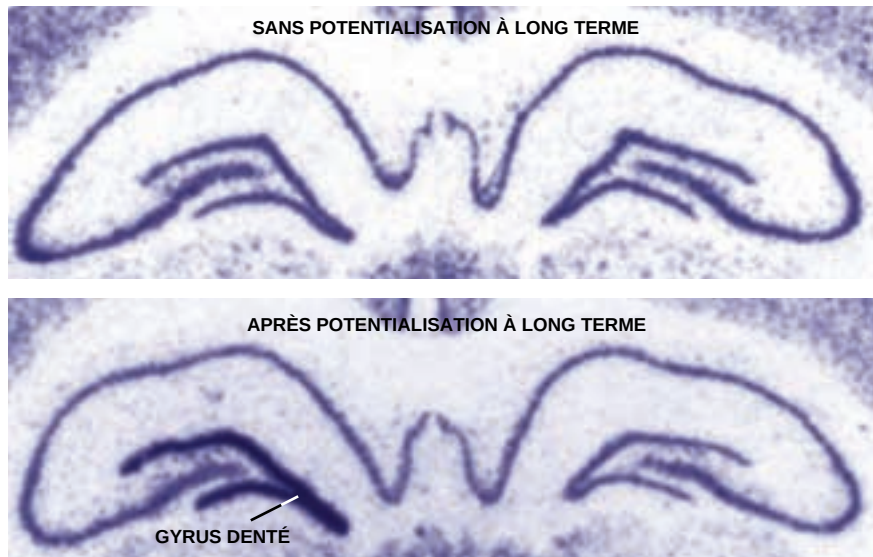


Quand on déclenche la potentialisation à long terme dans le gyrus denté, l'expression du gène de la syntaxine augmente pendant plusieurs heures dans les neurones postsynaptiques (voir la figure 7). Ensuite, la protéine est synthétisée et transportée vers les boutons terminaux des axones de ces neurones dans une autre région de l'hippocampe, l'aire CA₃. Là, elle déclenche une augmentation de la libération de glutamate, un indice du déclenchement d'une plasticité transsynaptique. Ainsi, les mécanismes de plasticité, à l'entrée des circuits de l'hippocampe, produisent, grâce à un mécanisme moléculaire de régulation génique, des modifications plus loin dans le réseau, changements qui se propagent de relais en relais.

Récemment, nous avons montré que l'apprentissage lui-même entraîne une régulation de l'expression du gène codant la syntaxine. Dans une tâche de mémoire spatiale, l'expression de ce gène augmente dans les différents relais des circuits de l'hippocampe, au moment où les animaux commencent à maîtriser la tâche ; les performances mnésiques augmentent avec l'amplitude de cette régulation génique. Dans d'autres tâches qui nécessitent une mémoire de référence spatiale, ce marqueur de la plasticité transsynaptique est exprimé dans des circuits plus larges comportant l'hippocampe et des aires corticales préfrontales. Ce mécanisme moléculaire pourrait participer à la construction d'un réseau neuronal interconnecté codant la trace mnésique.

On a longtemps pensé que les mécanismes fondamentaux des fonctions mentales supérieures, la mémoire par exemple, échapperaient à toute analyse biologique. Aujourd'hui, on commence à mieux comprendre comment les différentes formes de mémoire s'organisent et quels sont les circuits et les structures du cerveau qui y participent. L'analyse des mécanismes de la communication intra- et intercellulaire et de la plasticité neuronale qui interviennent dans la formation et dans la conservation des traces mnésiques a notablement progressé. Cette extraordinaire plasticité des cellules nerveuses qui assure le remodelage des circuits cérébraux est une composante essentielle de la formation et du stoc-



7. DES COUPES DE CERVEAU DE RAT révèlent qu'après déclenchement de la potentialisation à long terme l'expression du gène de la syntaxine a été stimulée de façon spécifique dans le gyrus denté, une structure de l'hippocampe qui participe à la mémorisation. En haut, le rat témoin : l'expression du gène de la syntaxine est identique du côté gauche et du côté droit du gyrus denté. En bas, l'expression est supérieure du côté où la potentialisation a été déclenchée. L'expression de la syntaxine est augmentée dans l'ensemble des réseaux de l'hippocampe, lors de la mémorisation.

Serge Laroché

kage des souvenirs. On découvre des mécanismes de régulation fine de la machinerie génétique et les protéines spécifiques couplées aux récepteurs de surface des neurones qui interviennent dans des cascades susceptibles de modifier la physiologie des réseaux neuronaux. En fonction de leur place dans une cascade et de leur degré d'activation, ces protéines peuvent interrompre ou stimuler la propagation d'un signal et déclencher un remodelage coordonné des synapses et des circuits neuronaux.

De temps en temps, nous avons la mémoire qui flanche. Au cours du vieillissement, la plasticité des synapses diminue, les changements sont plus éphémères. Dans les stades précoces

de la maladie d'Alzheimer, les circuits de l'hippocampe nécessaires à la mémorisation dégénèrent et certaines mutations, identifiées dans des formes familiales de la maladie, aboutissent, quand on les reproduit chez l'animal, à des perturbations de la plasticité des synapses. Quand on connaîtra mieux ces mécanismes, les circuits cérébraux où ils s'expriment et les rôles spécifiques de ces circuits dans les différentes formes de mémoire, on disposera de clés pour percer les causes des dysfonctionnements du cerveau. On pourra alors mettre au point des outils performants d'investigation et de traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement et aux maladies neurodégénératives.

Serge LAROCHE dirige le Laboratoire de neurobiologie de l'apprentissage et de la mémoire, unité CNRS URA 1491, à l'Université Paris Sud, à Orsay.

T. BLISS et G. COLLINGRIDGE, *A Synaptic Model of Memory : Long-term Potentiation in the Hippocampus*, in *Nature*, vol. 361, pp. 31-39, 1993.

