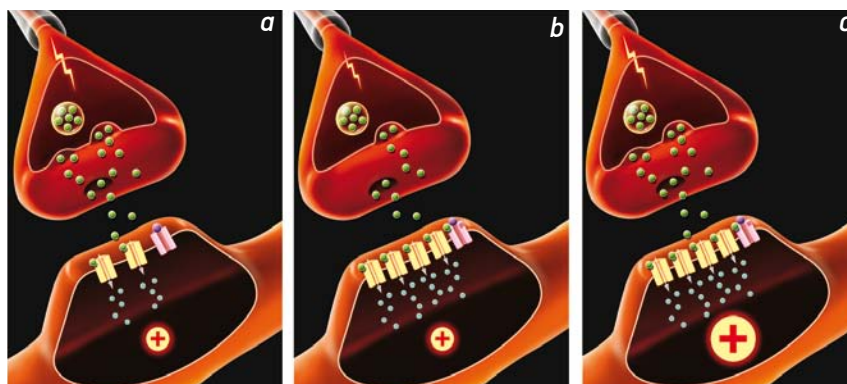


1. LORS D'UNE POTENTIALISATION à long terme, le neurone postsynaptique est davantage activé. Supposons qu'un signal présynaptique active un neurone postsynaptique [a]. Après potentialisation, l'activation est plus efficace : le neurone postsynaptique est activé par moins de potentiels d'action [b] ; ou alors, pour un même potentiel d'action présynaptique, le neurone postsynaptique est davantage activé [c]. Quant à la dépression à long terme, elle réduit l'activation. Pour un signal présynaptique donné [d], l'activation est plus faible [e], voire absente : la synapse est dite silencieuse [f].



transmis simultanément dans le neurone présynaptique. Il en résulte une augmentation brève, mais importante, de glutamate dans la synapse. Comme la stimulation est importante, non seulement les récepteurs AMPA sont activés, mais c'est aussi le cas des récepteurs NMDA : les ions positifs dans le neurone postsynaptique sont si nombreux que l'ion magnésium qui bloquait le canal NMDA est expulsé (par répulsion électrostatique). Cette ouverture renforce notamment la concentration des ions calcium dans le neurone postsynaptique.

Une potentialisation à long terme entre deux neurones se traduit par une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique. Cela signifie que le neurone présynaptique active plus facilement le neurone postsynaptique (l'activation se produit avec moins de potentiels d'action) ou plus fortement (pour le même nombre de potentiels d'action, le signal véhiculé par le neurone postsynaptique est plus intense).

Inversement, une dépression à long terme affaiblit la transmission synaptique : le neurone présynaptique active moins efficacement le neurone postsynaptique et le signal véhiculé est moins intense (voir la figure 1). Elle résulte d'une augmentation faible, mais durable, de la concentration postsynaptique en ions calcium grâce, par exemple, à une activation des récepteurs NMDA qui laissent entrer le calcium. On admet généralement que la potentialisation à long terme est le phénomène moléculaire qui sous-tend la mémorisation, alors que la dépression à long terme serait associée à l'affaiblissement des connexions, donc à l'oubli. Toutefois, la dépression à long terme participe aussi à l'apprentissage, ce qui peut sembler paradoxal *a priori*.

Comme l'ont montré Graham Collingridge, de l'Université de Bristol, et T. Bliss,

la mise en place de la potentialisation et de la dépression à long terme dépend notamment de la simultanéité de mécanismes pré- et postsynaptiques. Différents mécanismes facilitent (ou inhibent) la dépolarisation du neurone postsynaptique, de sorte que la production de potentiels d'action augmente (ou diminue). La régulation des flux ioniques à travers les canaux est l'une des façons de contrôler la production des potentiels d'action, c'est-à-dire l'efficacité de la transmission synaptique. L'augmentation ou la diminution du nombre de ces récepteurs présents sur la membrane postsynaptique en est une autre.

Plasticité de courte ou de longue durée

De plus, certaines synapses sont silencieuses, car elles portent des récepteurs NMDA et des récepteurs AMPA inactifs sur le versant postsynaptique. Mais si les récepteurs AMPA deviennent actifs, ou si de nouveaux récepteurs AMPA sont intégrés, elles deviennent actives et fonctionnelles. Enfin, en fonction des sous-unités qui les composent, les récepteurs AMPA laissent aussi passer les ions calcium, favorisant la plasticité synaptique.

