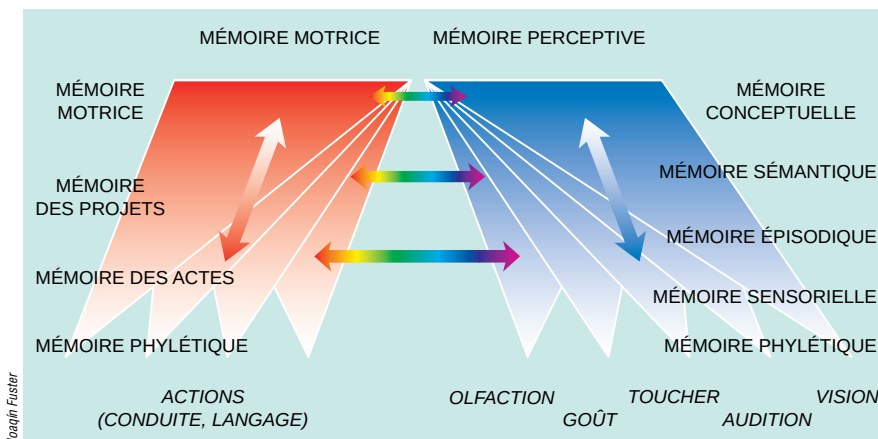




Joaquín Fuster

**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



exemple, James Simpkins, Edwin Meyer et leurs collègues de l'Université de Gainesville, en Floride, utilisent un virus modifié qui transporte le gène du facteur de croissance des nerfs dans le cerveau. Ils cherchent les neurones qui incorporent le gène et produisent le facteur de croissance, ceux qui l'incorporent sans l'exprimer, et ceux qui ne l'incorporent pas. L'objectif est naturellement une meilleure expression du gène dans les neurones.

Les gènes orchestrent toutes les activités physiologiques qui façonnent la mémoire (et toutes les autres fonctions), de la production du facteur de croissance du nerf à celle des récepteurs NMDA. Aussi les biologistes espèrent-ils que l'exploration des mécanismes moléculaires et génétiques de la mémoire les conduira à

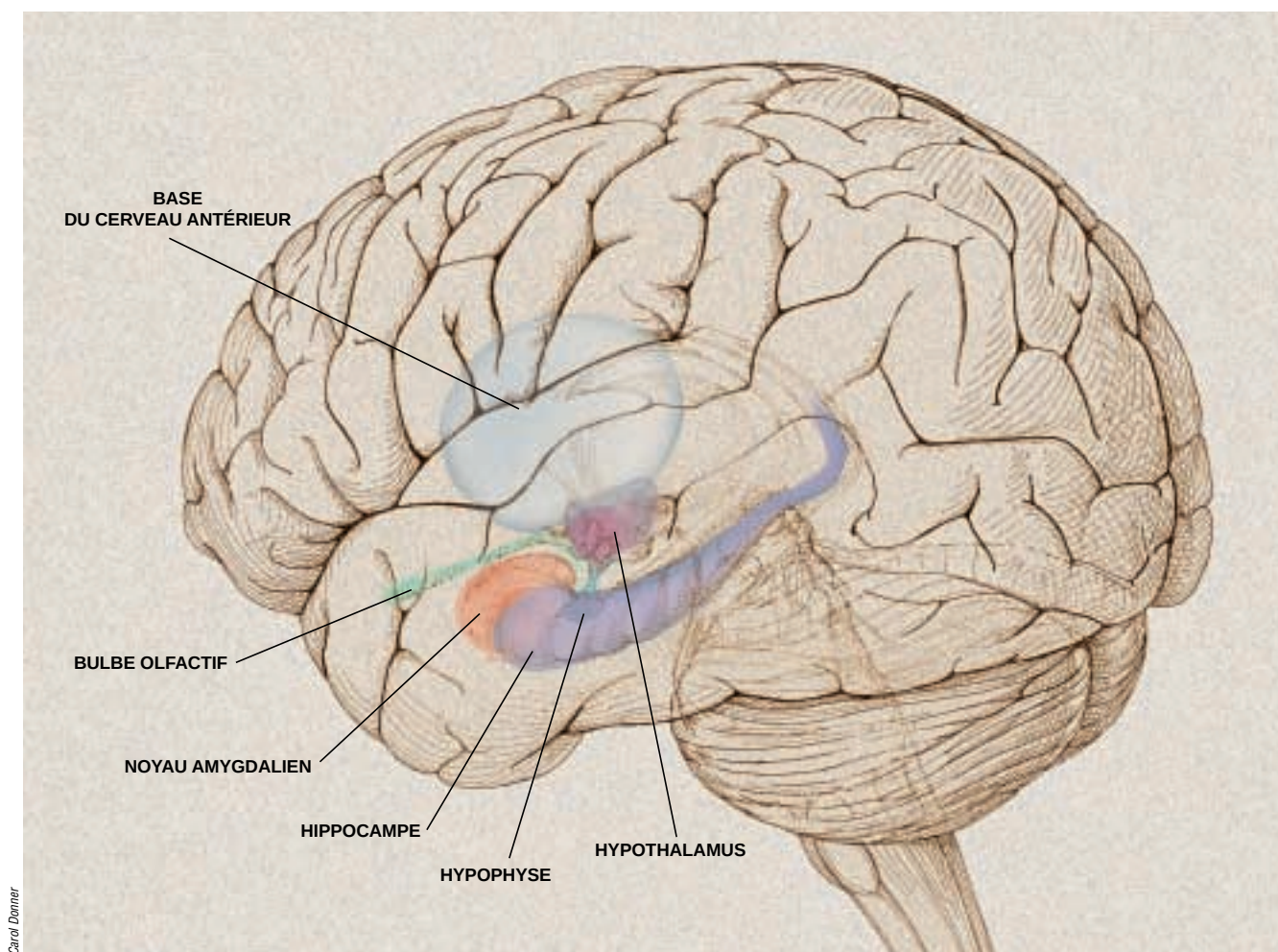
découvrir de nouveaux stimulants de la mémoire. Les études d'un mollusque, par l'équipe d'Eric Kandel, à l'Université Columbia, et de la drosophile, par Timothy Tully et ses collègues de Cold Spring Harbor ont abouti à l'identification d'un gène, nommé *CREB*, qui semble jouer un rôle essentiel dans l'élaboration de certains souvenirs. Les animaux dépourvus de ce gène ne se souviennent de rien. Certains stimulants parviendront peut-être à activer les gènes *CREB* silencieux et, par conséquent, à améliorer la mémoire.

