

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 miniscope 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.

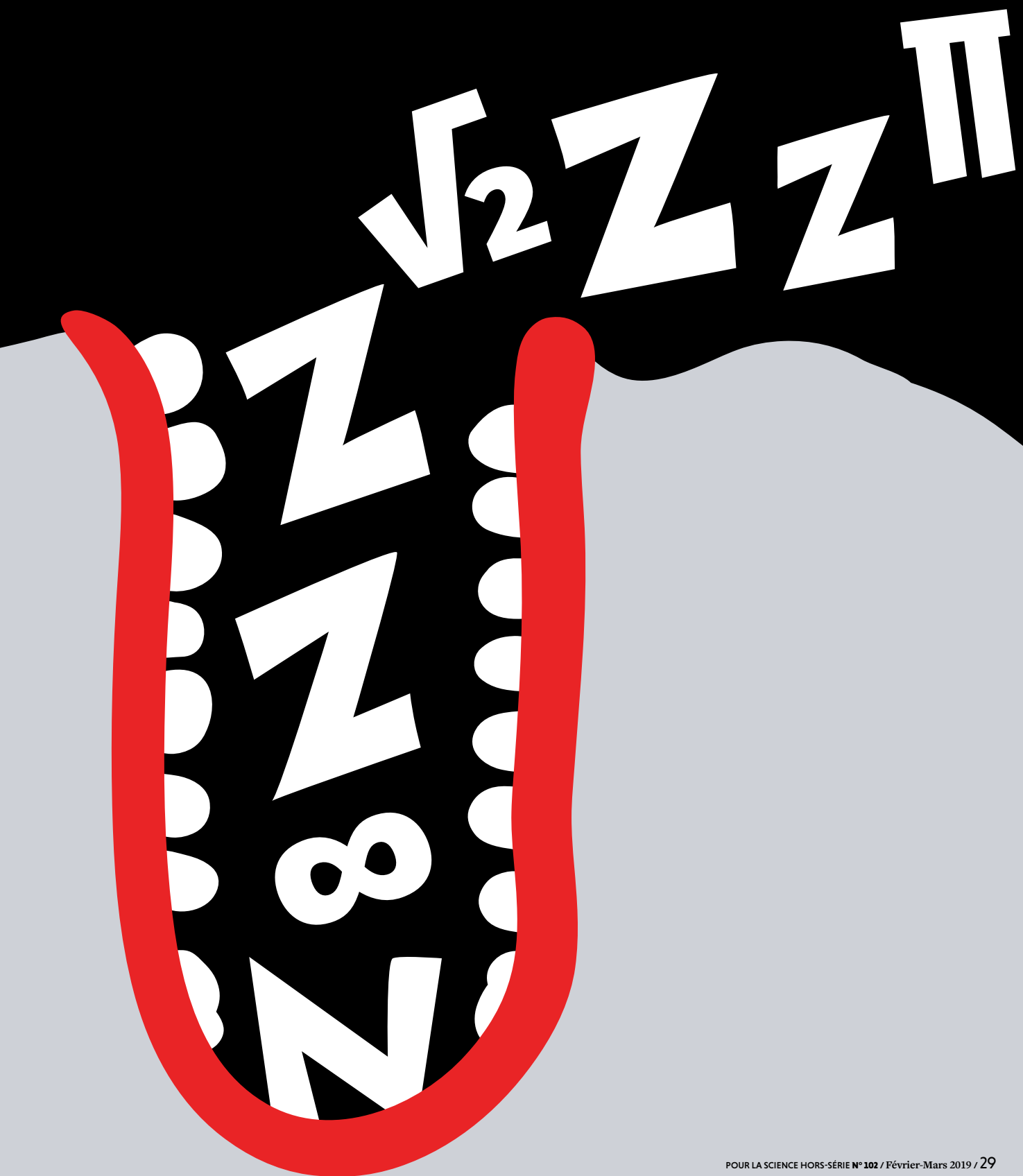
M. L. SCHLICHTING ET A. R. PRESTON, Memory integration: Neural mechanisms and implications for behavior, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 1, pp. 1-8, 2015.

# 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





## L'ESSENTIEL

- On a longtemps pensé que durant le sommeil, le cerveau était éteint et incapable d'apprendre.
- Mais ces dernières décennies, on s'est aperçu qu'il reste actif lorsque l'on dort et que des souvenirs récents sont réactivés.

- En contrôlant cette réactivation de la mémoire, des neuroscientifiques ont montré que l'apprentissage est meilleur quand les souvenirs sont réactivés durant une phase précise du sommeil profond.
- Leur méthode pourrait aider à réduire les dépendances et accélérer le rétablissement après un accident vasculaire cérébral.

## LES AUTEURS



**KEN PALLER**  
professeur de psychologie  
et directeur du programme  
de neurosciences cognitives  
de l'université Northwestern,  
aux États-Unis.