S. LAROCHE et B. DEWEER, *La mémoire chez l'homme et chez l'animal*, in *Traité de psychologie expérimentale*, sous la direction de M. Richelle, J. Requin et M. Robert, pp. 473-521, Presses universitaires de France, 1994.

S. LAROCHE et al., *Neural Mechanisms of Associative Memory*, in *Brain and Memory*, sous la direction de J. McGaugh, N. Weinberger et G. Lynch, pp. 277-302, Oxford University Press, 1995.

S. DAVIS et al., *Brain Structure and Task-specific Increase in Expression of the Gene Encoding Syntaxin 1B during Learning in the Rat*, in *European Journal of Neuroscience*, vol. 8, pp. 2068-2074, 1996.

S. DAVIS et S. LAROCHE, *A Molecular Biological Approach to Synaptic Plasticity and Learning*, in *Comptes Rendus de l'Académie des sciences*, vol. 321, pp. 97-107, 1998.

La localisation de la mémoire

JOAQUÍN FUSTER

Contrairement à ce que l'on croyait, aucune zone cérébrale n'est spécifiquement dédiée à un type particulier de mémoire, mais des réseaux interconnectés de neurones relient diverses régions pour construire «la» mémoire.

Les recherches faites sur les primates ont montré que la mémoire est stockée en grande partie dans le néocortex, c'est-à-dire dans la région du cortex cérébral la plus récente dans l'histoire de l'évolution, et que les divers types de mémoire sont formés de réseaux de neurones du néocortex. La région postérieure du cortex cérébral et la région frontale sont des régions essentielles pour la mémoire.

La mémorisation des souvenirs s'accompagne d'une modification des synapses, les contacts entre les neurones (voir *Les mécanismes de la mémoire*, par Serge Laroche, page 94) ; l'activation des synapses modifiées entre neurones interconnectés fait ressurgir les souvenirs qui y sont imprimés. Ainsi, ce sont des relations spécifiques entre neurones qui façonnent les souvenirs, et non des molécules ou des neurones de la mémoire.

Donald Hebb a émis le premier l'hypothèse selon laquelle, lorsqu'un neurone, dit présynaptique, en active un autre, dit postsynaptique, de façon répétée, des changements métaboliques surviennent, et l'efficacité de la transmission des signaux du neurone présynaptique vers le neurone postsynaptique augmente. Dans l'encéphale des mammifères, le phénomène électrique nommé potentialisation à long terme active durablement la transmission des signaux électriques à travers les synapses.

En outre, lorsque deux neurones ou deux systèmes de neurones sont activés à plusieurs reprises en même temps, l'activation de l'un favorise l'activation de l'autre. Grâce à divers mécanismes associatifs, les neurones sont interconnectés en unités fonctionnelles de mémoire, ensembles de neurones activés simultanément à l'évocation d'un même souvenir. Ce mécanisme d'association synchrone joue un rôle

essentiel dans la construction de ces unités fonctionnelles et dans l'acquisition de la mémoire.

Les souvenirs et les perceptions reposent sur des réseaux de neurones interconnectés. Chaque nouvelle perception ajoute des connexions à un réseau où sont déjà ancrées les perceptions précédentes. Chaque neurone ou groupe de neurones peut faire partie de plusieurs réseaux et, par conséquent, de plusieurs souvenirs. La conception de la mémoire a notablement évolué en quelques années, puisque l'on est passé de structures cérébrales limitées dédiées à des mémoires particulières à des systèmes de neurones tous doués de mémoire.

Dans le cortex, les réseaux de mémoire se construisent, des niveaux inférieurs, c'est-à-dire des zones corticales sensorielles ou motrices, jusqu'aux zones d'association. Sur le premier échelon de cette hiérarchie se trouvent les réseaux élémentaires de la mémoire sensorielle et motrice, qui sont les éléments constitutifs des réseaux sensoriels et moteurs complexes, à l'origine des réseaux plus élaborés dans le cortex associatif.

L'hippocampe, une structure profonde du lobe temporal, joue un rôle fondamental dans la formation des réseaux de mémoire dans le cortex associatif. Les personnes qui ont des lésions de l'hippocampe souffrent d'amnésie antérograde : elles ont beaucoup de difficultés à acquérir de nouveaux souvenirs et à les conserver. Les connexions réciproques entre l'hippocampe et les régions du néocortex où ont lieu les associations sont essentielles à l'acquisition de nouveaux souvenirs. On sait que certains mécanismes sont indispensables à la consolidation de la mémoire corticale, la conversion de la mémoire à court

terme en mémoire à long terme. Les noyaux amygdaliens sont d'autres structures du lobe temporal, indispensables à l'évaluation de la signification affective et émotionnelle des perceptions ; ils interviennent également dans la formation et dans la consolidation des souvenirs.

Mémoire d'espèce

Toute expérience s'intègre, grâce à de nouvelles connexions, dans les réseaux qui existent déjà et qu'elle active ; elle survient sur un substrat de mémoire ancienne qui lui est associée et qu'elle active parce qu'elle lui ressemble ou qu'elle s'y oppose. Le nouveau évoque l'ancien et, par association et par consolidation, devient partie intégrante de l'ancien.

Pour mieux comprendre la topographie de la mémoire, nous devons considérer les zones corticales sensorielles et motrices primaires comme les dépositaires d'une classe de mémoire innée que nous pourrions appeler «mémoire phylétique», c'est-à-dire mémoire de l'espèce. À la naissance, la structure synaptique de ces zones contient la somme des principales expériences acquises par l'espèce au cours de son interaction avec l'environnement. Il s'agit bien d'une mémoire, dans la mesure où, tout comme la mémoire personnelle, elle contient des informations qui peuvent être récupérées lors de stimulations sensorielles ou d'actions. Résultat de l'évolution, elle représente l'accumulation des expériences adaptatives de l'espèce.

