

## NEUROBIOLOGIE DE LA MÉMOIRE

### **Fabriquer des souvenirs:**

Depuis l'aube de la civilisation, l'homme s'interroge sur la mystérieuse capacité de son cerveau à stocker des pensées ou des faits et à les rappeler lorsque leur évocation lui est nécessaire. Les spécialistes des neurosciences s'efforcent depuis des dizaines d'années d'identifier les régions du cerveau dans lesquelles sont formés et conservés les souvenirs, et de comprendre les processus régissant leur évocation. Grâce aux récents progrès de la neurobiologie, on connaît beaucoup mieux aujourd'hui les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-tendant la mémoire ainsi que les bases neuronales de celle-ci. Malgré des siècles de questionnement et la récente explosion des données scientifiques le concernant, ce phénomène particulièrement développé dans l'espèce humaine est cependant loin d'avoir livré tous ses secrets.

Ce qui est clair, c'est que la mémoire, processus étroitement associé à l'apprentissage, n'est pas une fonction unitaire du cerveau et qu'elle ne dépend pas d'une structure cérébrale unique et bien définie. La mémoire est constituée, au contraire, de systèmes intégrés de cellules nerveuses (*neurones*) localisés dans diverses régions du cerveau, lesquelles traitent chacune pour soi les tâches mnésiques qui leur sont dévolues. Comme ces régions peuvent être - biologiquement parlant - assez étendues, même des tâches en apparence simples, telles que l'évocation d'un mot, mettent en jeu des circuits complexes, passant par plusieurs sous-systèmes cérébraux.

Il est également reconnu que la mémoire se décompose en deux types ayant chacun leurs caractéristiques spécifiques. Ainsi distingue-t-on la mémoire des gens, des lieux et des choses, que l'on appelle mémoire

*explicite* ou *déclarative*, et celle des compétences motrices et des stratégies perceptives, que l'on nomme mémoire *implicite* ou *procédurale*. L'apprentissage explicite semble avoir pour centre l'*hippocampe* et le lobe temporal du *cortex cérébral*, l'apprentissage implicite le *cervelet*, structure contrôlant les compétences motrices, la coordination et les réflexes, l'*amygdale*, qui joue un rôle important pour les souvenirs à forte charge émotionnelle, ainsi que certaines voies sensorielles et motrices qui concourent à l'accomplissement des tâches spécifiques (faire de la bicyclette impliquerait, p. ex., les régions motrices).

### **Neuroanatomie de la mémoire**

Nous devons une grande partie de nos connaissances de l'anatomie structurale des processus mnésiques à un neurobiologiste de l'Université de Californie (San Diego), le Dr Larry Squire, dont les travaux révolutionnaires en la matière ont été récompensés en 1993 par la "Charles A. Dana Award in Health". Mais il est le premier à reconnaître que l'expérimentation animale n'a pas réponse à tout. Pour étayer les données recueillies chez l'animal de laboratoire, les chercheurs ont également étudié des patients porteurs de lésions touchant des parties spécifiques du cerveau ou chez qui certaines régions du cerveau avaient subi des modifications dues à des interventions chirurgicales pratiquées dans un but thérapeutique.

Publié par le Dr Brenda Milner, une neurologue de Montréal, le premier cas de ce genre est devenu célèbre. Il s'agit d'un patient, HM, chez qui on avait réséqué les lobes temporaux afin de contrôler les graves crises d'épilepsie auxquelles il était sujet. L'opération lui ôta la capacité à transformer les apprentissages implicites en mémoire à long terme, mais pas celle de convertir en mémoire à long terme les apprentissages explicites. En s'entraînant, il parvint donc peu à peu à améliorer, comme un individu bien portant, sa capacité à exécuter des tâches faisant appel à des compétences motrices et perceptives. Mais

jamais plus il ne réussit à se souvenir les avoir déjà exécutées précédemment. Pour son conscient, chaque fois était la première. Il avait conservé les gestes nécessaires à leur accomplissement, mais perdu la mémoire qui lui aurait dit les avoir accomplis la veille. Les chercheurs en déduisirent que les lobes temporaux étaient indispensables à la mémoire explicite.

Cet exemple illustre bien l'existence de deux systèmes de mémoire et montre la complexité des fonctions mnésiques. Les mystères de l'anatomie du cerveau sont d'autant plus passionnants qu'il n'existe pas deux cerveaux rigoureusement identiques. Chacun est formé et câblé à l'image de l'expérience que l'individu a du monde dans lequel il vit. La mémoire est l'exemple même que chaque individu est unique et qu'il ne peut avoir gravé dans sa « base de données mnésiques » les mêmes expériences que son voisin.

