

➤ Ainsi, le rat apprend à associer un déplacement vers la gauche avec un tintement de clochette, et un déplacement vers la droite à un bip.

Que se passe-t-il si l'on fait entendre au rat, pendant son sommeil, un son de clochette? On voit se réactiver ses cellules de lieu correspondant au déplacement vers la gauche. Et si on lui fait entendre un bip sonore, ce sont les neurones ayant mémorisé le déplacement vers la droite du couloir, qui se réactivent. Il est donc possible de réactiver le souvenir d'un déplacement précis avec des indices sonores pendant le sommeil. Cette réactivation étant la base de la mémorisation, il devient possible de consolider le souvenir d'un déplacement à gauche ou à droite, à volonté.

Ces manipulations ont été reproduites récemment sur des volontaires humains. L'équipe du neuroscientifique allemand Jan Born de l'université de Tübingen a réussi pour la première fois à consolider des souvenirs chez des dormeurs en modulant, pendant la phase qualifiée de « sommeil lent », l'activité de leur cerveau, d'abord par des stimulations magnétiques, puis par de simples sons.

La diffusion de sons pendant le sommeil lent peut aussi améliorer la mémoire procédurale, celle des gestes répétés par exemple dans l'apprentissage d'un instrument de musique. Ainsi, James Anthony et ses collègues de l'université de l'Illinois ont réussi à faire apprendre de petits morceaux de piano à des débutants en leur repassant des enregistrements du morceau pendant leur sommeil.

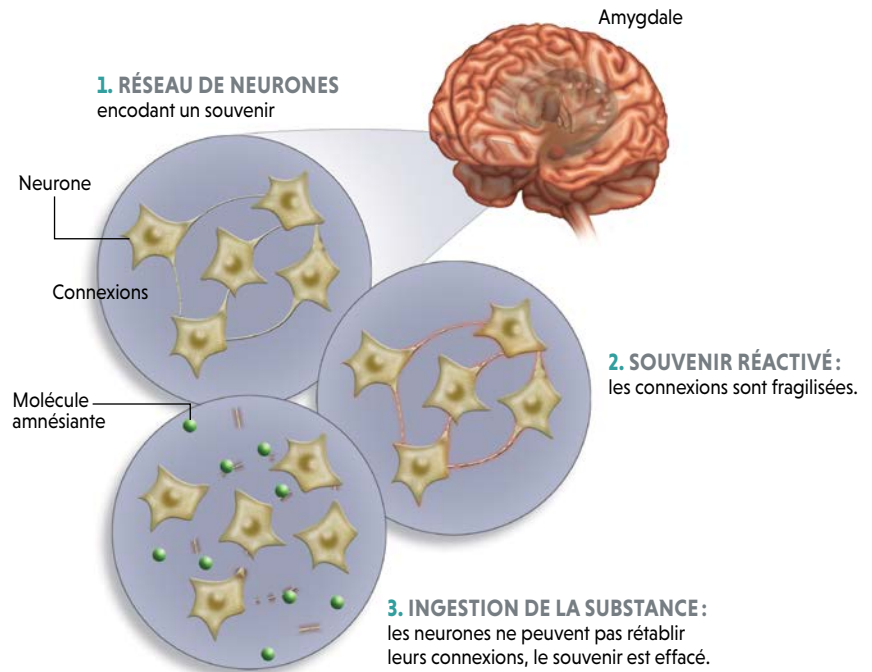
Dans toutes ces situations, le souvenir est réactivé pendant le sommeil, puis consolidé. Mais l'inverse est-il possible? Trois psychologues américains, James Misanin, Ralph Miller et Donald Lewis, ont en effet découvert, dès 1968, qu'un souvenir réactivé est temporairement instable. Pourquoi ne pas en profiter pour l'effacer?

NETTOYER LES SOUVENIRS

Des expériences sur des rats et des souris ont montré que c'était possible. Dans ces expériences, on commence par créer un souvenir chez un animal de laboratoire qui associe un son de clochette à une douleur (un choc électrique modéré dans les pattes). Rapidement, l'animal se souvient d'avoir ressenti ce choc lorsque le son de la clochette retentissait. Le souvenir peut être réactivé: en faisant tinter la clochette, le rat se fige de peur.