Pour être utile, la mémoire phylétique requiert une «répétition», au début de la vie. Les expériences post-natales, au cours desquelles les zones sensorielles primaires doivent être stimulées pour que leur fonction se déve-

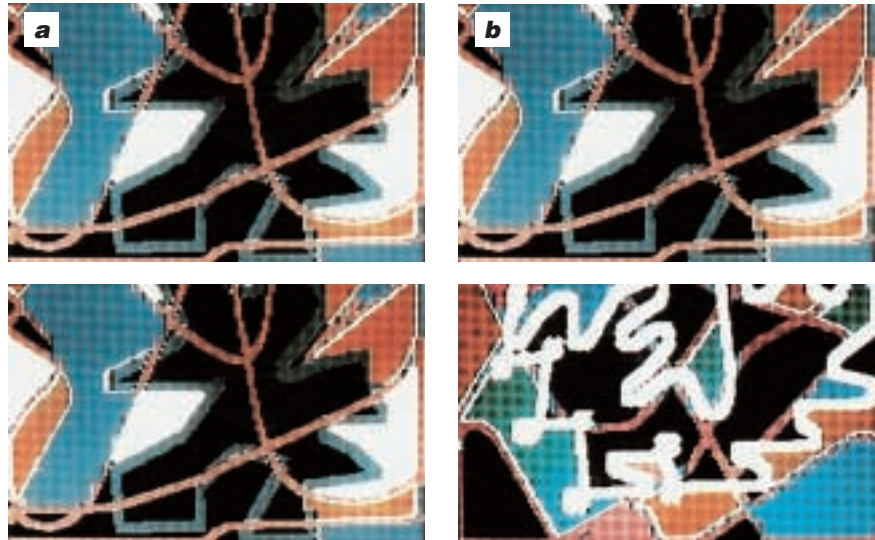
loppe, correspondraient à des périodes de répétition. Ainsi, le chant des oiseaux ou le système moteur des mammifères ne se développent que pendant une période critique ; ils représenteraient la mémoire phylétique motrice. En outre, comme les structures sensorielles et motrices primaires conservent leur plasticité chez l'adulte, la mémoire phylétique se modèle et se renforce chez l'adulte aussi.

La mémoire individuelle, qui se développe sur l'assise de la mémoire phylétique, peut être considérée comme une extension de la mémoire phylétique dans le cortex associatif. Le cortex primaire fournit au cortex associatif les éléments de l'expérience qui, par association synchrone, créent des synapses ou les renforcent dans les réseaux de la mémoire individuelle.

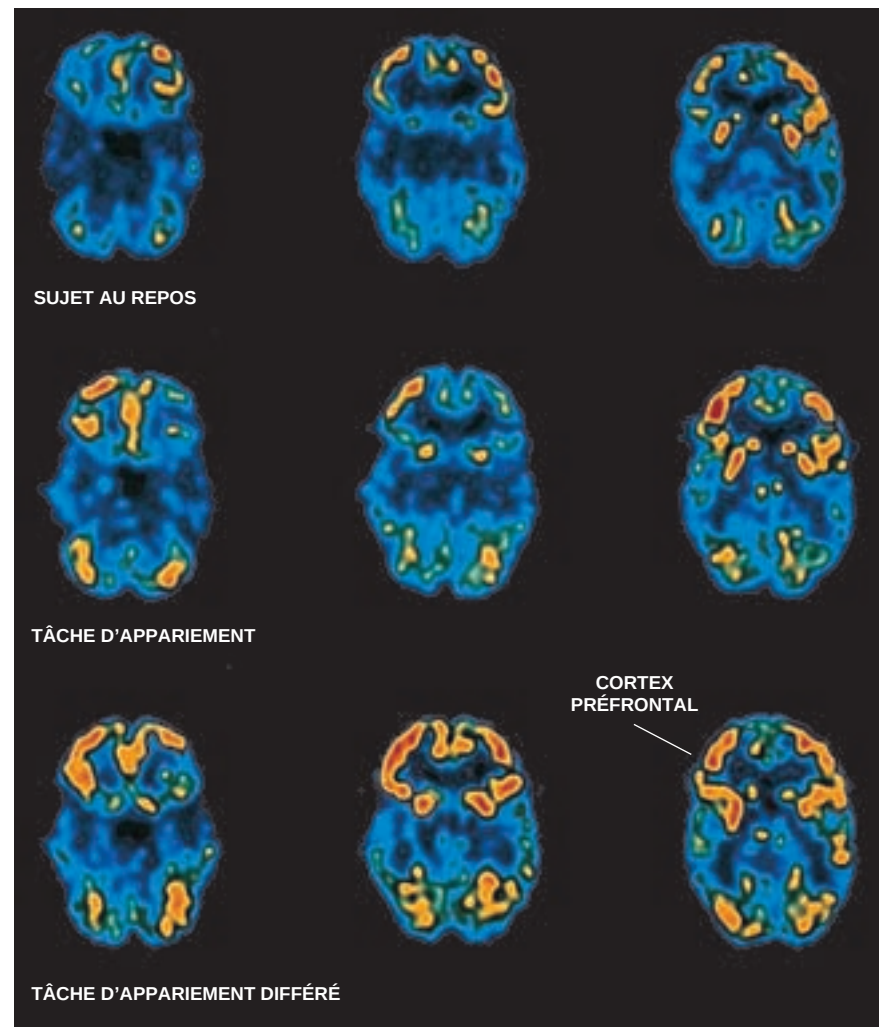
La transition anatomique de la mémoire phylétique à la mémoire individuelle, c'est-à-dire du cortex primaire au cortex associatif, s'accompagne d'une complexité croissante des réseaux de connexion. Tout comme dans l'évolution, le néocortex associatif a un développement plus tardif et plus important que le cortex sensoriel ou le cortex moteur primaire. Une preuve en est la formation de myéline, signe d'une maturation structurale (la myéline forme une gaine autour des prolongements neuronaux, indispen-

sable à la propagation de l'influx nerveux). Le néocortex associatif, qui est le substrat de la mémoire individuelle, continue à se développer pendant toute l'enfance et conserve probablement sa plasticité synaptique chez l'adulte.