**DELPHINE OUDIETTE**  
chargée de recherche  
à l'Inserm, à l'Institut  
du cerveau et de la moelle  
épineuse, à Paris.

# D

ans *Le Meilleur des mondes*, d'Aldous Huxley, un garçon mémorise chaque mot d'une conférence en anglais, langue qu'il ne connaît pas. L'apprentissage survient alors que le garçon dort près d'une radio qui retransmet la conférence. Au réveil, l'enfant est capable de la réciter en entier. S'appuyant sur cette découverte, les autorités totalitaires du monde dystopique de Huxley adaptent la méthode pour façonner l'inconscient de tous les citoyens.

Tout le monde sait que nous apprenons mieux quand nous sommes bien reposés. La plupart des gens, en revanche, pensent *a priori* qu'il est impossible d'apprendre en dormant. Pourtant, de nouvelles découvertes suggèrent que les choses ne sont pas aussi simples. Elles montrent qu'une partie essentielle de l'apprentissage se produit pendant le sommeil : des souvenirs récemment formés refont surface pendant la nuit, et cette relecture aide à les renforcer, voire à en mémoriser certains de façon définitive. Et si aujourd'hui, le scénario imaginé par Huxley en 1932 reste une fiction, des expériences indiquent qu'il est possible de manipuler les souvenirs d'un individu plongé dans un profond sommeil, posant les bases d'une nouvelle science de l'apprentissage.

Pour que de telles manipulations fonctionnent, il s'agit avant tout d'explorer comment un individu peut absorber une information à un moment où sa conscience semble au repos. À l'époque où Huxley écrivait son roman, de sérieuses recherches sur la possibilité d'intervenir durant le sommeil avaient commencé. En 1927, le New-Yorkais Alois Saliger avait inventé une « machine à suggestion automatique à départ différé », commercialisée sous le nom de PsychoPhone, capable de réémettre pendant la nuit un message enregistré. Puis, dans les années 1930-1940, diverses études ont fourni de prétendus exemples d'apprentissage durant le sommeil.

## L'EXPÉRIENCE DOUTEUSE DES ONGLES RONGÉS

Dans un article publié en 1942, notamment, Lawrence LeShan, alors au Collège de William et Mary, aux États-Unis, décrit une expérience qu'il avait menée dans un camp d'été où nombre de garçons se rongeaient les ongles. Dans une pièce où dormaient vingt garçons, LeShan avait utilisé un phonographe portable qui répétait la phrase « Mes ongles ont un goût terriblement amer ». Trois cents fois par nuit, 150 minutes après le début de l'endormissement, le phonographe avait émis la séquence de mots, et ce pendant 54 nuits consécutives (même durant les deux dernières semaines où, le phonographe étant tombé en panne, l'intrépide LeShan avait lui-même prononcé la phrase). Huit des vingt garçons ont cessé de se ronger les ongles, alors qu'aucun parmi vingt autres qui dormaient sans être exposés à l'enregistrement n'avait changé son comportement. Ce résultat reste toutefois suspect, car le chercheur n'avait utilisé aucun dispositif de surveillance physiologique pour vérifier que les garçons étaient réellement endormis quand le phonographe était utilisé.

De fait, le champ de recherche subit un revirement brutal en 1956, lorsque deux scientifiques de la Rand Corporation recoururent à l'électroencéphalographie pour enregistrer l'activité cérébrale des participants à une étude où on leur lisait 96 questions et réponses pendant leur sommeil. (Un exemple: « Dans quel type de magasin Ulysse Grant travaillait-il avant la guerre? » Réponse: « Une quincaillerie ».) Le lendemain, les participants ne se souvenaient des réponses que lorsque celles-ci leur avaient été lues à des moments où l'électroencéphalogramme montrait des signes de réveil. En d'autres termes, les participants semblaient n'avoir appris que lorsqu'ils ne dormaient pas vraiment au moment où l'information leur était présentée. Ce résultat porta un coup dur au domaine, les chercheurs commençant à douter de la viabilité de l'apprentissage durant le sommeil.

Pendant cinquante ans, de nombreux scientifiques évitèrent le sujet. Néanmoins, d'autres s'intéressèrent plus généralement à la possibilité que le sommeil joue un rôle bénéfique dans la mémoire. Un protocole d'étude typique consistait à déterminer si la privation de sommeil durant la nuit perturbait la mémorisation d'une information apprise la veille. Un autre testait si la mémorisation était meilleure après un sommeil ou après une période identique de veille.

## PARADOXAL OU PROFOND?

Divers facteurs sont susceptibles d'interférer dans de telles études. Par exemple, le stress lié au manque de sommeil peut nuire aux fonctions cognitives, lesquelles diminuent ensuite les performances de la mémoire. Conscients de la difficulté, des chercheurs en neurosciences cognitives ont commencé à relever le défi en rassemblant des données issues de plusieurs méthodes de recherche. Peu à peu, des preuves se sont ainsi accumulées en faveur de l'idée que le sommeil était un moyen de raviver les souvenirs acquis la veille. Le lien entre sommeil et mémoire redevint un domaine de recherche légitime.