Les événements moléculaires qui ont lieu sur le versant présynaptique ont également des répercussions sur la transmission des signaux électriques. Quand la quantité de glutamate libérée dans la fente synaptique augmente, la potentialisation à long terme aussi ; quand elle diminue, c'est la dépression à long terme qui se met en place.

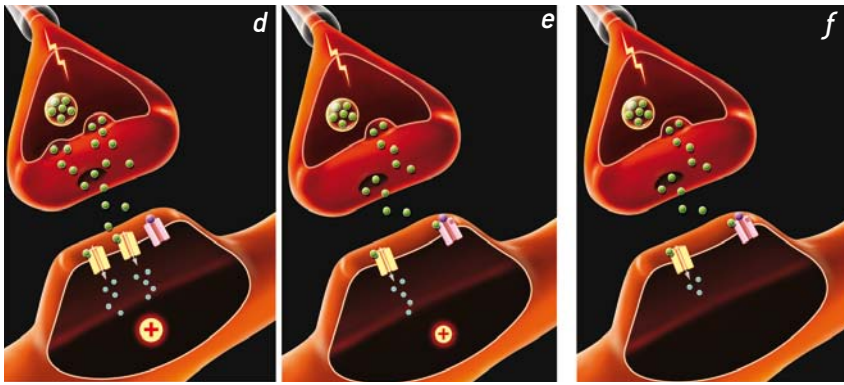
Quand une potentialisation ou une dépression à long terme est induite, des messagers dits rétrogrades sont libérés par le versant postsynaptique, mais agissent sur le versant présynaptique. Ils contrôlent

notamment la quantité de neurotransmetteur libéré. Enfin, certaines données expérimentales montrent que le nombre des boutons synaptiques augmente lors d'une potentialisation à long terme et diminue lors d'une dépression à long terme. Ainsi, des modifications fonctionnelles et morphologiques se combinent.

Ces changements sont le support de tout apprentissage et sont renforcés par le phénomène de dépression à long terme. Ce dernier, comme nous l'avons évoqué, participe à l'oubli, mais également à l'apprentissage. Quand un phénomène de potentialisation à long terme renforce certaines synapses et que, simultanément, la dépression à long terme en affaiblit d'autres, le rapport du signal sur le bruit de fond augmente : la potentialisation à long terme renforce le signal, tandis que la dépression à long terme réduit le bruit de fond, de sorte que la trace mnésique est renforcée.

Une fois déclenchées, la potentialisation ou la dépression à long terme peuvent se maintenir plus ou moins longtemps (de quelques minutes à plusieurs mois). Tous les changements à long terme nécessitent la production de nouvelles protéines, par exemple de récepteurs AMPA à intégrer dans la membrane pour une potentialisation à long terme, ou une production d'enzymes phospholipases qui atténuent l'action de ces récepteurs en cas de dépression à long terme. Pour ce faire, les ARN messagers stockés dans la synapse renforcée par la potentialisation doivent être traduits en protéines (les récepteurs AMPA, par exemple). Ces protéines sont produites dans la terminaison synaptique, la machinerie de production des protéines – des ribosomes – y étant présente.

Toutefois, pour remplacer les ARN messagers utilisés et maintenir le stock, il est nécessaire de modifier à long terme la



transcription, c'est-à-dire la production de ces ARN messagers. Différentes enzymes, des kinases, servent de signaux transmis de la synapse jusqu'au noyau, où a lieu la production de nouveaux ARN. Simultanément, les synapses activées par une potentialisation ou inhibées par une dépression produisent un marqueur, ou tag. Les ARN messagers et les protéines nouvellement produits par le noyau sont redirigés vers les synapses et capturés spécifiquement par celles qui sont « taguées ». On ignore encore la nature précise de ces « tags ».

