

anciens, mais perdit ceux des années qui avaient précédé l'opération. Enfin, après l'opération, il perdit toute capacité de former de nouveaux souvenirs.

En revanche, sa mémoire implicite, nécessaire pour apprendre comment réaliser certaines tâches, est relativement préservée : quand on lui demande de dessiner les contours d'une étoile sans croiser les lignes, en regardant la figure et ses mains dans un miroir (une tâche que la plupart des participants aux tests trouvent difficile), ses performances sont normales et s'améliorent chaque jour. Pourtant, d'un jour à l'autre, il oublie qu'il a déjà pratiqué cette tâche et ne conserve pas de souvenirs conscients de l'expérience. Il ne se souvient ni du nom ni du visage des infirmières ou des médecins qu'il côtoie tous les jours.

Aujourd'hui, on sait que l'hippocampe et certaines régions du lobe temporal sont indispensables à la formation de souvenirs explicites et à leur conservation (de quelques mois à quelques années) ; puis ces souvenirs sont éventuellement stockés de façon permanente dans les régions corticales. Rappelons que les neurones de l'hippocampe, par exemple, ont des prolongements qui leur permettent de communiquer avec les neurones de zones cérébrales très éloignées, par exemple avec ceux du cortex. Le néostriatum, un ensemble de boucles sous-cortico-frontales, les circuits du cervelet et ceux de l'amygdale (une structure proche de l'hippocampe, qui joue un rôle fondamental dans les conditionnements émotionnels) parti-

cipent à l'élaboration de différentes formes de mémoire implicite.

«La» mémoire est ainsi constituée de plusieurs systèmes qui traitent et stockent des composantes spécifiques de l'information. Dans les conditions normales, ces sous-systèmes fonctionnent en étroite collaboration, un même événement pouvant avoir un contenu sémantique et un contenu épisodique, et une même information pouvant être représentée sous forme explicite et sous forme implicite.

De nombreuses régions du cerveau traitent différentes dimensions des informations et les mettent en mémoire sous plusieurs contenus, mais ces régions sont assemblées en réseaux temporaires ou permanents, sur lesquels reposent le souvenir dans sa globalité.

Comment les souvenirs s'impriment-ils dans le cerveau ? Quelle est la nature physique des traces mnésiques et quels sont les mécanismes qui président à leur construction, à leur stockage et à leur évocation ? Comment apprenons-nous et comment nous souvenons-nous ? Certains mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire se révèlent progressivement.

Le support neuronal des souvenirs

Quand un neurone émet une décharge spécifique à l'évocation d'un souvenir ou à la présentation d'un mot ou d'un visage, doit-on en conclure que ce neurone est le siège d'une mémoire rudi-

mentaire ? L'hypothèse d'une mémoire endoneuronale et celle d'un codage chimique sous forme de molécules de mémoire ont été abandonnées.

En fait, chaque neurone reçoit des informations de milliers d'autres neurones par l'intermédiaire de plusieurs milliers de connexions synaptiques, réparties le long de ses dendrites (voir la figure 3). La décharge spécifique d'un neurone en réaction à un stimulus donné ne reflète que les propriétés des circuits où il se trouve, et le support physique des représentations stockées en mémoire est réparti au sein de vastes réseaux de neurones d'une extrême complexité.

La mémoire résulte de variations d'activités neuronales dans des réseaux où chaque souvenir correspond à une configuration unique d'activité spatio-temporelle de neurones interconnectés. Les événements environnants sont codés dans les aires sensorielles sous forme de configurations de décharges neuronales qui se propagent vers les aires associatives, qui font le lien entre des informations de natures différentes ; elles y constituent une collection de représentations, plus ou moins abstraites, capables de coordonner les unités responsables des programmes moteurs.