Au début, nombre de chercheurs se concentraient sur les périodes de mouvements oculaires rapides, ou sommeil paradoxal, la période durant laquelle les rêves sont les plus fréquents et les plus saisissants. L'hypothèse de départ était que le traitement des souvenirs durant la nuit était lié au rêve, mais peu de données la confirmèrent. En 1983, deux biologistes britanniques de renom, Graeme Mitchison et Francis Crick, spéculèrent même que le sommeil paradoxal servait à oublier. Dans le même esprit, au début des années 2000, Giulio Tononi et Chiara Cirelli, tous deux à l'université du Wisconsin à Madison, proposèrent que le sommeil était un moment où les connexions entre les cellules du cerveau faiblissaient, laissant la place aux nouvelles informations acquises le lendemain.

Progressivement, les scientifiques s'intéressèrent à une autre période de sommeil dépourvue de mouvements oculaires rapides, le sommeil lent profond. En 2007, Björn Rasch, alors à l'université de Lübeck, en Allemagne, organisa avec ses collègues une expérience où les participants devaient mémoriser l'emplacement d'un ensemble d'objets tout en sentant une odeur de rose. Plus tard, dans leur lit au laboratoire, les participants étaient de nouveau exposés à la même odeur à différents stades de leur sommeil, confirmés par électroencéphalographie. L'odeur active l'hippocampe, une zone cérébrale essentielle pour apprendre à naviguer dans son environnement et pour stocker les nouvelles connaissances acquises. Au réveil, les participants se rappelaient plus précisément les emplacements – mais uniquement si l'odeur leur avait été présentée durant le sommeil lent profond (et non pendant le sommeil paradoxal).

En 2009, notre laboratoire a étendu cette méthodologie en utilisant des sons plutôt que des odeurs. Nous avons constaté que les sons joués pendant le sommeil lent profond amélioraient la mémorisation de la localisation d'objets individualisés (au lieu de tout un ensemble d'objets, comme dans l'étude avec les odeurs). Dans notre procédure, appelée réactivation mnésique ciblée ou TMR pour *targeted memory reactivation*, les volontaires commençaient par mémoriser les emplacements de cinquante objets. Ils apprenaient par exemple à placer un chat à un endroit désigné sur un écran d'ordinateur et une théière à un autre. Simultanément, ils entendaient un son correspondant (un miaulement pour le chat, un sifflement pour la théière...). Après cette phase d'apprentissage, les participants faisaient une sieste dans un endroit confortable de notre laboratoire. À l'aide d'électrodes placées sur leur tête, nous surveillions leur activité cérébrale afin de vérifier que chacun dormait bien. De fait, nous ciblions un moment, particulièrement important pour la réactivation de la mémoire, où l'activité des réseaux de neurones du cortex cérébral, la couche supérieure du cerveau, était synchronisée (voir l'encadré page 32).

Lorsque nous détectons le sommeil lent profond, nous diffusons le miaulement, le sifflement et d'autres sons associés à un sous-ensemble d'objets de la phase d'apprentissage. Les sons étaient joués doucement, pas plus fort ➤

## UNE SYMPHONIE COMPLEXE D'ACTIVITÉS NEURONALES RÉGIT LA CONNEXION ENTRE SOMMEIL ET MÉMOIRE

## LES CHEFS D'ORCHESTRE DU SOMMEIL

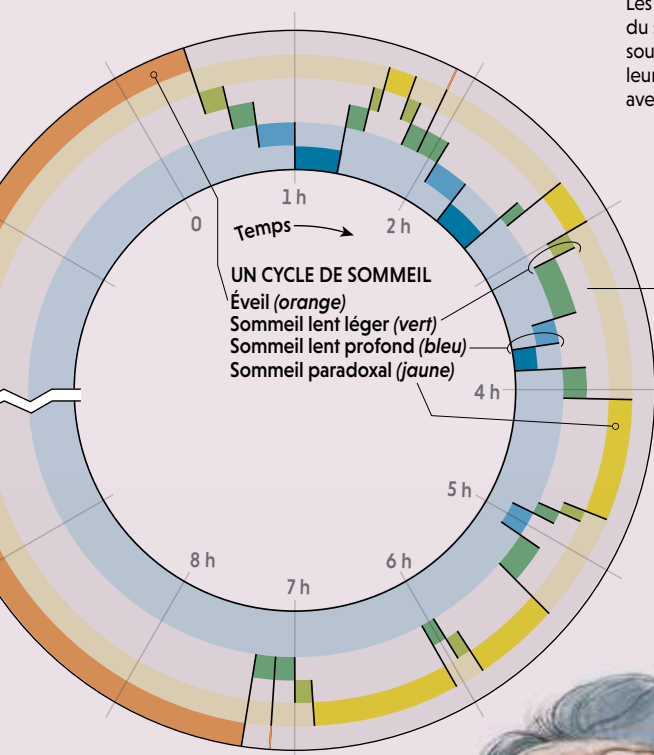
Les rythmes cérébraux fournissent des indices sur la façon dont le sommeil aide à stocker des souvenirs. Leur étude révèle qu'une symphonie complexe d'activités neuronales régit la connexion entre sommeil et mémoire. Un type de signal neuronal, nommé ondes lentes ou ondes delta, comptant de 0,5 à 4 oscillations par seconde, orchestre l'activité des neurones dans le cortex cérébral. Chaque onde lente comporte une phase descendante, durant laquelle les neurones sont silencieux, et une phase montante, pendant laquelle