Différents niveaux de codage

La mémoire nécessite donc plusieurs niveaux de codage : le niveau moléculaire, qu'il s'agisse des neurotransmetteurs, des canaux récepteurs responsables de la dépolarisation, ou des tags signalant les synapses dont le fonctionnement est modifié. Le codage peut se faire aussi à un niveau supérieur, morphologique, par exemple avec la formation de boutons synaptiques, mais aussi à l'échelle des dendrites. On a longtemps admis que les dendrites étaient des éléments passifs qui servaient seulement à faire la somme des entrées excitatrices et inhibitrices, et à déclencher un potentiel d'action au niveau du segment initial de l'axone quand la somme était adéquate. Mais la surface des dendrites porte aussi des canaux sodium, potassium et calcium voltage-dépendants et des récepteurs NMDA qui en font des éléments actifs, capables de produire des potentiels d'action localisés dans les dendrites.

De plus, l'intégration d'une information (somme des excitations et des inhibitions) ne se fait pas de la même façon tout le long d'une même branche dendritique,

ce qui suggère l'existence de sous-unités dendritiques pouvant intégrer les entrées indépendamment (ou presque) les unes des autres. Chaque branche dendritique peut faciliter la plasticité des synapses activées par une information, la création de nouvelles synapses et leur renforcement à long terme. Les dendrites, par les milliers de synapses qu'elles portent, représentent un niveau de codage de l'information plus riche que le codage moléculaire.

Franchissons un niveau supplémentaire : des informations quasi simultanées pourraient être codées par des groupes (ou clusters) particuliers de synapses portés par des dendrites communes. Inversement, les informations mémorisées qui sont séparées par de longs intervalles de temps seraient plutôt codées par des clusters de synapses portés par des branches dendritiques différentes, voire des neurones différents, d'après Athanasia Papoutsis et ses collègues de la Fondation pour la recherche et la technologie, à Héraklion, en Crète. Cette hypothèse a été confortée par le modèle proposé par Robert Legenstein et Wolfgang Mass, de l'Université de technologie de Graz, en Autriche, montrant qu'un neurone peut s'auto-organiser pour stocker des informations différentes sur différentes dendrites.

Ainsi, l'apprentissage et la mémorisation reposent sur la création et le maintien de réseaux de neurones. Pour étudier le fonctionnement de ces réseaux, il faut pouvoir enregistrer simultanément l'activité d'un grand nombre de neurones et être capable d'analyser leurs interactions. L'équipe de Joe Tsien, de l'Université Georgie des sciences de la santé, aux États-Unis,

a développé un dispositif pour enregistrer simultanément l'activité individuelle de plus de 250 neurones dans une aire spécifique de l'hippocampe d'une souris libre de ses mouvements (rappelons que l'hippocampe est une aire essentielle pour les mécanismes de mémorisation).

Ces neurobiologistes ont soumis les animaux à différentes expériences comportementales, par exemple un jet d'air, une chute dans une boîte ou une secousse dans une cage. Ces événements sont stockés dans la mémoire épisodique de la souris qui dépend de l'hippocampe. En analysant l'activité des neurones de l'hippocampe lors de ces différentes situations, il est apparu un patron d'activité cellulaire spécifique à chaque situation, c'est-à-dire que pour chaque événement, différents ensembles de neurones de l'aire étudiée sont activés. Ces différents réseaux de neurones sont nommés « cliques neuronales ». Un neurone n'appartient qu'à une seule clique, et les neurones d'une même clique ont la même activité lors d'un événement spécifique. Dans ce modèle, la clique est donc l'unité fondamentale de codage. Chaque clique correspond à un aspect plus ou moins précis d'un événement, et les cliques sont organisées de façon hiérarchique, de la plus générale à la plus spécifique.

Un événement serait donc toujours composé du même ensemble de cliques (un grand réseau de neurones composé de réseaux plus petits codant différentes informations). Par exemple, dans l'expérience menée par J. Tsien, il y a une clique spécifique d'un mouvement perturbateur, une pour

LA POTENTIALISATION À LONG TERME
renforce les signaux, tandis que
la dépression à long terme réduit le bruit de
fond : le rapport signal sur bruit est amélioré
et le système plus efficace.

un tremblement et une autre encore pour un tremblement dans une boîte noire. Selon ce modèle, une clique est soit active (1), soit inactive (0) : chaque événement serait représenté par un code mnésique binaire. De plus, de nouvelles « cliques » peuvent apparaître et se réorganiser selon les expériences du sujet, grâce aux phénomènes de plasticité synaptique.

