

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

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

RÉACTIVER LES LIENS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

Dormir pour mieux se souvenir

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

Par Ken Paller et Delphine Oudiette