ils reprennent leur activité. Ce schéma temporel aide à renforcer les souvenirs récemment formés en garantissant que plusieurs régions corticales restent actives simultanément.

La phase ascendante coïncide souvent avec des fuseaux de sommeil, de brèves accélérations de 12 à 15 oscillations par seconde pendant 0,5 à 2 secondes. Les fuseaux proviennent du thalamus, une région du cerveau qui sert de carrefour aux informations, les transmettant potentiellement à toutes les parties du cortex cérébral.

### UNE SYMPHONIE EN DEUX MOUVEMENTS

Les deux phases clés du sommeil présentent des différences considérables. Les ondes lentes du sommeil lent profond dominent la première partie de la nuit. Pendant cette période, certains souvenirs se réactivent spontanément. Les interventions qui renforcent ce processus favorisent leur conservation. Le sommeil paradoxal domine la dernière partie de la nuit, mais son lien avec la mémoire reste controversé.



### DES ONDES CÉRÉBRALES HARMONISÉES

Les oscillations du cerveau pendant le sommeil semblent jouer un rôle dans le renforcement des nouveaux souvenirs. Un événement clé est la phase montante d'une oscillation lente dans le cortex qui coordonne l'activité d'autres rythmes cérébraux. La partie ascendante de l'oscillation se synchronise avec des fuseaux de sommeil dans le thalamus. Les fuseaux se coordonnent ensuite avec des bouffées d'ondes à haute fréquence localisées dans l'hippocampe. Ces bouffées ont elles-mêmes tendance à coïncider avec le creux d'un fuseau.

### ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE DANS LE CERVEAU

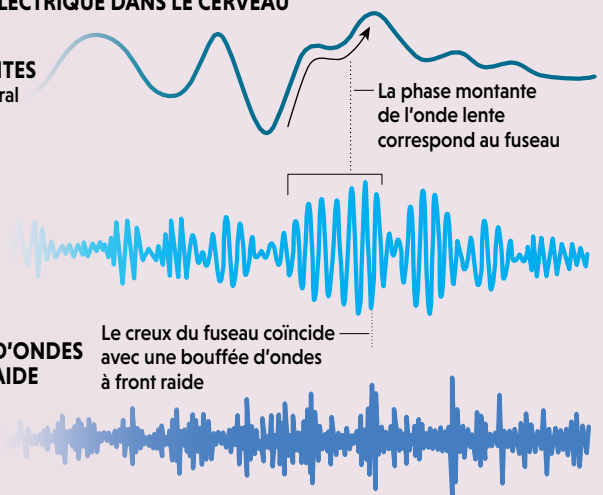
ONDES LENTES  
Cortex cérébral

FUSEAUX  
Thalamus

BOUFFÉES D'ONDES  
À FRONT RAIDE  
Hippocampe

Le creux du fuseau coïncide avec une bouffée d'ondes à front raide

La phase montante de l'onde lente correspond au fuseau



Ils surviennent à leur propre rythme, environ toutes les 5 secondes et coordonnent l'activité de bouffées d'ondes de haute fréquence (150 à 200 hertz) nommées ondes à front raide. Localisées dans l'hippocampe, ces oscillations coïncident avec la réactivation neuronale des souvenirs. Pendant tout ce temps, les ondes lentes continuent de jouer le rôle de chef d'orchestre : leurs oscillations mesurées dans le cortex coordonnent le rythme des fuseaux du sommeil et des bouffées d'ondes à front raide.

## La réorganisation des souvenirs pendant le sommeil permet d'en extraire l'information essentielle

Le couplage étroit de ces oscillations sous-tend non seulement la réactivation des souvenirs, mais aussi la réorganisation des connexions entre neurones inhérente à leur renforcement. Un dialogue entre l'hippocampe et le cortex impliquant tous ces rythmes cérébraux déclenche un ensemble complexe d'interactions au sein du réseau neuronal. Grâce à ce processus dit de consolidation, de nouvelles informations sont intégrées aux côtés des souvenirs existants. La réorganisation des souvenirs pendant le sommeil permet aussi de dégager des points communs et d'en extraire l'information essentielle, précieuse pour anticiper de nouvelles situations.