L'activation des gènes *CREB* pourrait n'être qu'une des façons d'améliorer la mémoire. Des biologistes de l'Université de Toronto ont récemment découvert que la potentialisation à long terme de l'hippocampe serait bloquée par une enzyme nommée Src,

qui commande l'efficacité des récepteurs NMDA ; un inhibiteur de cette enzyme améliorerait la potentialisation à long terme.

## L'influence des hormones

Cependant, tous les chemins ne mènent pas au récepteur NMDA. Les estrogènes, hormones féminines, agissent sur la mémoire de façon différente. Au début des années 1990, à l'Université Columbia, Dominique Toran-Allerand a découvert que de nombreux neurones de la base du cerveau antérieur, une aire proche du système limbique, dévastée par la maladie d'Alzheimer, portent des récepteurs des estrogènes et du facteur de croissance des nerfs. Des travaux antérieurs ayant montré que l'acétylcholine est un facteur clef de la mémoire (bien qu'on ignore encore ses méca-



**1. PLUSIEURS RÉGIONS DU CERVEAU** participent à l'élaboration de la mémoire. L'hippocampe joue un rôle essentiel. Localisé dans la partie la plus interne du cerveau, l'hippocampe, les noyaux amygdaliens et d'autres structures, forment le système limbique, qui commande les émotions. Les noyaux amygdaliens et l'hippocampe sont

à proximité du nerf olfactif, ce qui explique pourquoi les odeurs déclenchent des émotions et des souvenirs très précis. Les hormones de stress, libérées par l'hypothalamus, par l'hypophyse et par les glandes surrénales (situées au-dessus des reins), participent également à certaines formes de mémoire.

nismes d'action), D. Toran-Allerand a supposé que ces neurones cholinergiques (qui produisent un autre neurotransmetteur, l'acétylcholine) ont besoin d'estrogènes et de facteurs de croissance des nerfs pour fonctionner correctement. L'étude des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer a corroboré cette

hypothèse : ces personnes présentent des lésions des neurones cholinergiques et ont des concentrations cérébrales en acétylcholine faibles (la tacrine et le donepezil inhibent les enzymes qui détruisent l'acétylcholine).

Par ailleurs, on constate que les femmes sont plus souvent atteintes

de la maladie d'Alzheimer que les hommes. Quelques études ont montré que l'administration d'estrogènes réduit le risque de maladie d'Alzheimer, et qu'elle améliore la mémoire à court terme chez les femmes déjà atteintes et chez les femmes ménopausées sans troubles particuliers. Les effets protecteurs des estrogènes ne seront correctement établis que par l'étude clinique de très nombreuses femmes. Ces essais viennent de commencer : 6 000 femmes ont été recrutées dans le cadre d'un vaste programme américain, dont les résultats sont attendus pour 2 005 ; une autre étude est réalisée à l'Université Johns Hopkins, en collaboration avec l'Université Columbia et la clinique Mayo, sur 900 femmes qui ont, dans leur famille, des personnes atteintes.