Espérant trouver des indices sur les phénomènes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent la formation de la mémoire, des neurobiologistes ont voulu savoir s'il existait des mécanismes communs aux deux types, explicite et implicite, de mémoire. Leurs travaux ont fourni des indications extrêmement précieuses sur la façon dont le cerveau transforme les apprentissages à court terme en souvenirs à long terme durablement installés et ont profondément changé ce que l'on pensait savoir de ces processus.

### **Un mollusque au service de la mémoire**

Eric R. Kandel, neurobiologiste à Columbia University et chercheur à l'institut médical Howard Hughes, a reçu en 1997 la "Charles A. Dana Award in Health" pour les travaux, aujourd'hui considérés comme classiques, qu'il a effectués avec un escargot marin, *l'Aplysia*. Kandel et son équipe ont démontré que l'apprentissage et la mémoire entraînaient des modifications de la force des *connexions synaptiques*

liant les cellules nerveuses impliquées dans le comportement appris par un sujet.

Les connexions synaptiques sont le mécanisme fondamental qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles à la manière d'une clé et d'une serrure. Une première cellule nerveuse (neurone *présynaptique*) libère un messenger chimique, appelé *neurotransmetteur*, qui, franchissant l'infime distance qui sépare les cellules nerveuses (*synapse*), active des molécules réceptrices, dites récepteurs, situées à la surface d'une seconde cellule (neurone *postsynaptique*), dont une décharge électrique modifie alors le voltage. La force d'une synapse est définie par l'ampleur moyenne de la modification de voltage.

Mobilisant une quantité plus grande de transmetteurs chimiques au niveau des synapses, certains types d'apprentissage, et parmi ceux-ci le classique conditionnement (dont Pavlov a fourni la démonstration avec ses chiens), renforcent la connexion synaptique, alors que d'autres, par exemple le fait d'apprendre à ignorer un stimulus répété, mais sans utilité, l'affaiblissent.

### **La mémoire à long terme met en jeu des cascades biochimiques**

Les processus d'apprentissage activent dans le neurone présynaptique des récepteurs qui font augmenter le niveau d'un *second messenger*, l'*AMP cyclique (cAMP)*, qui, à son tour, déclenche une cascade de phénomènes biochimiques. Résultat, il suffit d'une seule séance d'entraînement pour renforcer la synapse ; ce renforcement fonctionnel ne dépasse toutefois pas la durée de la mémoire à court terme, soit quelques heures, voire une journée.

Mais si l'on répète plusieurs fois les entraînements, se produit un phénomène pour le moins étonnant: l'une des molécules de la « cascade » biochimique induite par le cAMP, la *protéine kinase AMP*

*cyclique-dépendante*, pénètre dans le noyau du neurone, où elle induit une autre protéine, la CREB (*protéine de liaison des éléments répondant à l'AMP cyclique*), à activer des gènes codant pour des protéines. Sous l'effet de ces nouvelles protéines vont se développer de nouvelles connexions synaptiques qui sont la marque neuroanatomique de la mémoire à long terme.

Des études utilisant des souris transgéniques ont ensuite permis de démontrer que les mécanismes moléculaires sous-tendant les formes complexes de la mémoire chez la souris ressemblaient étonnamment à ceux qui sous-tendent les formes simples chez *Aplysia*. D'autres études ont montré que la mouche du vinaigre (*Drosophila*) disposait d'un mécanisme semblable pour convertir la mémoire à court terme en mémoire à long terme. Les exemples *d'Aplysia*, de la mouche du vinaigre et des souris semblent indiquer qu'il existe, pour stocker dans la mémoire à long terme des souvenirs récents, un mécanisme commun aux processus d'apprentissage simples et complexes.

La découverte de la protéine CREB représente l'une des avancées les plus spectaculaires de l'étude, vieille comme le monde, de la mémoire humaine. Il se pourrait, en effet, qu'elle débouche sur le développement de substances médicamenteuses permettant d'améliorer ou d'accélérer la transformation des apprentissages récents en mémoire à long terme. Dans la mesure où nous souffrons pratiquement tous, avec l'âge, d'une baisse de nos capacités de stockage à long terme, cela pourrait changer profondément la manière dont nous vivons le vieillissement. Les progrès réalisés par les neurosciences ne manqueront d'ailleurs pas de fournir de nouvelles cibles pour des interventions thérapeutiques capables d'améliorer la fonction mnésique.