Des problèmes de mémoire apparaissent lorsque ce dialogue neuronal est altéré. Les personnes souffrant de lésions importantes de l'hippocampe ou de certaines parties du thalamus sont susceptibles de développer une amnésie profonde. Sans les interactions attendues avec ces régions du cerveau, le cortex ne peut pas stocker les faits ou événements enregistrés durant la journée – c'est-à-dire ce que l'on nomme la mémoire déclarative. Par ailleurs, une forme plus légère de trouble de la mémoire pourrait survenir lorsque le traitement des souvenirs durant le sommeil est perturbé.

La compréhension de la symphonie physiologique du cerveau endormi progresse toujours. Avec elle, de nouvelles stratégies pour lutter contre ces troubles consisteront peut-être à renforcer les rythmes naturels du cerveau à l'aide de diverses formes de stimulation électrique ou sensorielle. Après tout, ce ne serait pas très étonnant. Les humains ne se sont-ils pas toujours appuyés sur le rythme de berceuses pour endormir leurs petits ?

K. P. ET D. O.

➤ que le bruit de fond, de sorte que les participants ne se réveillaient pas. Au réveil, ils se souvenaient mieux des positions des objets signalés durant le sommeil que de celles des objets pour lesquels aucun son n'avait été rejoué durant leur sommeil. Quel que soit l'indice sensoriel utilisé – sons ou odeurs –, il avait manifestement déclenché la réactivation de la mémoire spatiale et ainsi diminué l'oubli.

Au début, nos procédures étaient très controversées. Les spécialistes du sommeil pensaient généralement que les circuits sensoriels dans le cortex étaient en grande partie désactivés lorsque l'on dormait, à l'exception de ceux de l'odorat. Nous avons néanmoins continué à suivre notre intuition. Et de fait, de nombreuses études ultérieures ont montré les mêmes bénéfices sur la mémoire. Une technique nommée imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a mis en évidence les zones cérébrales participant à la TMR, et l'électroencéphalographie a révélé l'importance de certaines oscillations cérébrales dans la mémorisation. Notamment, deux études publiées en 2018, l'une de Scott Cairney, de l'université de York, en Angleterre, et ses collègues, l'autre de James Antony, de l'université de Princeton, aux États-Unis, et ses collègues ont associé une oscillation, le « fuseau de sommeil », aux bénéfices mnésiques de la TMR.

## PIANO ET GRAMMAIRE

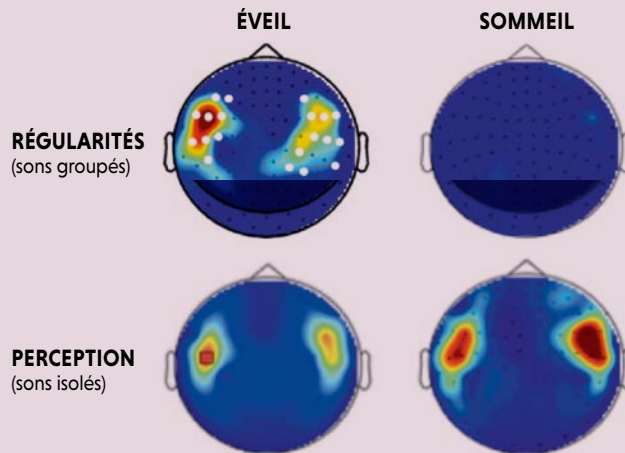
Outre la mémoire spatiale, la TMR a contribué à renforcer la mémoire dans d'autres contextes, comme la maîtrise d'une mélodie au piano et la mémorisation d'un nouveau vocabulaire ou de règles grammaticales. Cette technique facilite aussi l'assimilation de modifications dans la perception de son propre corps. La TMR est par ailleurs capable d'atténuer des réflexes conditionnés de peur : dans des expériences sur des volontaires qui avaient été conditionnés à réagir automatiquement à un stimulus (par association préalable de ce stimulus avec un choc électrique), la réponse émotionnelle des participants au stimulus était diminuée. Des études en cours examinent encore d'autres types de mémorisation, tels que l'association de noms à des visages lors de la première rencontre avec de nouvelles personnes.

À mesure que la technique évolue, la TMR devrait être testée pour aider à traiter divers troubles, à réduire les dépendances ou à accélérer le rétablissement après une maladie. Notre laboratoire, en collaboration avec le neurologue Marc Slutzky, de l'université Northwestern, aux États-Unis, met actuellement à l'essai une nouvelle procédure de rééducation pour récupérer les capacités motrices des bras après un accident vasculaire cérébral. Des sons font partie de la thérapie et sont rejoués pendant le sommeil pour tenter d'accélérer le réapprentissage des mouvements perdus. Les perspectives semblent prometteuses, car la TMR peut modifier des formes similaires d'apprentissage moteur chez des individus en bonne santé.