Progressons encore d'un niveau vers le macroscopique. L'apprentissage d'une

information ou son rappel nécessite la communication et la coordination de cliques intra- et interstructures. Or quand de vastes cliques déchargent simultanément, le courant résultant peut être détecté sur le cuir chevelu quand on enregistre l'activité par électroencéphalographie, EEG. La communication entre les cliques est probablement liée aux oscillations cérébrales. Celles-ci apparaissent quand on enregistre l'activité globale moyenne d'une structure cérébrale.

Ainsi, quand un animal doit apprendre à associer différents contextes à des emplacements où a été déposée une récompense, on observe dans l'hippocampe des ondes dites *thêta*, dont la fréquence est comprise entre quatre et dix hertz. Il existe aussi un rythme nommé *gamma*, dont la fréquence est comprise entre 30 et 150 hertz, et sans doute un code *thêta-gamma* où les deux rythmes s'imbriqueraient. C'est ce qu'ont montré en 2013 John Lisman, de l'Université Brandeis, aux États-Unis, et Ole Jensen, de l'Université Radboud, à Nimègue, aux Pays-Bas : les cellules qui codent diverses informations déchargent à différentes phases du rythme *thêta*, mais tous les neurones (qu'il s'agisse de cliques ou de réseaux) qui codent une même information déchargent au même moment du cycle *gamma*.

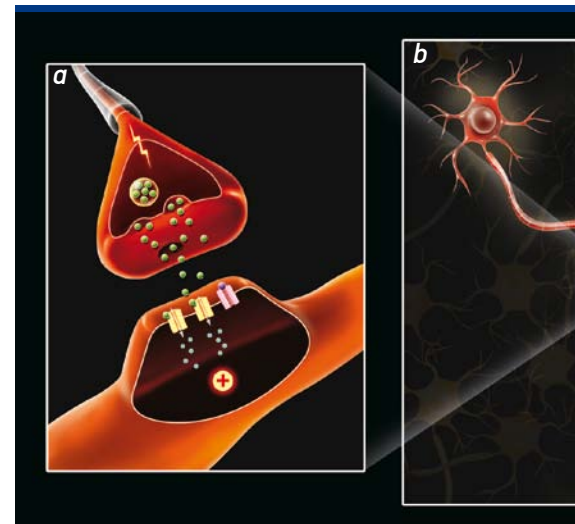
Enfin, ce « couplage oscillatoire » apporte un niveau supplémentaire d'organisation entre les structures de la mémoire. Toutes les structures nerveuses ne sont pas activées en même temps, de la même façon, pour les informations qu'il faut apprendre, mémoriser ou rappeler. L'hippocampe est impliqué dans la mémoire déclarative épisodique qui permet de stocker des informations ayant des repères temporels et spatiaux (mon trajet à moto, par exemple). On peut rappeler consciemment ces informations qui ont des repères contextuels. L'hippocampe est nécessaire pour apprendre et mémoriser les informations épisodiques. La trace mnésique de l'information est ensuite transférée de l'hippocampe vers le cortex pour être stockée à long terme. Simultanément, il y a un désengagement de l'hippocampe, c'est-à-dire que les cliques initialement sollicitées pour la mémorisation de tel ou tel savoir-faire ou connaissance ne sont plus activées (ou le sont plus faiblement) par ce stimulus, et ce sont des cliques présentes dans le cortex qui prennent le relais.

Ainsi, une information épisodique serait d'abord stockée dans l'hippocampe sous forme détaillée, mais, avec le temps, se développerait une version plus schématique de cette information au niveau du cortex. Gordon Winocur et ses collègues, de l'Université Trent, au Canada, ont récemment proposé que l'hippocampe et le cortex étant en interaction permanente, chaque trace mnésique pourrait être réactivée selon le contexte. Dès lors, quand un réseau reliant l'hippocampe et le cortex et correspondant à un souvenir particulier est réactivé, il est légèrement modifié. Les mécanismes de modification – même légère – des cliques neuronales codant les souvenirs expliquent que la mémoire humaine évolue avec le temps.

Mémoire biologique versus mémoire numérique

Après avoir brossé ce tableau de la mémoire biologique, peut-on comparer ses avantages et ses inconvénients avec ceux de la mémoire numérique ? Question simple en apparence, qui appelle une réponse complexe, car on ne compare pas deux « entités » similaires. Au sens strict, la mémoire numérique est le stockage pur et simple d'informations, par un code binaire, sur différents supports. D'un point de vue biologique, c'est un ensemble de processus étroitement liés qui assurent aussi bien l'acquisition que la restitution de l'information et dont on ne connaît pas encore les mécanismes précis. Le concept de mémoire biologique est plus complexe, plus large et plus flou (ou méconnu) que celui de mémoire numérique.