Grâce à des électrodes implantées dans le cerveau d'un animal, on peut suivre la construction des traces mnésiques. Par exemple, pour tester l'acquisition d'une mémoire associative chez le rat, on couple systématiquement un stimulus sensoriel, un son d'une fréquence donnée, à un choc électrique bref et peu intense. Le rat acquiert rapidement une connaissance de la relation entre ces deux événements : il construit une représentation de cette association où le son annonce le choc.

Les travaux de Norman Weinberger, à l'Université de Californie, et de Jean-Marc Edeline, dans notre laboratoire, montrent que, dans ce type d'apprentissage, certains neurones des voies sensorielles du traitement de l'information auditive modifient leur activité : ils sont «réaccordés» à la fréquence du stimulus et réagissent à ce son de façon plus intense qu'à tout autre son d'une autre fréquence. Nous avons montré qu'au début de l'apprentissage, les neurones de l'hippocampe ne sont pas activés par un son, mais que, progressivement, ils réagissent en émettant des bouffées d'impulsions



Serge Laroché

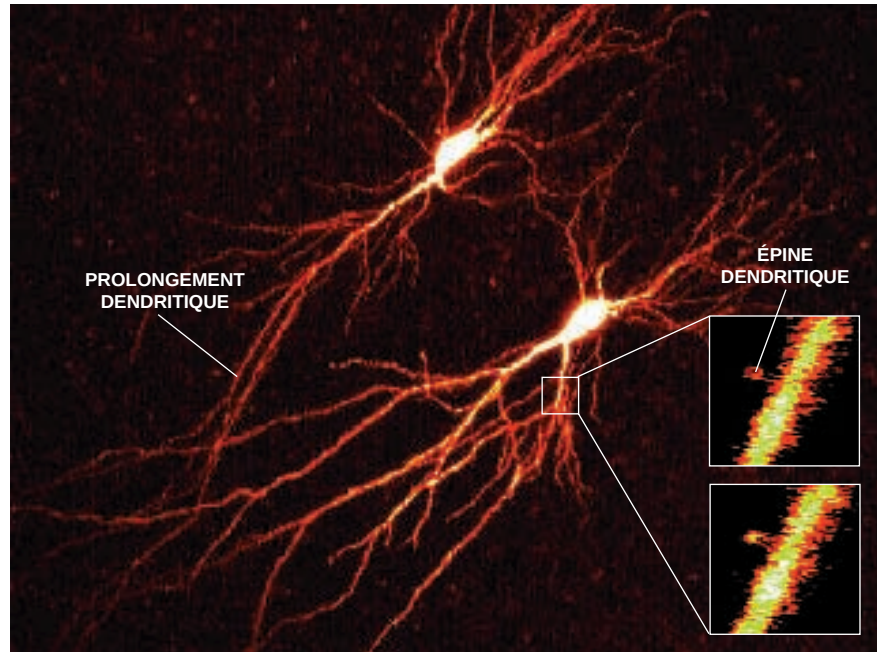
2. DANS UN LABYRINTHE, un rat construit une carte cognitive de son environnement, où sont mémorisées les relations spatiales entre les éléments remarquables, par exemple entre la photographie sur le mur et d'autres indices de la pièce où ont lieu les expériences.

électriques nommées potentiels d'action. Cette réponse neuronale, sélective du stimulus signifiant, se construit en quelques essais, parallèlement à l'apprentissage. Plusieurs mois après, les neurones restent capables de réagir au même son : les neurones de l'hippocampe conservent une mémoire à long terme de l'association apprise. Le codage des composantes implicites et émotionnelles de telles associations est réalisé par des circuits du cervelet et par des circuits liant le thalamus et les noyaux amygdaliens.

La mémoire spatiale, très étudiée chez l'animal, est un autre exemple de mémoire explicite. Lorsqu'il se déplace, l'animal construit une carte cognitive de son environnement qui lui permet de se représenter simultanément les relations spatiales entre différents points remarquables. Cette carte, construite grâce à l'intégration des informations sensorielles acquises successivement au cours des déplacements, fournit un cadre de référence où les objets, le sujet lui-même et tout emplacement, occupé ou non, sont localisés.