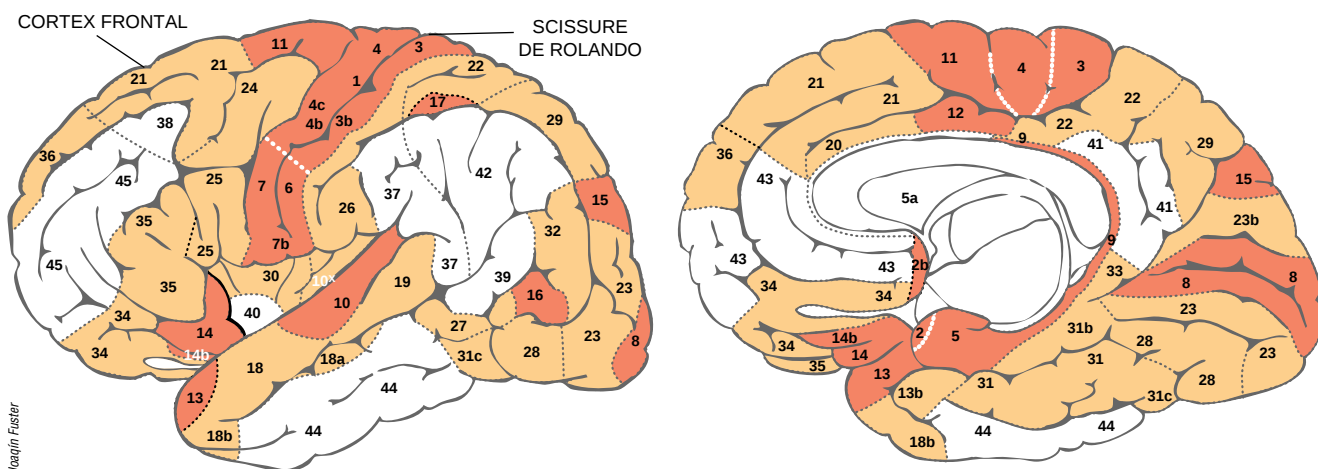
Dans le cortex cérébral humain, les lobes temporal, pariétal ou occipital (les zones de la perception) ne se développent pas de la même façon que le lobe frontal (la zone du mouvement et de l'action). Les zones associatives du cor-



1. LA RÉGION DU CORTEX ACTIVÉE varie en fonction de la tâche effectuée. Ces images, obtenues par tomographie par émission de positons, représentent la répartition du glucose dans le cerveau (selon trois « coupes » permises par la technique de tomographie), chez un sujet au repos (*rangée supérieure*) et lors de deux tâches où intervient le cortex visuel. Dans une première série de tests, on projette au sujet deux dessins abstraits simultanément : un des deux dessins est toujours le même, l'autre est soit identique (*en haut, a*), soit différent (*en haut, b*). Quand la deuxième image est identique à la première, le sujet doit appuyer sur une touche ; sinon, il appuie sur une autre. C'est une tâche d'appariement (*au centre*). Dans la deuxième série de tests, les deux images ne sont pas projetées en même temps : l'image de référence (toujours la même) est projetée seule, puis, huit secondes plus tard, on projette une deuxième image, qui est soit identique, soit différente. Au cours de cette tâche d'appariement différé (*en bas*), la mémoire à court terme intervient : on observe une intense activation du cortex préfrontal au cours de la tâche d'appariement différé (sur toutes ces images, le front est vers le haut ; une faible activité apparaît en bleu, une activité élevée en rouge).



Joachim Fuster



2. LE CORTEX CÉRÉBRAL humain a été représenté par une face latérale (à gauche) et sur une coupe, au centre du cerveau (à droite). Les nombres indiquent l'ordre de myélinisation des diverses zones (les neurones ne sont fonctionnels que si leurs prolongements sont entourés d'une gaine de myéline qui autorise la propagation

de l'influx nerveux). La scissure de Rolando, sur la surface latérale, sépare le cortex postérieur, dit perceptif (à droite de la scissure), du cortex frontal, dit moteur (à gauche). Les zones sensorielles et motrices primaires sont indiquées en rouge ; les zones d'association sont représentées en blanc et en ocre clair.

tex temporal et du cortex pariétal, et celle du cortex préfrontal (dans le lobe frontal), sont les dernières à se développer. La scissure de Rolando (voir la figure 2) sépare deux grands secteurs corticaux, l'un dédié à la perception, l'autre à l'action. Dans chaque secteur, la complexité augmente du cortex primaire au cortex associatif, qui abrite notamment des réseaux de la mémoire.

La hiérarchie de la mémoire

Ces gradients de complexité correspondent assez bien au nombre de connexions entre zones. Dans le cortex postérieur, les fibres partent des zones sensorielles primaires et se projettent vers les zones du cortex associatif. Dans le cortex frontal, inversement, les fibres se projettent du cortex associatif (pré-frontal) vers le cortex postérieur (moteur). Toutefois, dans le cortex antérieur comme dans le cortex postérieur, toutes les connexions sont réciproques : toute action projective est accompagnée d'une rétroaction. En outre, les directions des connexions reflètent le degré d'élaboration du traitement de l'information au cours de la formation des souvenirs et de leur évocation.