Il est donc possible de renforcer les souvenirs. Pourra-t-on aussi charger de nouvelles informations dans le cerveau d'une personne endormie – au risque de raviver le spectre éthique du contrôle de l'esprit invoqué par Huxley ? Plusieurs travaux d'Anat Arzi, actuellement à l'université de Cambridge, et ses collègues ont montré qu'il est possible de créer des souvenirs relativement simples en utilisant des odeurs. Dans une expérience publiée en 2014, les chercheurs ont réduit le désir de tabac chez des fumeurs qui souhaitaient arrêter de ➤

# MÉMOIRE ET SOMMEIL: DES LIENS MULTIPLES

**R**éactiver des apprentissages de façon ciblée durant le sommeil à l'aide de sons associés au préalable à ces apprentissages, comme Delphine Oudiette et Ken Paller l'ont fait dans leurs travaux, est une chose. L'hypnopédie en est une autre. Cette méthode consiste à créer directement des associations nouvelles pendant le sommeil (une odeur désagréable mêlée à celle du tabac, par exemple), associations qui influencent ensuite le comportement une fois éveillé (des fumeurs soumis à cette association ont réduit leur consommation de cigarettes, comme l'ont montré en 2014 Anat Arzi, de l'université de Cambridge, et ses collègues). Ces deux voies ont chacune apporté des informations nouvelles sur les mécanismes de consolidation de nouveaux apprentissages au cours du sommeil. La réactivation mnésique ciblée (TMR) a ainsi amplement contribué à montrer que des bouffées d'activité neuronale nommées fuseaux de sommeil jouent un rôle important dans la consolidation de la mémoire dite déclarative, en conjonction avec d'autres marqueurs neurophysiologiques du sommeil à ondes lentes (voir l'encadré page 32). Quand, au cours du sommeil lent, on présente à un participant un son lié à un apprentissage préalable, son activité cérébrale augmente dans la bande de fréquence 12-15 hertz (qui correspond



Notre cerveau détecte des régularités sonores à l'état d'éveil (en haut à gauche, les régions cérébrales activées, vues par magnétoencéphalographie), mais pas au cours du sommeil lent profond (en haut à droite), alors que, tant à l'éveil qu'en sommeil, il perçoit des sons isolés (en bas).

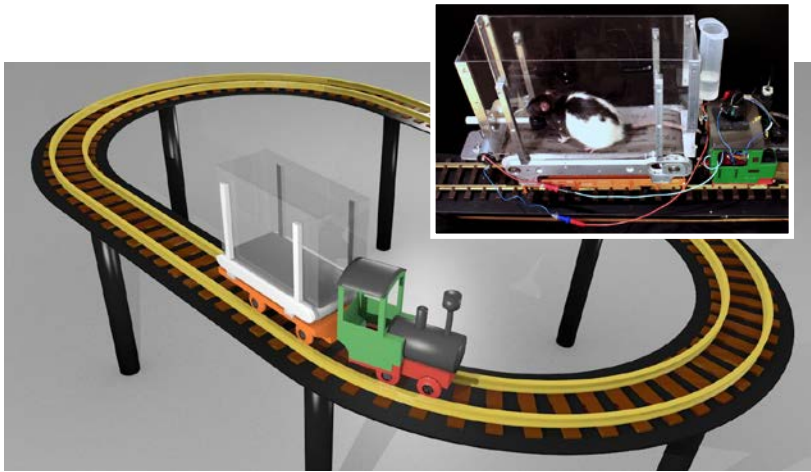
aux fuseaux de sommeil), et il se souvient mieux des mots associés le lendemain. Toutefois, notre équipe et d'autres ont montré que si l'on présente une seconde stimulation auditive rapidement (moins de 1,4 seconde) après la première, alors l'activité liée aux fuseaux est abolie et le bénéfice de la présentation de l'indice est perdu. Ces résultats suggèrent que le fuseau de sommeil est un élément important pour la propagation de l'information et son transfert de l'hippocampe vers le cortex. Ils montrent aussi que le succès des procédures de TMR dépend des paramètres utilisés pour présenter les stimulations au cours du sommeil. Depuis les travaux d'Anat Arzi, plusieurs études sur l'hypnopédie ont par ailleurs confirmé que notre cerveau garde la capacité résiduelle de traiter des stimulations externes au cours du sommeil. Toutefois, des

travaux récents ont aussi montré qu'il est impossible de créer des associations plus complexes au cours du sommeil. Notre équipe a ainsi observé, en suivant l'activité cérébrale de participants pendant le sommeil, que leur cerveau ne détectait pas les régularités d'un flux sonore, alors qu'il les détecte à l'éveil, même si le participant n'en est pas conscient. Nos capacités d'apprentissage au cours du sommeil restent donc limitées à des associations élémentaires. Il est possible que cette limitation soit liée au besoin du cerveau endormi d'être protégé de l'environnement pour lancer les processus de récupération qui nous permettent d'être efficaces au réveil. Le traitement élaboré d'informations présentées lors du sommeil entrerait en conflit avec les mécanismes qui sous-tendent la consolidation mnésique. Rien ne dit, d'ailleurs, que les processus