La mémoire doit stocker les informations pendant longtemps et sans altération. Sur ces deux aspects, l'avantage semble être à la mémoire numérique. En effet, il n'est pas facile de se rappeler précisément un événement et, pire, on peut se souvenir d'une information fautive, alors qu'il est si facile de faire une recherche sur le Web quand on a oublié une date, un chiffre ou la chronologie des rois de France. On obtient l'information en quelques clics. En revanche, elle n'est pas toujours fiable. De plus, la conservation à long terme d'une information numérique est toute relative. Au contraire, de par son organisation en réseaux de neurones interconnectés, le

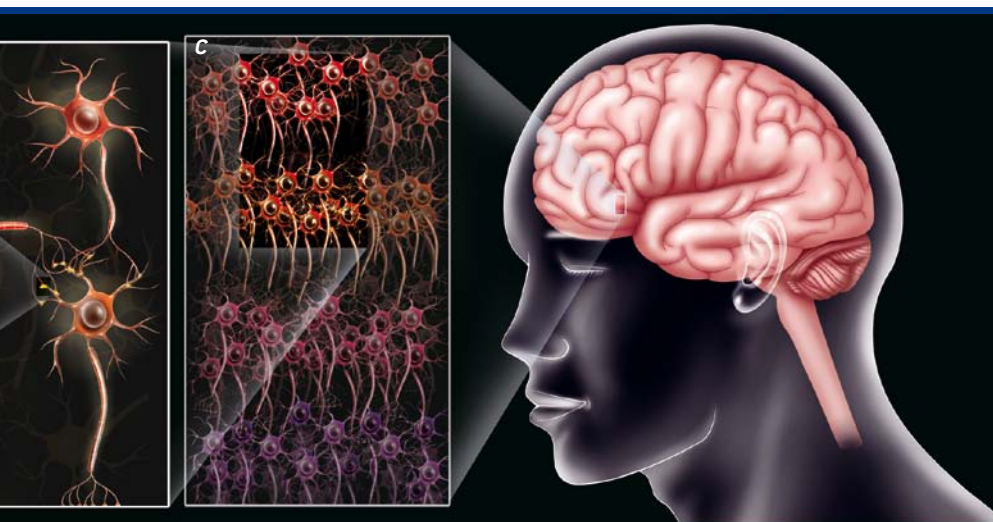


2. LA MÉMOIRE EST ORGANISÉE en plusieurs niveaux, de la molécule [neurotransmetteurs, récepteurs, etc.], à la synapse, élément clé de la mémorisation [a], puis aux dendrites qui

cerveau est capable de reconstituer une information (ou un comportement) même s'il lui manque une partie des informations qui s'y rapportent.

La capacité de stockage est un autre aspect de la mémoire. Celle-ci a augmenté exponentiellement pour les supports numériques, ce qui n'est pas le cas de notre cerveau. Toutefois, pour un support donné, la capacité de stockage est fixe et, une fois qu'elle est atteinte, il faut effacer des informations afin d'en stocker de nouvelles (ou prendre un autre disque dur !). Au contraire, la plasticité du système nerveux permet d'augmenter sa capacité de stockage (augmentation du nombre et de l'efficacité des synapses, des dendrites et des axones, du nombre de neurones, ou modification des réseaux de neurones). Autant de processus qui font que plus on apprend, plus il est facile d'apprendre !

Mais cela ne signifie pas que le cerveau ait une capacité de stockage illimitée. Nous ne savons toujours pas précisément comment il stocke et rappelle une information. Par conséquent, il est illusoire de vouloir calculer sa capacité comme on peut le faire pour un ordinateur. La « puissance » de stockage de la mémoire numérique résulte plus de la rapidité de communication entre les différents supports numériques (Web) que de la capacité d'un support (un ordinateur) en particulier. Par ailleurs, les données mémorisées sur Internet ne sont rien de plus que la somme de toutes les connaissances accumulées par l'homme



portent des milliers de synapses (b). Viennent ensuite des clusters de synapses et de dendrites, et les réseaux locaux de neurones, ou cliques (c), activés par le même événement.

