécules activatrices à l'animal aux moments souhaités, à savoir quand la souris pénètre dans la première cage, puis quand elle entre dans la seconde, on active à chaque fois le même groupe de neurones : ceux que l'on a modifiés dans l'aire CA1 de l'hippocampe pour porter les récepteurs. Et l'on crée ainsi un lien artificiel entre les souvenirs de ces deux instants.

Une multitude de causes pouvaient faire échouer une telle expérience. Par exemple, les souvenirs de lieux mettent en jeu des millions de neurones disséminés à travers diverses aires cérébrales interconnectées, et pas seulement la région CA1. Le vieillissement pouvait avoir affecté les mécanismes d'association de souvenirs dans un grand nombre de ces aires.

Pourtant, l'expérience a fonctionné. En restaurant une meilleure excitabilité neuronale dans un sous-ensemble précis de l'aire CA1 chez des souris âgées, nous avons réussi à allouer les deux souvenirs de cages en grande partie à un même groupe de neurones de cette zone, ce qui a restauré l'association des souvenirs.

D'autres études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, tant chez des

CHEZ LES SOURIS ÂGÉES, LES SOUVENIRS SONT MOINS LIÉS, CAR LES RÉSEAUX DE NEURONES QUI LES STOCKENT SE RECOUVRENT MOINS. MAIS ON PEUT RESTAURER CE LIEN

rongeurs que chez l'humain, ont par ailleurs précisé la façon dont les souvenirs s'interconnectent dans le cerveau. Notamment, Howard Eichenbaum, de l'université de Boston, et ses collègues ont montré chez le rat que l'organisation des souvenirs est très structurée, leurs éléments communs étant codés de façon similaire d'une expérience à l'autre. Alison Preston, de l'université du Texas, à Austin, et ses collègues ont quant à eux observé chez l'humain que la réactivation d'un souvenir peut influencer la façon dont un nouveau souvenir sera encodé.

L'arsenal croissant des outils disponibles pour mesurer et contrôler l'activité neuronale commence à révéler les mécanismes que notre cerveau utilise pour organiser l'information. À présent, notre équipe tente de prolonger ce travail dans de nouvelles directions. En collaboration avec la neurobiologiste et bio-informaticienne Panayiota Poirazi, de l'Institut de biologie moléculaire et de biotechnologie de la Foundation for research and technology – Hellas, en Grèce, nous construisons des modèles informatiques pour simuler comment et quand les souvenirs se lient. Nous essayons aussi de comprendre les mécanismes qui contrôlent l'intervalle de temps nécessaire pour que deux souvenirs s'associent dans telle ou telle région du cerveau.

Peut-être la compréhension de ces phénomènes nous aidera-t-elle un jour à mettre au point des traitements pour les troubles de la mémoire observés dans des maladies comme la dépression, le déclin cognitif lié à l'âge, la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Une chose est sûre : les recherches sur la formation des souvenirs sont désormais moins bridées par l'éventail des techniques disponibles que par les limites de notre imagination. Et l'on se souviendra encore longtemps du regard d'un enfant qui observait l'envol d'un groupe de canards au milieu des roseaux... ■

BIBLIOGRAPHIE

L. CARACCILO, CREB controls cortical circuit plasticity and functional recovery after stroke, *Nat. Commun.*, vol. 9(1), 2250, 2018.

A. SILVA, Miniaturized two-photon microscope: seeing clearer and deeper into the brain, *Light Sci. Appl.*, vol. 6(8), e17104, 2017.

D. CAI ET AL., A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time, *Nature*, vol. 534, pp. 115-118, 2016.

A. J. RASHID ET AL., Competition between engrams influences fear memory formation and recall, *Science*, vol. 353, pp. 383-387, 2016.

M. L. SCHLICHTING ET A. R. PRESTON, Memory integration: Neural mechanisms and implications for behavior, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 1, pp. 1-8, 2015.

Dormir pour mieux se souvenir

Apprendre en dormant ? Nous le faisons tous lorsque nos souvenirs refont surface au plus profond de notre sommeil, s'ancrant ainsi dans notre mémoire. En explorant les rouages de ce mécanisme, on améliorerait cet apprentissage.

Par Ken Paller et Delphine Oudiette