Les zones sensorielles primaires de la mémoire phylétique envoient des informations vers les zones associatives postérieures, où les associations synchrones forment les réseaux de la mémoire perceptive. Au cours de mécanismes similaires, les rétroactions motrices tissent des réseaux de

mémoire motrice dans le cortex frontal. Ces réseaux régissent les actes élémentaires, innés, qui se manifestent dans le cortex moteur primaire et dans les structures motrices sous-corticales. Ainsi, la mémoire perceptive et la mémoire motrice dérivent de la mémoire phylétique. Les deux sont associatives, gravées dans le cortex et organisées de façon hiérarchique.

La mémoire perceptive est celle des sens. C'est la mémoire personnelle, qui confère la connaissance. Les diverses formes de la mémoire perceptive sont regroupées selon leur contenu sensoriel. Il existe une hiérarchie dans la mémoire perceptive, qui va du sensoriellement concret au conceptuellement général. À la base se trouvent les souvenirs des sensations élémentaires ; au sommet, les concepts abstraits.

La hiérarchie de la mémoire perceptive se fonde, à son tour, sur une hiérarchie des aires du cortex postérieur. Aux niveaux inférieurs, la mémoire perceptive correspond à l'analyse de l'information sensorielle. De fait, il existe une hiérarchie dans le traitement de toutes les informations sensorielles (de la vue, du toucher, de l'ouïe, du goût et de l'olfaction). Elles convergent toutes dans le cortex associatif sensoriel et dans des structures limbiques des lobes temporaux, notamment dans l'hippocampe.

Les zones d'association parasensorielles, proches du cortex sensoriel, stockent la mémoire sensorielle. Quand elles sont lésées, le malade souffre d'agnosie, c'est-à-dire d'un déficit dans

la reconnaissance du sens. Pour être active, la mémoire perceptive nécessiterait l'activation de divers neurones des zones sensorielles primaires, peut-être grâce à des projections issues du cortex associatif : on a effectivement montré, par les méthodes d'imagerie du fonctionnement cérébral, que les images visuelles mentales (on demande au sujet de penser à une image) activent le cortex visuel primaire.

Ainsi, les mêmes zones corticales servent à la fois au stockage de la mémoire perceptive et au traitement des informations sensorielles, ce qui offre un support neuronal aux relations entre la perception et la mémoire. Nous enregistrons ce que nous percevons, et nous percevons ce que nous enregistrons. Au cours d'une perception, nous projetons sur le monde nos attentes et nos « hypothèses », fondées sur l'expérience passée.

Quand on remonte dans la hiérarchie corticale de la mémoire (et de la perception), dans les aires qui se développent tardivement, on entre dans les réseaux complexes et étendus de la mémoire plurisensorielle et déclarative (la mémoire des faits et des connaissances). Ici, la topographie est confuse, car les réseaux qui unissent divers domaines du cortex associatif, et dont chacun représente des qualités différentes selon l'expérience, sont très imbriqués.

Chez l'homme, la stimulation électrique de certains points de la surface du cortex postérieur déclenche diverses sensations, qui ont parfois des caractéristiques

téristiques de la mémoire épisodique (la mémoire autobiographique). Les réseaux de la mémoire épisodique sont très étendus, et l'on n'en connaît pas la topographie. De même, on ignore la localisation précise des réseaux de la mémoire sémantique, une forme élaborée de la mémoire déclarative. Toutefois, étant donné les troubles du langage que déclenchent certaines lésions du cortex postérieur associatif, on pense que les réseaux de la mémoire sémantique y sont localisés.

Il n'existe pas le moindre élément qui permettrait de localiser la topographie des réseaux de la connaissance intellectuelle, le niveau le plus élevé de la hiérarchie de la mémoire perceptive. Ce type de mémoire semble réparti dans tout le cortex, dans la mesure où il se fonde sur de multiples expériences et d'innombrables associations.

Jusqu'à présent, nous avons ébauché la hiérarchie des diverses catégories de la mémoire perceptive. Toutefois, tous les réseaux, quel que soit leur degré d'élaboration, sont interconnectés, ce qui expliquerait que les amnésies totales sont rares. En outre, la majorité des souvenirs sont imbriqués : le souvenir visuel et sonore que j'ai du tramway de San Francisco (mémoire sensorielle) est associé au souvenir de ma dernière visite dans cette ville (mémoire épisodique), ainsi qu'à la signification du mot tramway (mémoire sémantique) et au concept de transports en commun (mémoire conceptuelle). Ces souvenirs et leurs réseaux de mémoire sont étroitement liés, de la mémoire inférieure à la mémoire supérieure, et sont connectés tant verticalement qu'horizontalement.

La mémoire motrice

Chez les mammifères, les niveaux inférieurs de la hiérarchie motrice sont situés dans la moelle épinière et dans le cervelet. Ces structures stockent les formes élémentaires de la mémoire motrice, par exemple les actes réflexes qui régissent les réactions de défense. Certains de ces réflexes sont conditionnés et subissent l'influence des centres supérieurs (l'association critique s'effectue dans le cervelet).

Au-dessus du cervelet, dans la hiérarchie des structures motrices, se trouvent les noyaux du thalamus, les ganglions de la base et l'hypothalamus.

