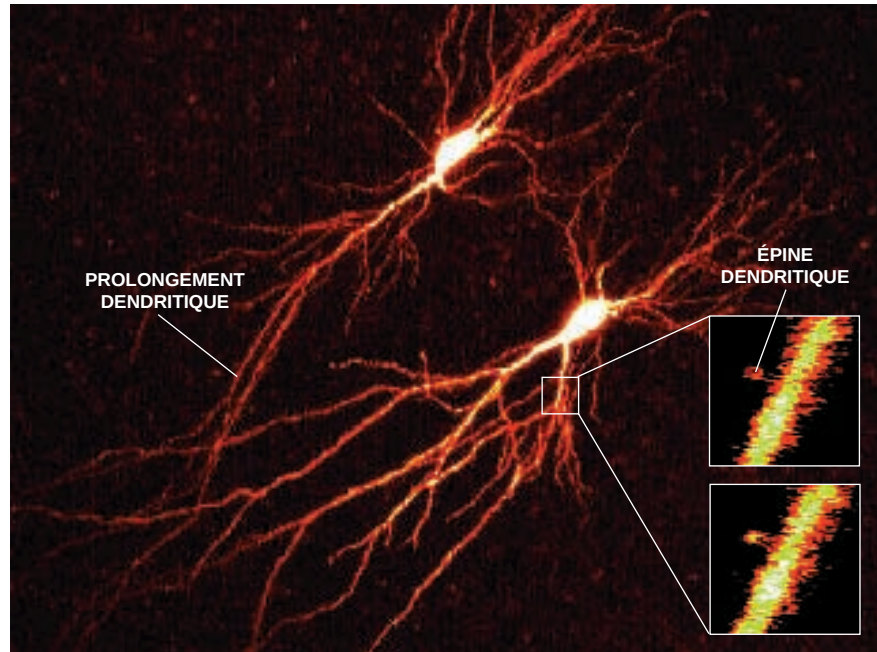


électriques nommées potentiels d'action. Cette réponse neuronale, sélective du stimulus signifiant, se construit en quelques essais, parallèlement à l'apprentissage. Plusieurs mois après, les neurones restent capables de réagir au même son : les neurones de l'hippocampe conservent une mémoire à long 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

de la trace mnésique. Ces mécanismes assurent un maintien stable de la trace en mémoire et permettent la restauration de l'activité neuronale spécifique lors du rappel du souvenir. Ainsi, lorsqu'un animal est à nouveau confronté à un environnement connu, les mêmes cellules de lieu sont activées aux mêmes emplacements que lors des visites précédentes.

Depuis quelques années, les preuves que la formation de traces mnésiques s'accompagne de remaniements synaptiques se sont accumulées. Tout commence en 1973, lorsque Timothy Bliss, à Londres, et Terje Lømo, à Oslo, découvrent que certaines synapses de l'hippocampe ont une remarquable plasticité, connue sous le nom de potentialisation à long terme. Chez l'animal adulte, une brève stimulation électrique à haute fréquence d'une voie nerveuse qui aboutit dans l'hippocampe provoque une augmentation durable de l'efficacité de la transmission synaptique, de telle sorte que les neurones cibles réagissent davantage à toute activation ultérieure des mêmes synapses. La potentialisation à long terme est un exemple de la plasticité neuronale : la seule activation d'un circuit pendant quelques dizaines de millisecondes (par des stimulations qui imitent les décharges spontanées des neurones) modifie les synapses de ce circuit pendant plusieurs semaines, voire des mois ou plus. Ainsi, les neurones conservent une trace de leur activation antérieure : le circuit est modifié. Un tel mécanisme sert de filtre pour rejeter les messages trop faibles et favorise les associations entre messages d'origines différentes dans le cerveau, mais qui convergent vers les mêmes neurones et les activent de façon synchrone. Un lien préférentiel – ou chemin spécifique – se crée durablement entre les neurones activés et leurs cibles.

Avec Valérie Doyère, nous avons mis en évidence une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique dans les circuits de l'hippocampe lors d'ap-

prentissages associatifs. Quand on bloque cette plasticité synaptique, les neurones de l'hippocampe ne modifient plus leur activité pour coder l'information mise en mémoire. De telles modifications synaptiques ont aussi été observées dans d'autres structures du cerveau (le cortex ou les noyaux amygdaliens), selon le type d'information à mémoriser.