Chez les hommes, la testostérone, hormone masculine, est partiellement transformée en estrogènes dans le cerveau. La concentration hormonale est quasi constante chez les hommes tout au long de leur vie, alors que la concentration en estrogènes diminue brusquement chez les femmes à partir de la ménopause. Des expériences ont montré que les estrogènes augmentent la mémoire à court terme et la mémoire à long terme chez les animaux des deux sexes, et que ces hormones protègent le cerveau contre les lésions provoquées par la manque d'oxygène au cours des infarctus cérébraux. Par conséquent, J. Simpkins et ses collègues recherchent des substances de type estrogènes, non féminisantes, qui pourraient être utilisées chez l'homme et qui pourraient réduire le risque de cancer associé aux

## La madeleine de Proust

Il n'est guère surprenant que certaines odeurs déclenchent des souvenirs précis : le nerf olfactif est très proche du noyau amygdalien, le centre des émotions, et de l'hippocampe, le centre de certaines formes de mémoire.

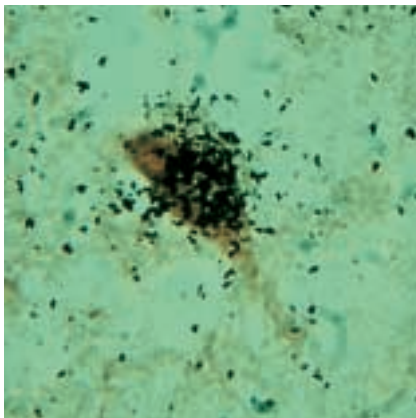
Pour savoir quel est le rôle des odeurs dans des situations d'émotion intense, Rachel Hertz, du Centre Monell, à Philadelphie, a testé des étudiants anxieux parce qu'ils s'apprêtaient à passer un examen. Elle a donné une liste de mots à mémoriser à un groupe de ces étudiants, dans une pièce où était diffusée une odeur ; elle a proposé la même liste à un autre groupe d'étudiants, placés dans une pièce sans odeur. Une semaine plus tard, ceux qui avaient été exposés à l'odeur se souvenaient deux fois mieux des mots de la liste que les autres étudiants.

Dans une autre expérience, R. Herz a essayé de déterminer si la mémoire évoquée par les odeurs était plus précise que la mémoire évoquée par d'autres signaux, par exemple des images. L'odeur n'augmente pas la précision, mais plutôt l'intensité émotionnelle du souvenir. Ainsi, si votre stimulant préféré est une épice ou un parfum particulier, dès que vous le sentirez, vos émotions l'emporteront sur votre réflexion.

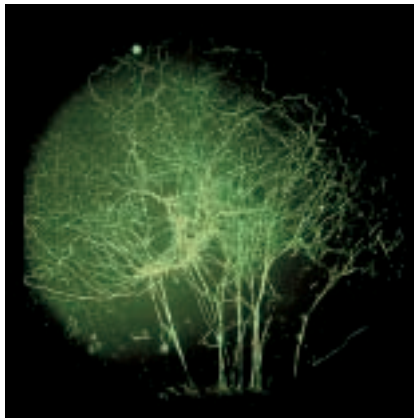


Patti Murray, Earth Scenes

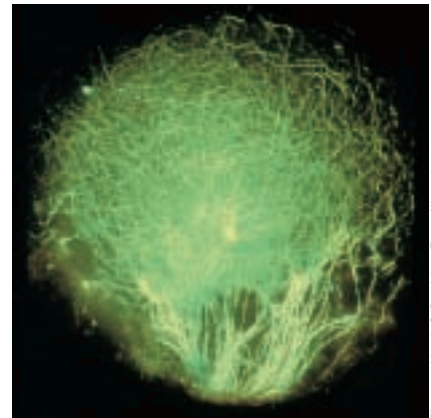
**LA MENTHE POIVRÉE fait partie des odeurs qui stimulent la mémoire des émotions.**



**2. LES RÉCEPTEURS DES ESTROGÈNES et ceux du facteur de croissance des nerfs (les taches noires sur l'image de gauche) sont présents sur les mêmes neurones du cerveau basal, une région qui est endommagée chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Cette découverte montre que les estrogènes pourraient être indispensables au bon fonctionnement de cette région cérébrale (et**



**d'autres). En présence de faibles quantités d'estrogènes, les neurones se développent (au centre) ; des concentrations supérieures renforcent encore les arborescences neuronales (à droite). On évalue aujourd'hui l'intérêt des estrogènes dans la prévention de la maladie d'Alzheimer ou dans l'amélioration de la mémoire chez les femmes déjà atteintes par la maladie.**



Photographies de C. Dominique Toran-Allerand



estrogènes chez la femme. Ces composés amélioreraient les fonctions cognitives, en même temps qu'ils protégeraient le système nerveux.