En 2000, le Canadien Karim Nader a administré à ces animaux une molécule, un « inhibiteur de synthèse protéique », pile au moment où leur souvenir était réactivé. Il a alors constaté que le souvenir du choc électrique avait disparu, car les animaux ne se figeaient plus de peur en entendant la clochette: ils avaient oublié l'association entre le son et la douleur.

Ce processus d'effacement est possible parce que les neurones qui codent le souvenir (dans



Les substances de l'oubli ciblent les réseaux de neurones où sont stockés nos souvenirs (1). Le souvenir étant réactivé (2), les connexions neuronales deviennent fragiles. La substance est alors administrée: ses propriétés chimiques empêchent les connexions de se reconstituer (3).

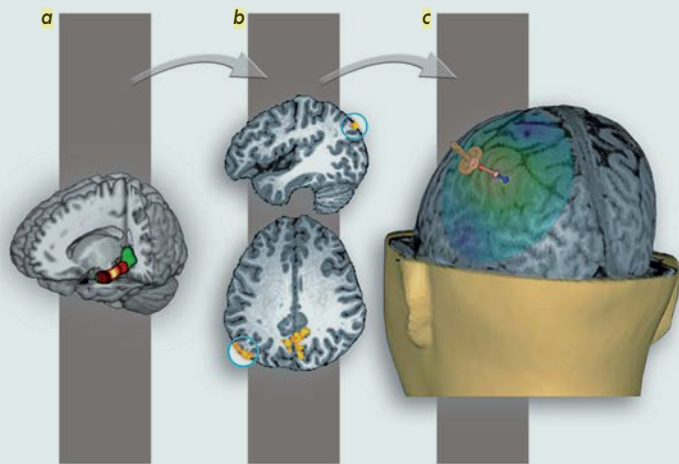
une région du cerveau nommée « amygdale ») voient leurs connexions temporairement fragilisées au moment où ils se réactivent. Si on empêche les neurones de fabriquer des protéines essentielles à la reconsolidation des connexions, ces dernières se délitent et le souvenir se perd. Il est aussi possible d'affaiblir les souvenirs réactivés et déstabilisés par la prise d'une molécule, le propranolol, qui bloque un certain type de communication entre neurones.

Chez l'homme, cette approche a été testée en contexte clinique par une équipe canadienne. Des personnes ayant des souvenirs traumatiques (peur intense associée à un contexte particulier) voient leurs symptômes reculer lorsque la réactivation de ces souvenirs est associée à la prise de cette molécule.

À l'inverse, serait-il possible de renforcer par des pilules des souvenirs que l'on souhaite garder pour toujours? Aujourd'hui, les scientifiques s'accordent à penser que les souvenirs sont gravés dans notre cerveau par des connexions entre neurones, des connexions renforcées lorsque nous mémorisons un événement ou une connaissance. Si les mécanismes moléculaires qui induisent et stabilisent ces changements sont bien connus, la question de leur permanence a été fréquemment soulevée. En effet, comment expliquer que la mémoire se maintienne alors que les molécules constitutives des connexions neuronales sont remplacées et éliminées en permanence?

UNE MÉMOIRE DOPÉE AUX ONDES

Une technique récemment imaginée pour moduler l'activité du cerveau est la « stimulation magnétique transcrânienne » : un expérimentateur cible une zone du cerveau et y envoie, à travers la paroi du crâne, des ondes électromagnétiques de haute fréquence produites par un électro-aimant. Ces impulsions électromagnétiques stimulent les neurones, augmentant l'activité de zones du cerveau préalablement choisies. Pionnier de cette méthode, le neuroscientifique Joel Voss, de l'université de Chicago procède en trois temps : chez un sujet, on repère d'abord avec précision, par IRM, l'emplacement précis de l'hippocampe, la porte d'entrée des souvenirs dans le cerveau (a), et d'une autre zone cérébrale qui lui est fortement connectée, le cortex pariétal (b). Enfin, des ondes électromagnétiques de haute fréquence sont envoyées (c) sur le cortex pariétal après une séance d'apprentissage consistant à mémoriser des associations entre des noms et des visages. La mémoire des sujets est finalement testée :



au terme de cinq séances de 20 minutes de stimulation, le taux de mémorisation a augmenté de 20 à 25 pour cent. On observe aussi que la communication entre l'hippocampe et le cortex pariétal a augmenté. L'association de ces deux zones est considérée comme cruciale pour l'enregistrement durable des souvenirs. Ainsi, le renforcement de ce réseau par des stimulations magnétiques ouvrirait la voie à une mémoire « améliorée ».