D'après des études que nous avons réalisées, des phénomènes de dépression à long terme, réciproques de la potentialisation à long terme, se produisent également. Tout se passe comme si la potentialisation de certaines synapses pendant l'apprentissage s'accompagnait de l'affaiblissement d'autres synapses. Un tel système de modification des synapses augmente notablement les configurations possibles, donc les capacités de stockage des réseaux neuronaux.

En outre, l'amplitude des modifications synaptiques, pendant l'apprentissage, est liée à la force du souvenir. Avec le temps, si les modifications synaptiques disparaissent, on observe un oubli de l'information mémorisée. L'évolution de ces modifications, dans un réseau neuronal spécifique, reflète la force et l'accessibilité d'un souvenir.

Mécanismes d'induction de la plasticité synaptique

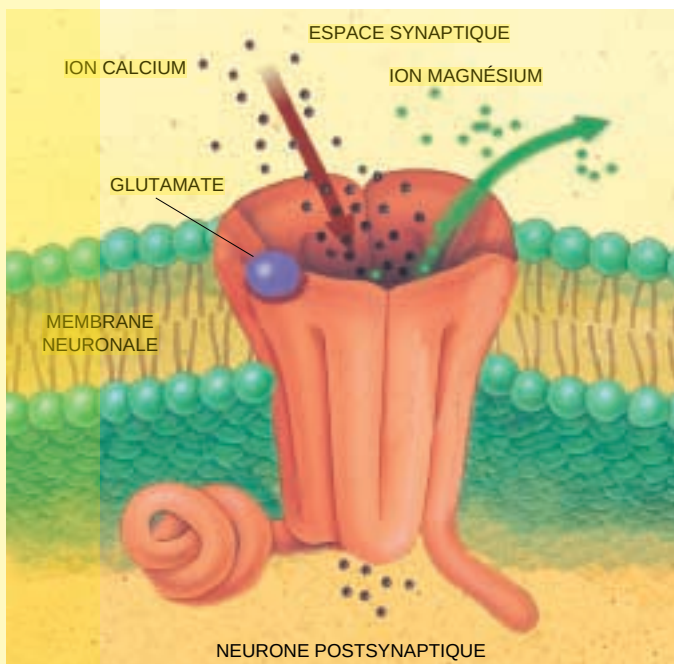
On connaît, aujourd'hui, le mécanisme moléculaire qui déclenche ces modifications durables des synapses. La synapse a deux composantes : la terminaison du neurone présynaptique (le bouton terminal) et la membrane réceptrice du neurone cible postsynaptique. Quand un neurone est activé, le signal électrique transmis le long de l'axone atteint le bouton terminal, et une substance chimique contenue dans les vésicules synaptiques – un neurotransmetteur – est libérée dans l'espace synaptique. La plupart des synapses modifiables utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. Une fois libéré dans la fente synaptique, le neurotransmetteur se fixe sur des récepteurs situés à la surface des épines dendritiques des neurones postsynaptiques ; le signal chimique est transformé en signal électrique, que transmet le neurone postsynaptique.

Plusieurs types de récepteurs du glutamate interviennent dans la transmission et la plasticité synaptique. Les récepteurs AMPA assurent la transmission synaptique rapide normale, permettant à l'influx nerveux de se propager

de neurone en neurone.

Un autre type de récepteurs, le récepteur NMDA (voir la figure 4), commande spécifiquement la plasticité sur la majorité des voies qui fonctionnent avec le glutamate. Un bloquant spécifique des récepteurs NMDA ne modifie pas la transmission synaptique, mais empêche le déclenchement de la potentialisation à long terme. Dans les conditions normales, le récepteur NMDA est inactif ; il entre en jeu lorsque l'activité des neurones présynaptiques est élevée (libération importante de glutamate) et que les neurones postsynaptiques sont fortement dépolarisés (leur seuil critique d'activation est dépassé). Quand les récepteurs NMDA sont activés, le réseau neuronal est modifié.

Dans ce cas, le canal ionique associé au récep-



4. LE RÉCEPTEUR NMDA du glutamate (en orange) est associé à un canal ionique. Quand le glutamate (en violet) s'y fixe, le canal, initialement bloqué par les ions magnésium, s'ouvre : les ions magnésium sont rejetés dans l'espace intercellulaire, tandis que les ions calcium pénètrent dans le neurone postsynaptique. L'entrée massive des ions calcium déclenche des réactions moléculaires qui aboutissent au renforcement des connexions entre les neurones pré- et postsynaptiques.