D'autres hormones participent aux mécanismes de la mémoire. Ainsi les hormones de stress, telles que les corticostéroïdes, potentialisent la mémoire. Plusieurs équipes étudient l'effet de ce type de vigilance sur la mémoire ; elles analysent le rôle spécifique des différentes hormones et cherchent comment appliquer les résultats de ces recherches à l'amélioration de la mémoire. Un essai clinique sur un bêtabloquant est en cours : cette substance semble atténuer les souvenirs déplaisants chez les personnes qui ont subi un traumatisme grave (les bêtabloquants sont utilisés dans le traitement de l'hypertension).

Les hormones de stress seraient bonnes pour la mémoire, mais dommageables pour l'organisme. C'est le cas pour d'autres substances, telle la caféine, qui améliore la vigilance, mais provoque parfois des troubles gastro-intestinaux. Les effets stimulants de la caféine seraient dus au blocage d'un des types de récepteurs de l'adénosine, un neuromédiateur dont l'une des actions serait de diminuer la vigilance.

## Les bienfaits du sucre

Une tasse de café sucré serait encore plus efficace. Bien qu'en excès, il soit nocif, le sucre serait le meilleur des stimulants de l'intelligence. Les études menées sur le stress ont révélé le rôle du sucre : l'adrénaline, l'une des hormones libérées par le stress, déclenche une augmentation de la concentration sanguine en glucose. De plus, l'ingestion de sucre améliore la mémoire chez les rongeurs et chez l'homme, quel que soit l'âge. De même, le glucose améliore certaines performances cognitives chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de trisomie. Toutefois les quelques études menées n'ont concerné qu'un nombre



**3. LE CONTE est une tradition ancienne. Les poètes qui récitaient les grandes épopées indiennes ou grecques n'avaient pas besoin de substances pour préserver la puissance de leur mémoire. On étudie néanmoins des composés qui agiraient sur des fonctions mnésiques spécifiques.**

limité de personnes et elles restent à confirmer. On ignore encore si le glucose déclenche la production d'acétylcholine ou si c'est l'insuline (l'hormone pancréatique qui dégrade le glucose), plutôt que le sucre lui-même, qui favorise la mémorisation. Quoi qu'il en soit, quelques bonbons semblent recommandés.

De même, la nicotine améliore la mémoire à court terme. Comme d'autres substances du plaisir, c'est un analogue d'un neuromédiateur naturel : elle ressemble à l'acétylcholine et se lie à ses récepteurs, dits nicotiniques. En raison du rôle des neurones cholinergiques dans la maladie d'Alzheimer, certains biologistes se sont intéressés aux récepteurs nicotiniques. Après huit ans de recherches, E. Meyer et ses collègues ont synthétisé une substance qui s'est révélée être un puissant stimulant cognitif chez les quelques hommes jeunes et en bonne santé qui ont participé à l'expérience. Ce résultat était surprenant, car, généralement, les molécules efficaces chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer n'ont aucun effet chez les personnes normales.

Les neurobiologistes trouveront-ils un jour des dopants pour le cerveau ? De telles molécules ne risquent-elles pas de nous rendre dépendants ? Qui aura les moyens de les acheter ? Que signifiera la mémoire – et peut-être l'intelligence – si nous avons les moyens de la dominer ?

La perspective de soulager les personnes qui souffrent de déficits cognitifs est enthousiasmante. Celle d'augmenter de quelques points le quotient intellectuel d'une personne normale et en bonne santé qui aurait à accomplir certaines tâches semble envisageable. En revanche, si seules les personnes dont les revenus sont suffisants pouvaient se procurer des « pilules de l'intelligence », les inégalités sociales et économiques qui existent déjà seraient encore renforcées.

De telles molécules ne risqueraient-elles pas, en outre, de déclencher une lassitude intellectuelle ? Nous risquons de vénérer l'intelligence encore plus que nous ne le faisons aujourd'hui, mais de nous en servir encore moins. Selon Albert Einstein, « Nous devrions faire attention de ne pas faire de l'esprit notre dieu ; il a des muscles puissants, mais il n'a aucune personnalité. »

Marguerite HOLLOWAY est journaliste à la revue *Scientific American*.

Floyd E. BLOOM et Arlyne LAZERSON, *Brain, Mind and Behavior*, deuxième édition, W.H. Freeman and Company, 1988.

George JOHNSON, *In the Palaces of Memory : How we Build the Worlds inside our Heads*, Knopf, 1991.

Bruce S. MCEWEN et Harold M. SCHMECK, *The Hostage Brain*, Rockefeller University Press, 1994.

Peter J. WHITEHOUSE, Eric JUENGST, Maxwell MEHLMAN et Thomas H. MURRAY, *Enhancing Cognition in the Intellectually Intact*, in *Hastings Center Report*, vol. 27, n° 3, pp. 14-22, 1997.

**L'INTELLIGENCE**



**L'intelligence humaine**