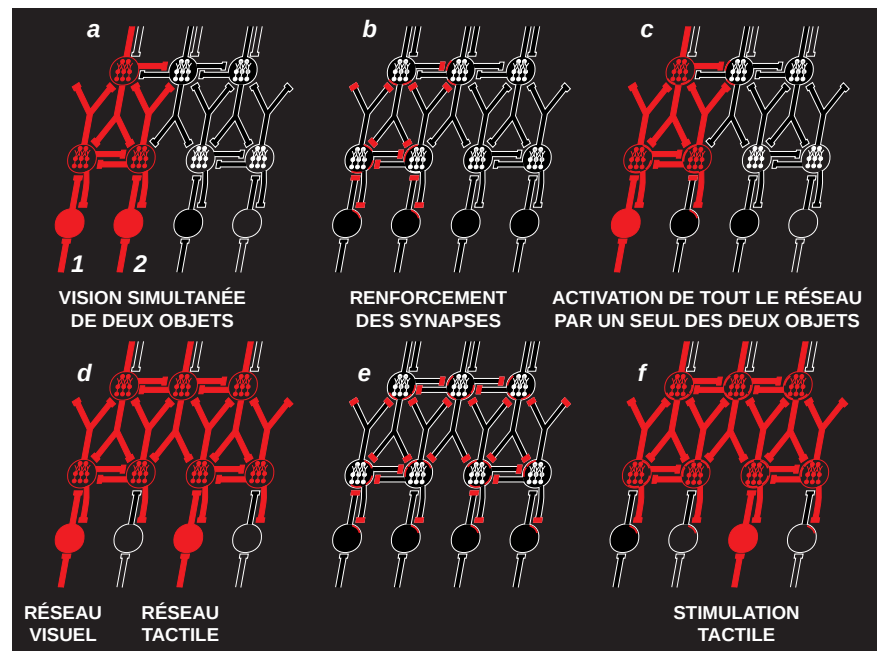
Comme dans les centres inférieurs, la mémoire motrice stockée dans ces structures est phylétique : c'est une mémoire innée, stéréotypée et associée à des conduites instinctives.

Le cortex du lobe frontal est la base des niveaux supérieurs de la hiérarchie de la mémoire motrice. Le cortex moteur primaire est le siège de la mémoire motrice phylétique, celle des actes moteurs élémentaires, notamment la contraction musculaire. Au-dessus du cortex moteur primaire, dans la hiérarchie motrice, se situe le cortex prémoteur. La représentation et le traitement du mouvement y sont plus complexes que dans le cortex moteur.

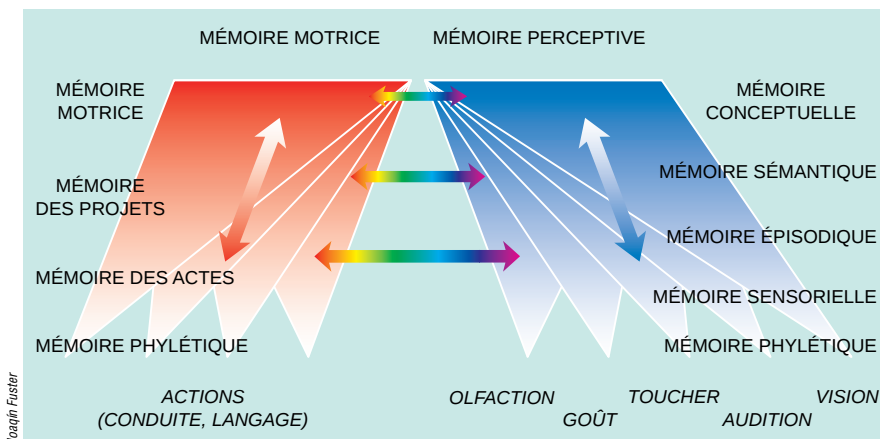
Le cortex préfrontal, cortex associatif du lobe frontal, constitue le niveau supérieur de la hiérarchie motrice. Il se développe tardivement ; il reçoit des fibres issues des structures sous-cor-

тикаles et limbiques, ainsi que du néocortex. De longues fibres unissent les réseaux de la mémoire perceptive, localisés dans le cortex postérieur, aux réseaux moteurs préfrontaux.

Les zones corticales préfrontales stockent des schémas d'actions séquentielles visant à atteindre un but. Ainsi, les singes subissant des lésions préfrontales apprennent difficilement des tâches dont l'exécution exige une succession de plusieurs actions. Toutefois, grâce à un entraînement intensif, les représentations frontales des actions semblent se réorganiser dans les structures motrices inférieures, notamment dans les ganglions de la base. Les personnes souffrant de lésions frontales ne parviennent plus à effectuer des séquences de mouvements complexes, mais continuent à exécuter des séquences automatiques. Chez le singe,



3. LES SOUVENIRS sont formés, stockés et activés par des mécanismes d'association. Nous avons supposé, arbitrairement, qu'un réseau de mémoire est constitué de onze neurones (schématisés par les cercles rouges). Tous les modèles connus de connexions corticales ont été représentés : la projection vers l'avant, la rétroaction, les connexions latérale, parallèle, convergente et divergente. Les impulsions se propagent de bas en haut, des récepteurs sensoriels vers les étages les plus élevés du réseau, et les neurones actifs sont représentés en rouge. Les trois schémas supérieurs illustrent les changements dans le réseau à la suite de l'association entre deux stimulations visuelles : la coïncidence temporelle des stimulations (représentées par les neurones 1 et 2 activés) renforce les contacts synaptiques entre les ensembles de neurones qui représentent chacune des deux stimulations (a) ; la mémoire à long terme des deux stimulations associées reste enregistrée dans les synapses renforcées (b, en rouge) ; désormais, une seule des deux stimulations active tout le réseau de mémoire associative qui, en raison de l'activation préalable de ces synapses, inclut le réseau de la deuxième stimulation (c). Les schémas inférieurs montrent les mêmes processus d'association par coïncidence temporelle entre des stimulations dues à deux modalités sensorielles distinctes, l'une visuelle, l'autre tactile : les deux stimulations simultanées activent leur propre réseau (d) ; les synapses sont renforcées, et la mémoire à long terme y est gravée (e) ; la stimulation tactile réactive le réseau, ce qui évoque aussi le souvenir de l'image visuelle (f).