de consolidation liés à des stimulations externes dépendent des mêmes réseaux neuronaux que ceux mis en place lors de la consolidation spontanée durant le sommeil. Par exemple, on sait depuis plus de dix ans que la concentration d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine, diminue dans le cerveau pendant le sommeil lent, et que sans cette diminution, le cerveau n'est pas capable de consolider de nouveaux apprentissages en mémoire déclarative. Or, en janvier 2018, Jens Klinzing, de l'université de Tübingen, et ses collègues ont montré que la TMR renforçait la mémoire de participants même lorsque l'on maintenait élevée la concentration d'acétylcholine pendant le sommeil lent. Cela suggère qu'au moins deux stratégies cérébrales distinctes mènent à la consolidation de nouveaux souvenirs, et que TMR, hypnopédie et consolidation spontanée durant le sommeil ne doivent pas être confondues. Enfin, n'oublions pas que notre sommeil prend place dans un environnement protégé. Quels effets l'application systématique de stimulations aurait-elle sur les autres fonctions essentielles qu'il assure, en particulier notre équilibre biologique et la restauration de nos capacités de vigilance?

**PHILIPPE PEIGNEUX**

UNITÉ DE NEUROPSYCHOLOGIE  
ET NEUROIMAGERIE  
FONCTIONNELLE, UNIVERSITÉ  
LIBRE DE BRUXELLES



> fumer. Une fois endormis, les participants ont été exposés à deux odeurs : la fumée de cigarette et du poisson pourri. Au cours de la semaine suivante, ceux qui avaient senti la succession des deux odeurs allumaient 30% moins de cigarettes : ils avaient apparemment été conditionnés à associer l'odeur répulsive de poisson au tabac.

Acquérir des souvenirs plus complexes pourrait aussi devenir réalité. Karim Benchenane, de l'ESPCI, à Paris, et ses collègues ont montré en 2015 comment créer un faux souvenir chez la souris. L'équipe savait que lorsqu'une souris explore un nouvel environnement, des neurones, nommés cellules de lieu, s'activent au moment où l'animal traverse des parties spécifiques d'un enclos. Ces mêmes neurones s'activent de nouveau pendant le sommeil lorsque le souvenir semble rejoué. Les chercheurs ont stimulé le circuit de la récompense des souris (des aires cérébrales associées à la sensation de plaisir) au moment même où des cellules de lieu étaient spontanément actives pendant leur sommeil. Étonnamment, les souris ont ensuite passé plus de temps aux emplacements correspondant aux cellules de lieu associées au stimulus, s'y dirigeant immédiatement après leur réveil. D'autres expériences sont cependant nécessaires pour déterminer si de faux souvenirs ont bien été implantés chez les souris pendant leur sommeil ou si les rongeurs ont en fait été guidés par un processus de conditionnement.

## DES RATS DANS UN TRAIN

Des travaux récents menés également sur les cellules de lieu ont précisé les mécanismes du renforcement de la mémoire pendant le sommeil. Lors d'un déplacement, ces cellules de lieu s'activent séquentiellement, « inscrivant » ainsi le mouvement dans l'hippocampe. En même temps, l'hippocampe émet des séquences bien plus rapides, « enchevêtrées ». Lesquelles de ces séquences permettent-elles la réactivation pendant le sommeil au moment de consolider le souvenir du déplacement ?

Des rats placés dans un wagon doté d'un tapis roulant sont transportés par un train électrique (la locomotive est placée à l'arrière du wagon pour ne pas masquer le champ de vision). Selon que le tapis fonctionne ou non, les neurones de lieu, dans l'hippocampe, ne sont pas activés de la même façon. Avec un tel dispositif, on comprend mieux les mécanismes de la consolidation du souvenir d'un déplacement.

Pour répondre, Michaël Zugaro et ses collègues du Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (CNRS/Inserm/Collège de France/université PSL) ont placé des rats... dans le wagon d'un train électrique muni d'un tapis roulant (voir la figure ci-contre).

Quand le train circule, mais que le tapis est inactif (le déplacement est passif), seules les séquences lentes s'activent. Ce qui n'est pas le cas lorsque le tapis fonctionne : les deux types de séquences sont activés. En observant l'hippocampe des rongeurs durant leur sommeil, les biologistes ont retrouvé les séquences d'activation correspondant au déplacement uniquement dans le cas où le tapis avait été actionné. Ils en déduisent que les séquences enchevêtrées sont indispensables à la formation des souvenirs.

Les limites du possible restent à explorer, mais ces recherches ont établi qu'une composante normale de l'apprentissage se poursuit la nuit lorsque le cerveau est déconnecté. Le sommeil est nécessaire non seulement pour rester alerte et se ressourcer, mais aussi pour renforcer les souvenirs acquis lors de l'éveil. Nous avons encore beaucoup à apprendre sur le fonctionnement de la mémoire : en quoi le sommeil facilite-t-il l'apprentissage ? Quels mécanismes préservent les souvenirs ? Il est aussi essentiel d'en apprendre plus sur les dangers d'un sommeil insuffisant ou inadéquat, qu'il soit dû au stress de la vie, à diverses maladies ou au vieillissement.