Depuis une dizaine d'années de nombreux travaux ont abouti à l'identification d'une protéine enzymatique, la PKM ζ (PKM « zéta »), qui assurerait le maintien des modifications d'efficacité synaptique qui sous-tendent la mémoire lors de sa formation. Le fait de bloquer l'action de cette molécule efface des souvenirs âgés de quelques jours à plusieurs semaines, alors que le fait de la produire en excès – par manipulation génétique – les renforce et prolonge leur maintien. De tels effets ont été démontrés chez des animaux comme l'aplysie (un mollusque), la mouche drosophile, la souris et le rat, et ce sur différentes formes de mémoire – mémoire spatiale, mémoire de la peur, etc. – et, dans de nombreux cas, en modifiant spécifiquement l'activité de la molécule dans diverses parties du cerveau comme l'amygdale, l'hippocampe, le striatum (impliqué dans la motivation et la récompense) ou certaines régions de l'écorce cérébrale.

UNE MOLÉCULE DU SOUVENIR ?

Par exemple, l'équipe de Yadin Dudai, de l'institut Weizmann, a montré qu'un souvenir désagréable associé à la saveur d'une nourriture (que l'on peut créer en provoquant un malaise chez un animal venant d'en consommer) pouvait être manipulé plusieurs semaines après sa formation en agissant directement sur le cortex insulaire, la partie du cerveau où le souvenir s'implante. Si l'on fait produire plus de PKM ζ au cerveau (en injectant des virus contenant le

gène de cette protéine), le souvenir désagréable de ce goût devient plus vif et plus présent chez des sujets testés, alors que l'inhibition de la molécule supprime ce souvenir.

Une seule molécule sous-tendrait-elle le maintien de toutes les mémoires ? Les choses ne sont certainement pas aussi simples. Récemment, deux équipes ont prouvé que des souris génétiquement modifiées pour ne pas exprimer la PKM ζ n'ont aucun problème pour former des mémoires persistantes... Les organismes vivants disposant souvent de plusieurs dispositifs qui remplissent des fonctions voisines, les Canadiens Paul Frankland et Sheena Josselyn avaient alors supposé que d'autres molécules étaient susceptibles de suppléer à l'absence de la PKM ζ . Une telle molécule, la PKC δ , a effectivement été identifiée par l'équipe de Todd Sacktor, de l'université de l'État de New York.

Ce rapide panorama des recherches sur les stratégies utilisées pour renforcer les souvenirs, les supprimer ou modifier leur contenu, révèle finalement leur plasticité et l'importance d'un stade clé dans leur existence : leur consolidation qui a presque toujours lieu lorsque le souvenir est réactivé, et plus particulièrement au cours du sommeil. Les études sur la biochimie du cerveau nous ont aussi appris que plusieurs mécanismes enzymatiques permettent aux souvenirs d'être consolidés, fragilisés ou pérennisés. Ce sont autant de leviers pour agir sur la mémoire. À nous de les utiliser à bon escient. ■

BIBLIOGRAPHIE

T. SACKTOR ET J. HELL, The genetics of PKM ζ and memory maintenance, *Sci. Signal.*, vol. 10(505), eaa02327, 2017.

R. MORRIS, Memory: Forget me not, *eLife*, vol. 5, e16597, 2016.

R. JAFFARD, Amélioration, effacement, restauration et insertion: manipulations expérimentales de la mémoire, in *Mémoire et oubli*, Le Pommier, 2014.

D. OUDIETTE ET AL., Upgrading the sleeping brain with targeted memory reactivation, *TICS*, vol. 17, pp. 142-149, 2013.