Joaquín Fuster

4. LES DIVERS TYPES DE MÉMOIRE sont organisés de façon hiérarchique, aussi bien en ce qui concerne la mémoire motrice ou exécutive (à gauche) que la mémoire perceptive (à droite). Les flèches symbolisent la multitude des connexions entre les différentes régions du cortex qui abritent les divers types de mémoire. Les deux hiérarchies, motrice et perceptive, reposent sur la mémoire phylétique constituée des zones sensorielles et motrices primaires ; les réseaux représentatifs des concepts généraux sont situés au sommet.

les lésions corticales bloquent tout nouvel apprentissage, mais n'empêchent pas l'exécution des actions mémorisées avant la lésion. La tomographie par émission de positons confirme le basculement de l'activation des réseaux de mémoire : lorsqu'on demande à quelqu'un de réaliser une tâche manuelle nouvelle, l'imagerie par tomographie indique que c'est le cortex préfrontal qui est activé. Puis, à mesure que la personne connaît bien la tâche demandée, l'activité du cerveau et des ganglions de la base augmente, tandis que celle du cortex préfrontal diminue.

En résumé, une hiérarchie des zones frontales implique une hiérarchie de souvenirs moteurs. Les souvenirs moteurs sont stockés dans des réseaux préfrontaux et prémoteurs, du moins aux tout premiers stades de l'apprentissage. Lorsqu'une séquence motrice est acquise et qu'elle devient automatique, sa représentation semble être reléguée dans des structures inférieures. Toutefois, certaines tâches continuent à dépendre du cortex frontal.

La plupart du temps, notre mémoire à long terme est en état de latence, c'est-à-dire que nous n'en avons pas conscience, les agrégats neuronaux de ses réseaux étant alors inactifs. Un réseau de mémoire se réveille lorsque le souvenir qu'il représente est réactivé par une évocation ; par association, le reste du réseau qui lui est connecté par des expériences antérieures est également réactivé. Ces activations ne nécessitent pas un état de conscience

complète : certains éléments du réseau peuvent être activés inconsciemment.

L'hippocampe semble jouer un rôle important dans la réactivation d'un réseau neuronal par un souvenir. Ainsi, les personnes qui ont des lésions de cette structure ne parviennent ni à mémoriser de nouveaux souvenirs, ni à se souvenir des anciens. Comme les réseaux de nouveaux souvenirs sont des prolongements des anciens, les mécanismes neuronaux de formation et de récupération des souvenirs sont étroitement liés, voire identiques, et l'hippocampe participe aux deux.

La réactivation des souvenirs

L'évocation d'anciens souvenirs perceptifs, de même que la formation de nouveaux souvenirs, suppose l'activation associative de vastes réseaux neuronaux du cortex postérieur. Quand le souvenir évoqué est associé à une action, le réseau activé s'étend jusqu'au lobe frontal. La nécessité de retenir le souvenir pour le traiter active les réseaux préfrontaux qui envoient des impulsions au cortex postérieur et maintiennent en activité le réseau perceptif jusqu'au terme de l'action motrice ou mentale.

Chez l'homme et chez les primates non humains, la mémoire est stockée dans des réseaux de neurones du cortex, qui s'enchevêtrent. Puisque le nombre des associations potentielles est quasi infini, celui des réseaux potentiels l'est aussi.

Les réseaux de mémoire se forment et s'étendent grâce à l'activation simultanée d'ensembles de neurones qui représentent des informations et des événements internes et externes. Ces réseaux restent activables tout au long de la vie, sujets à des expansions et à des recombinaisons qui résultent de nouvelles expériences. Simultanément, les neurones et leurs connexions sont vulnérables et vieillissent : les souvenirs s'estompent.

Les réseaux de la mémoire perceptive et de la mémoire motrice s'organisent hiérarchiquement à partir des cortex primaires sensoriel et moteur, fondements de la mémoire phylétique. Toutefois, cette organisation ne nécessite pas que les souvenirs soient stockés de façon rigide dans des réseaux de neurones corticaux finis. Au contraire, les différents types de mémoire sont liés entre eux par des réseaux localisés dans diverses strates de la hiérarchie perceptive et de la hiérarchie motrice.

La mémoire à court terme et la mémoire à long terme reposent vraisemblablement sur les mêmes substrats corticaux. Les connexions entre les différents niveaux de la hiérarchie de la mémoire permettent la récupération des souvenirs par plusieurs voies d'accès. Ainsi, la mémoire épisodique ou sémantique, qui est ancrée dans des associations étendues, résiste à certaines lésions corticales. Toutefois, certaines de ces associations spécifiques entre le lieu, la date, les noms ou les visages finissent par être perdues lorsque les connexions dans le cortex s'affaiblissent, notamment lors du vieillissement normal. L'exercice mental limite probablement cette usure en renforçant des connexions anciennes ou en créant de nouvelles.

Joaquín FUSTER travaille à l'Institut de recherches sur le cerveau, à l'Université de Los Angeles.

J. FUSTER, *Memory in the Cerebral Cortex : an Empirical Approach to Neural Networks in the Human and Nonhuman Primates*, MIT Press, 1995.

Y.-D. ZHOU, J. FUSTER, *Mnemonic Cell Activity in Somatosensory Cortex*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, USA, vol. 93, pp. 10533-10537, 1996.

J. FUSTER, *The Prefrontal Cortex*, Lipincott-Raven Press, 1997.

Les pilules de l'intelligence

MARGUERITE HOLLOWAY

Les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurologiques amélioreront-ils également la mémoire des personnes jeunes et en bonne santé ?

Jadis, les conteurs, les aèdes, les bardes mémorisaient d'interminables récits épiques sans s'aider de médicaments. La mémoire humaine n'a pas faibli, mais la quantité d'informations que la vie moderne nous force à mémoriser est si considérable que des pilules pour la mémoire seraient utiles. Tout comme nous aspirons à la beauté artificielle, conférée non pas par notre patrimoine génétique ou par la culture physique, mais par le bistouri du chirurgien ou par la silicone, certains sont tentés de stimuler leur cerveau avec des substances qui permettraient de penser plus vite et d'avoir plus de mémoire.