Enfin, on trouve des réseaux de neurones plus ou moins vastes, qui mettent en jeu des aires réparties dans tout le cerveau et communiquent. Le *cloud* de l'être humain ?

au fil du temps. La mémoire numérique est-elle supérieure à la « métamémoire » humaine, somme de toutes les connaissances de tous les êtres humains ?

Si l'on fait une comparaison (approximative) entre le cerveau et l'ordinateur, les deux systèmes présentent une mémoire procédurale qui permet de maintenir temporairement une quantité limitée d'informations pour réaliser des opérations. Dans un ordinateur, il s'agit de la mémoire vive (RAM), localisée au niveau des microprocesseurs réalisant les opérations, les résultats étant enregistrés sur le disque dur. Dans le cerveau, la mémoire est distribuée dans un réseau plus ou moins vaste de structures réparties dans les différents lobes du cerveau (préfrontal, pariétal, temporal et occipital) qui servent elles-mêmes à stocker des informations à long terme.

Le numérique perturbe-t-il la mémoire biologique ?

Au-delà des performances respectives des deux types de mémoires, l'utilisation de plus en plus importante des divers médias numériques, et donc des situations de tâches multiples simultanées qui demandent une division de l'attention, n'aura-t-elle pas une influence sur la mémoire biologique ?

L'utilisation de jeux vidéo qui nécessitent de gérer simultanément plusieurs paramètres (flux visuel dans l'environ-

nement produit par le déplacement des personnages, évolution de leurs positions, interactions des personnages, gestion des armes, des munitions, etc.), souvent dans des fenêtres différentes, permet de développer les capacités multitâches des sujets. En revanche, le traitement de l'information selon que l'on réalise une tâche unique ou plusieurs tâches simultanées diffère. La résolution de tâches multiples simultanées entraîne un traitement automatisé et non conscient des informations qui fait intervenir des structures différentes de celles que nécessite une attention focalisée.

Quelle est l'influence sur la mémoire ? Un début de réponse est donné par les résultats de l'expérience réalisée en 2003 par Helene Hembrooke et Geri Gay, de l'Université Cornell, aux États-Unis. Durant un cours, la moitié des étudiants devait utiliser un ordinateur portable pour surfer sur le Web, chercher des pages relatives au cours (ou non), et donc suivre le cours en mode multitâches, pendant que l'autre moitié devait simplement écouter le cours. Lors du rappel du contenu du cours, les performances des étudiants multitâches ont été inférieures à celles des autres étudiants.

De plus, les étudiants ayant consulté plus de pages relatives au cours n'avaient pas de meilleures performances que les autres étudiants ayant utilisé Internet pour des recherches sans lien avec le cours. Ainsi, suivre un cours en situation de multitâches et de multisupports entraîne un déficit mnésique. Les étudiants « monotâche » ont suivi le cours de façon consciente, en focalisant leur attention, alors que les « multitâches » l'ont fait de façon superficielle, partageant leur attention entre l'ordinateur et le professeur.

Si l'on n'a pas encore mis au jour tous les mécanismes qui sous-tendent la mémoire biologique, il est avéré que cette mémoire est performante et pertinente : on sait retrouver, de façon non consciente et en quelques dixièmes de seconde le souvenir adapté à telle ou telle situation. Et même si Internet est plus rapide, donnant des liens en quelques centièmes de seconde, il faut ensuite soi-même faire le tri – conscient – entre les millions de pages correspondant parfois à la requête. L'internaute doit alors décider de la page qui répond vraiment à sa demande, ce qui prend généralement plusieurs minutes, voire bien davantage ! ■

■ BIBLIOGRAPHIE

A. Papoutsis *et al.*, Coding and decoding with dendrites, *J. Physiol.*, à paraître, 2013.

T. Bliss et G. Collingridge, Expression of NMDA receptor-dependent LPT in the hippocampus : bridging the divide, *Mol. Brain*, vol. 6[5], 2013.

J. Lisman et O. Jensen, The theta-gamma neural code, *Neuron*, vol. 77, pp.1002-1016, 2013.

M. Sanhueza et J. Lisman, The CaMKII/NMDAR complex as a molecular memory, *Mol. Brain*, vol. 6[10], 2013.

R. Legenstein et W. Maass, Branch-specific plasticity enables self-organization of nonlinear computation in single neurons, *J. Neurosci.*, vol. 31, pp. 10787-10802, 2011.