Une étude menée en 2012 par Carmen Westerberg, alors dans notre laboratoire, montre la voie. Carmen Westerberg a effectué des tests sur des patients présentant des problèmes de mémoire qui précèdent souvent la maladie d'Alzheimer. Elle a ainsi mis en évidence une corrélation entre un sommeil de mauvaise qualité et une capacité réduite à se souvenir d'informations après un délai d'une nuit.

Toutes ces connaissances conduiront peut-être à des programmes d'apprentissage durant le sommeil visant à préserver les souvenirs, à accélérer l'acquisition de nouvelles connaissances et compétences, voire à modifier les mauvaises habitudes telles que le tabagisme. À plus long terme, les scientifiques pourraient aussi examiner s'il est possible de prendre le contrôle des rêves. Un nouveau monde s'ouvrirait alors, où l'on explorerait des thérapies contre les cauchemars, où l'on chercherait à résoudre des problèmes pendant le sommeil, voire où l'on vivrait en rêve les aventures de notre choix. Autant de nouvelles façons de transformer les temps morts quotidiens en actions productives, dans une société qui propose déjà nombre de gadgets pour enregistrer l'activité physique et des tests génétiques par correspondance. Une perspective effrayante pour certains mais, pour d'autres, une nouvelle occasion de percer les secrets de l'esprit. ■

## BIBLIOGRAPHIE

C. DRIEU ET AL., Nested sequences of hippocampal assemblies during behavior support subsequent sleep replay., *Science*, vol. 362, pp. 675-679, 2018.

N. CELLINI ET A. CAPUOZZO, Shaping memory consolidation via targeted memory reactivation during sleep, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, vol. 1426(1), pp. 52-71, 2018.

K. A. PALLER, Sleeping in a brave new world: Opportunities for improving learning and clinical outcomes through targeted memory reactivation, *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, vol. 26(6), pp. 532-537, 2017.

M. WALKER, *Why We Sleep: Unlocking the Power of Sleep and Dreams*, Scribner, 2017.

D. OUDIETTE ET AL., Upgrading the sleeping brain with targeted memory reactivation, *Trends Cogn. Sci.*, vol. 13(3), pp. 142-149, 2013.

## L'ESSENTIEL

- On découvre depuis quelques années des cas extraordinaires de personnes dotées d'une mémoire autobiographique hautement supérieure (MAHS).
- Cette mémoire parfaite résulte probablement de connexions anormalement renforcées dans certaines régions du cerveau.
- Les souvenirs de leur passé surgissent sans effort, avec une précision maximale.
- Parmi elles, on compte notamment l'amygdale et l'hippocampe.

## L'AUTEURE



DANIELA ZEIBIG  
est journaliste à *Spektrum der Wissenschaft* et à *Gehirn & Geist*.

# Ne rien oublier une précieuse malédiction

**Certaines personnes se souviennent aussi bien d'événements vécus il y a plus de vingt ans que de ceux de la veille. On commence à percer les secrets de ces champions de la mémoire.**

C

e matin, qu'avez-vous pris au petit-déjeuner? Il vous est sans doute facile de répondre. Plus difficile: vous rappelez-vous de ce que vous avez mangé le midi du 23 novembre 2006? Et même, où étiez-vous pour ce repas? Pour la plupart, impossible de s'en souvenir. Mais pour certaines personnes, c'est un jeu

d'enfant. Leur mémoire est si remarquable qu'elles peuvent se souvenir de chaque jour de leur vie jusqu'à un certain moment de leur enfance. Et dire sans hésitation à quel jour de la semaine correspond n'importe quelle date du calendrier, tout comme ce qu'on pouvait lire dans les journaux ce jour-là.

## « JE SUIS UN PHÉNOMÈNE »

Les spécialistes qualifient ce phénomène d'« hypermnésie », ou de « mémoire autobiographique hautement supérieure » (MAHS). Depuis quelques années, les recherches s'intensifient pour en déchiffrer les causes, même si ces investigations sont ardues à mener, compte tenu du nombre très restreint de personnes qui sont dotées de cette aptitude!

L'histoire de ce syndrome plonge ses racines dans le cas surprenant de Salomon Cherechevski, un journaliste russe ayant vécu au début du xx<sup>e</sup> siècle, et qui fut étudié par le neuropsychologue russe Alexandre Luria. Cherechevski était ➤

Que faisiez-vous  
le 5 août 1976,  
le 30 octobre 1986,  
le 30 mai 1990,  
le 22 novembre 2016... ?  
Vous l'ignorez? Alors vous  
n'êtes pas doté d'une  
mémoire autobiographique  
hautement supérieure.