En 1971, John O'Keefe et ses collègues de l'Université de Londres ont découvert, dans l'hippocampe, des neurones qui sont spécifiquement activés lorsqu'un animal passe par une position particulière de l'environnement. Ces neurones, nommés les neurones de lieu, sont très nombreux dans l'hippocampe. Certains ont de petits champs spatiaux et codent des emplacements extrêmement précis, d'autres sont activés sur des zones plus larges de l'environnement, qui se recouvrent partiellement. De nombreuses recherches ont montré que les décharges des neurones de lieu ne dépendent pas d'un indice particulier de l'environnement, mais d'une combinaison spatiale ordonnée d'informations extérieures, telles les caractéristiques de la pièce de l'expérience et des objets qui s'y trouvent.

L'ensemble des neurones qui déchargent dans les différents lieux d'un même environnement formerait un réseau unique représentant cette structure spatiale, et la propagation de l'activité dans ce réseau (par l'intermédiaire des multiples connexions entre neurones) ferait «défiler» la représentation de l'espace au cours des déplacements. Qui plus est, après apprentissage, les décharges sélectives des neurones de lieu persistent en l'ab-



3. L'ACTIVATION DE DEUX NEURONES a été visualisée après injection d'un marqueur fluorescent des ions calcium. L'image d'une portion de dendrite avant activation synaptique (le cartouche en haut à droite) et pendant l'activation (le cartouche en bas à droite) montre l'élévation transitoire de la concentration en ions calcium (en jaune) dans une épine dendritique et dans un prolongement. Les ions calcium activent la synthèse de diverses protéines utilisées pour le renforcement des synapses (la photographie, dont le grossissement est égal à 2 000, est de Nigel Emptage, Alan Fine et Timothy Bliss, de l'Institut britannique de la recherche médicale, à Londres).

sence d'indices (par exemple, dans l'obscurité), à condition que l'animal ait vu ces indices au moment de son entrée dans la chambre d'expérience, c'est-à-dire qu'il connaisse son orientation initiale.

Ainsi, la représentation neuronale peut être activée par ce que l'animal sait et a mémorisé de l'espace. De plus, il utilise cette représentation mnésique pour guider ses déplacements. Si chaque représentation spatiale utilise un grand nombre de neurones, un même neurone de l'hippocampe participe à plusieurs représentations spatiales dans des environnements différents, et à d'autres types de représentations, non spatiales.

Plasticité synaptique et formation des souvenirs

Ces exemples illustrent comment les neurobiologistes traquent les représentations mnésiques dans le cerveau et étudient leurs propriétés. Pourtant, il ne s'agit là que d'un état transitoire de mémoire : cette activité électrique évanescence ne constitue pas une trace stable à long terme, compatible avec la quasi-permanence des souvenirs. Les activités neuronales spécifiques de

chaque souvenir ne restent pas en permanence sous cet état : nous n'avons pas l'ensemble de nos souvenirs présents à l'esprit en même temps. En fait, les motifs d'activation neuronale forment la mémoire active, présente seulement au moment de la construction du souvenir, lorsque les événements déclencheurs se produisent, ou lors de son rappel et de son utilisation ultérieure. Que se passe-t-il entre les deux ? Comment un souvenir se maintient-il pendant des années, alors que l'activité neuronale qui représente ce souvenir a «disparu» ?

On a découvert que les expériences sensorielles laissent des traces dans le cerveau en modifiant l'efficacité des synapses entre neurones et la structure des réseaux neuronaux. Selon leur degré d'activation pendant l'expérience sensorielle, certaines synapses sont renforcées, d'autres affaiblies ou de nouveaux contacts synaptiques apparaissent : la configuration de ces changements synaptiques représente le souvenir de l'expérience.

Comme le psychologue canadien Donald Hebb l'avait supposé dès 1949, des modifications cellulaires gravent, puis stabilisent les réseaux, supports