G. Winocur *et al.*, Memory formation and long-term retention in humans and animals : Convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions, *Neuropsychologia*, vol. 48, pp. 2339-2356, 2010.

J. Tsien, Le langage (codé) de la mémoire, *Pour la Science*, n° 359, pp. 26-32, 2007.

HISTOIRE DES SCIENCES

Cinquante ans de chaos

En 1963, un météorologiste américain, Edward Lorenz, révéla que la prédictibilité déterministe est dans certains cas illusoire. La théorie du chaos prenait forme...

Adilson MOTTER et David CAMPBELL

En physique classique, on apprend qu'à partir des conditions initiales d'un système, on peut calculer tous ses états futurs. Un déterminisme que le mathématicien français Pierre Simon Laplace étendait à tout l'Univers et expliquait en ces termes dans sa *Théorie analytique des probabilités* (1812) : « Une intelligence qui, pour un instant donné, connaîtrait toutes les forces dont la nature est animée et la situation respective des êtres qui la composent, si d'ailleurs elle était assez vaste pour soumettre ces données à l'analyse, embrasserait dans la même formule les mouvements des plus grands corps de l'Univers et ceux du plus léger atome : rien ne serait incertain pour elle, et l'avenir, comme le passé, serait présent à ses yeux. »

Mais dans la réalité, la connaissance exacte d'un état initial est impossible. Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, l'hypothèse tacite était qu'une connaissance approchée de l'état initial conduisait à une connaissance approchée de l'état final. Au vu de leurs succès dans la description du mouvement des planètes, des comètes, des étoiles et de la dynamique d'innombrables autres systèmes, les physiciens n'avaient pas de raison de supposer le contraire.

Cependant, à partir de la fin du XIX^e siècle, une série de travaux ont révélé que la notion de prédictibilité déterministe, bien que séduisante et intuitive, est fautive pour la plupart des systèmes. De petites incertitudes sur l'état initial peuvent conduire à d'énormes erreurs sur l'état final. Même des systèmes dont toutes les forces sont connues peuvent

avoir un comportement imprévisible. Le déterminisme n'exclut pas le chaos.

Le point culminant de ces recherches fut un article publié il y a 50 ans par un météorologiste de l'Institut de technologie du Massachusetts (MIT), Edward Lorenz [1917-2008]. C'est cette histoire de la découverte

du chaos déterministe et de ses implications que nous racontons ici. Ses acteurs sont nombreux – trop pour être tous cités. Nous présentons nos excuses à ceux dont nous n'avons pu mentionner les contributions.

Une galerie de monstres

La théorie du chaos, telle que nous la connaissons aujourd'hui, a pris forme au cours du dernier quart du XX^e siècle. Mais dès la fin des années 1880, les physiciens ont été confrontés au phénomène, à commencer par Henri Poincaré lorsqu'il s'intéressa au problème des trois corps en mécanique céleste. Il s'agissait de déterminer la trajectoire de trois corps interagissant selon la loi de la gravitation universelle.

De tels systèmes sont bien décrits dans l'espace des phases. Dans cet espace, les dimensions correspondent aux variables dynamiques – les positions, les quantités de mouvement –, qui permettent de décrire le système par des équations différentielles du premier ordre. L'idée dominante avait longtemps été que, laissé à lui-même, un système classique ordinaire finit par converger soit vers un état stable, correspondant à un point dans l'espace des phases, soit vers un état périodique (une boucle fermée dans l'espace des phases), soit vers un état quasi-périodique (un tore dans l'espace des phases).

Or les trajectoires à trois corps calculées par Poincaré ne s'inscrivaient dans aucune de ces catégories : elles formaient un enchevêtrement complexe de courbes, aujourd'hui bien connu des théoriciens du chaos. Pour Poincaré, le déterminisme avait



1. EDWARD LORENZ étudiant une série temporelle de solutions numériques de son modèle météorologique, générée par ordinateur (a). En comparant deux séries produites à partir des mêmes équations, mais avec des conditions initiales légèrement différentes, il s'aperçut que les séries divergeaient rapidement (b).