La quête de ces composés de l'intelligence a commencé au début des années 1990, quand certains botanistes ou pharmaciens ont vanté des régimes alimentaires ou des extraits végétaux, tels ceux du ginkgo biloba, pour améliorer les performances du cerveau.

Aujourd'hui, le chiffre d'affaires des sociétés qui vendent ces produits est énorme ; la vente par correspondance s'est étendue à l'Internet. Au Japon, par exemple, une vingtaine de ces produits sont disponibles, et les sommes en jeu sont supérieures à dix milliards de francs par an. Pourtant les médecins sont sceptiques : ces produits sont inefficaces, voire dangereux, car on ignore généralement leur mode d'action et leurs interactions potentielles avec d'autres substances.

De leur côté, les neurobiologistes recherchent des molécules qui amélioreraient la mémoire des personnes âgées ou qui soulageraient les troubles psychiatriques. Deux médicaments, la tacrine et le donepezil, combattent la maladie d'Alzheimer. D'autres médicaments sont en cours d'essais cliniques

et seront peut-être bientôt disponibles. Des centaines de molécules sont étudiées en laboratoire. Ces composés seront-ils un jour utilisables par tous ?

Les substances dont on étudie l'action sur la mémoire agissent de diverses façons, car les types de mémoire sont variés : mémoire à court terme (ou mémoire de travail), mémoire à long terme, mémoire émotionnelle ou mémoire olfactive. Les neurobiologistes étudient les réseaux moléculaires de la mémoire, ses composantes génétiques ou encore le rôle des hormones. Par tomographie, ils observent les régions du cerveau dont l'activité s'accroît lorsqu'on active la mémoire des mots ou celle des sons, et déterminent ainsi les réseaux de la mémoire. Avec ces analyses est né l'espoir de savoir, un jour, réparer et stimuler la mémoire.

Malgré l'optimisme engendré par toutes ces découvertes, des doutes subsistent : la mémoire est si complexe, les réseaux de la mémoire tellement imbriqués avec les réseaux qui sous-tendent d'autres activités mentales que les molécules risquent d'être insuffisamment spécifiques. Aucune pilule ne nous aidera jamais à retrouver nos lunettes ou à nous souvenir du nom des personnes que nous avons rencontrées lors d'une soirée. De surcroît, une molécule qui améliorerait les mécanismes mnésiques risquerait de détériorer d'autres fonctions cognitives.

Enfin, une molécule qui améliorerait la mémoire à court terme ou l'attention n'augmenterait pas nécessairement l'intelligence. La mémoire se construit par élimination de certaines informations qui ne sont plus pertinentes, de sorte qu'une accumulation systématique de tous les souvenirs serait sans doute aussi pénalisante qu'une mémoire déficiente.

L'activation par les neuromédiateurs

La formation et l'activation des souvenirs reposent sur la libération et la recapture des neuromédiateurs, des molécules libérées par les neurones dans l'espace étroit, nommé fente synaptique, qui les sépare des neurones suivants, les neurones postsynaptiques. La face synaptique des neurones postsynaptiques est garnie de récepteurs spécifiques des neuromédiateurs. Après avoir traversé l'espace synaptique, les neuromédiateurs se lient à ces récepteurs et déclenchent des réactions qui permettent à l'information de se propager dans le neurone postsynaptique sous la forme d'un courant électrique. Quand ce courant atteint l'autre extrémité du neurone postsynaptique, il fait libérer des médiateurs chimiques, et ainsi de suite. Trouver les circuits de la mémoire revient à identifier lesquels des 100 milliards de neurones du cerveau (chacun établissant en moyenne 10 000 connexions avec d'autres neurones) sont actifs au cours des activités mnésiques et lesquels des quelque 50 neuromédiateurs identifiés sont libérés aux diverses synapses.

Depuis les années 1950, on sait que l'hippocampe est une structure essentielle de la mémoire. L'hippocampe fait partie du système limbique, un réseau localisé sous le cortex cérébral, au-dessus du tronc cérébral, et qui commande les émotions. Depuis les années 1980, on sait que le glutamate (un neuromédiateur) et ses récepteurs NMDA participent, dans l'hippocampe, à une forme d'apprentissage, la potentialisation à long terme : une stimulation répétée renforce les communications entre certains neurones (un animal qui emprunte toujours la même trajectoire, dans une forêt, finit par créer une piste permanente).

Certains neurobiologistes qui recherchent des stimulants de la mémoire essaient d'augmenter l'activité des récepteurs NMDA pour favoriser la potentialisation à long terme. À l'Université d'Irvine, Gary Lynch étudie sur des molécules nommées AMPAkines, qui interagissent avec un type particulier de récepteurs du glutamate, les récepteurs AMPA.

Les récepteurs NMDA réagissent peut-être aux neurotrophines, des com-

posés indispensables à la survie et à la différenciation des neurones. Il y a quelques années, on a découvert qu'un des facteurs de croissance des nerfs augmente l'efficacité des connexions synaptiques entre les neurones de l'hippocampe. Depuis, on a montré que l'hippocampe contient plusieurs neurotrophines, et que le facteur de croissance découvert agit sur les récepteurs NMDA, au moins sur des cultures de cellules et chez le rat.

L'activation des gènes

Si l'on dispose un jour de substances efficaces contre les pertes de mémoire, comment les administrera-t-on ? Les grosses molécules traversent difficilement la barrière hématoencéphalique, qui protège le cerveau. C'est pourquoi plusieurs équipes tentent d'activer des gènes, dans le cerveau, pour qu'ils produisent des facteurs de croissance, au bon endroit. Par



1942, photographie de David Heald, © The Solomon R. Guggenheim Foundation, New York