

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

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

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

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

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

K. P. ET D. O.

Misa Schumacher

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

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

PIANO ET GRAMMAIRE

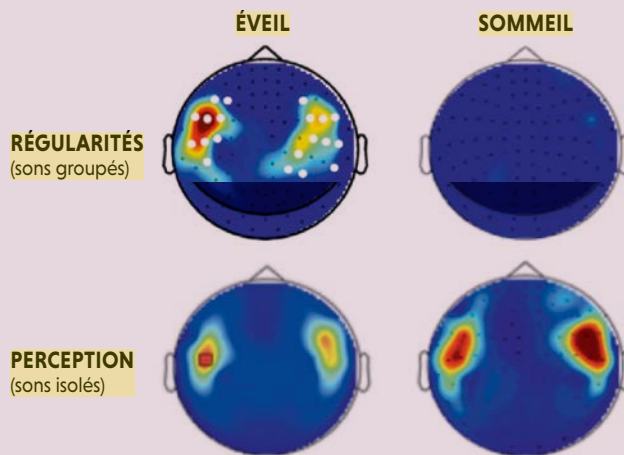
Outre la mémoire spatiale, la TMR a contribué à renforcer la mémoire dans d'autres contextes, comme la maîtrise d'une mélodie au piano et la mémorisation d'un nouveau vocabulaire ou de règles grammaticales. Cette technique facilite aussi l'assimilation de modifications dans la perception de son propre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

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

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

MÉMOIRE ET SOMMEIL: DES LIENS MULTIPLES

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



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

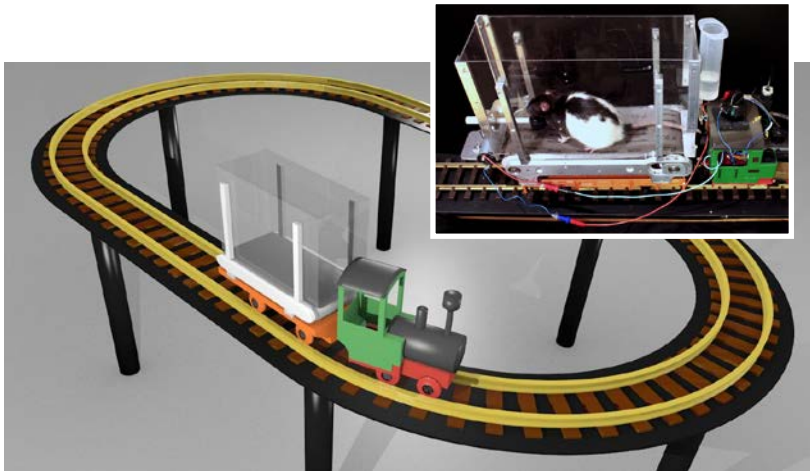
aux fuseaux de sommeil), et il se souvient mieux des mots associés le lendemain. Toutefois, notre équipe et d'autres ont montré que si l'on présente une seconde stimulation auditive rapidement (moins de 1,4 seconde) après la première, alors l'activité liée aux fuseaux est abolie et le bénéfice de la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

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

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

PHILIPPE PEIGNEUX

UNITÉ DE NEUROPSYCHOLOGIE
ET NEUROIMAGERIE
FONCTIONNELLE, UNIVERSITÉ
LIBRE DE BRUXELLES



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

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

DES RATS DANS UN TRAIN

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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