

De mémoire de neurone

Mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire

Serge Laroche



Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/7333>

DOI : 10.4000/histoire-cnrs.7333

ISSN : 1955-2408

Éditeur

CNRS Éditions

Édition imprimée

Date de publication : 3 juillet 2008

ISBN : 978-2-271-06675-6

ISSN : 1298-9800

Référence électronique

Serge Laroche, « De mémoire de neurone », *La revue pour l'histoire du CNRS* [En ligne], 21 | 2008, mis en ligne le 03 juillet 2010, consulté le 30 avril 2019. URL : <http://journals.openedition.org/histoire-cnrs/7333> ; DOI : 10.4000/histoire-cnrs.7333

Ce document a été généré automatiquement le 30 avril 2019.

Comité pour l'histoire du CNRS

De mémoire de neurone

Mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire

Serge Laroche

- 1 De tout temps, penseurs et philosophes se sont interrogés : comment l'Homme peut-il connaître et prédire à lui-même le monde qui l'entoure ? Si les « classiques » peuvent être définis par des critères de qualité et de réflexion scientifique, parfois de clairvoyance, souvent d'impact sur les générations suivantes, leur sélection ne peut s'évader de choix, de biais personnels, d'une touche d'idiosyncrasie. Du papyrus égyptien d'Edwin Smith sur la chirurgie cérébrale, le premier document écrit sur le cerveau, aux philosophes grecs qui assignent au cerveau les processus mentaux et la capacité de conserver des traces des expériences sensorielles, aux tentatives de localisation des fonctions mentales – avec leurs fausses pistes comme la phrénologie de Joseph Gall au début du XIX^e siècle – à l'introduction des méthodes scientifiques et à l'avènement, avec Herman Ebbinghaus, de la psychologie expérimentale, le cerveau se dévoile, les grands systèmes cérébraux sont mis au jour, le temps se lie à la mémoire dans la description des processus de perception, d'encodage, de consolidation, de rappel et d'oubli ; les grandes propriétés de la mémoire humaine se révèlent. Progressivement, une transformation majeure s'installe ; d'un système statique, gelé, parfois considéré comme prédéterminé ou tout du moins sous influence, le cerveau devient un système dynamique, comme en mouvement. Il n'enregistre pas les souvenirs comme un simple écran mental, il crée l'information. Il gagne sa liberté. Ne manquent alors que les développements méthodologiques d'exploration fonctionnelle du cerveau chez l'Homme et chez l'animal pour qu'une nouvelle science, les neurosciences, voient le jour et que s'ouvre l'ère des mécanismes.

La mémoire de la mémoire : la fin du XIX^e siècle donne le ton

- 2 En 1894, le neuroanatomiste Santiago Ramón y Cajal, au cours d'une conférence à la Royal Society de Londres, propose une idée révolutionnaire : l'apprentissage faciliterait l'expansion, la croissance de protubérances – Charles Sherrington allait bientôt les appeler synapses – qui connectent les neurones entre eux. Cette première formulation du concept de plasticité neuronale est d'autant plus révolutionnaire que les recherches de l'époque, essentiellement menées sur l'anatomie du cerveau, révélaient la précision et la stabilité des assemblages neuronaux. Sans arguments expérimentaux directs, les

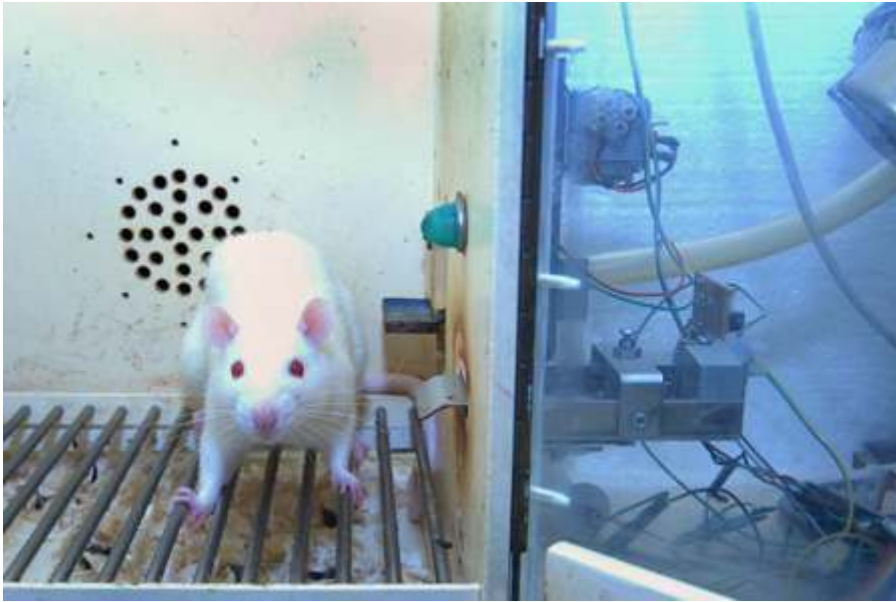
positions théoriques s'affrontent entre les tenants de l'hypothèse de la plasticité et ceux qui, comme Camillo Golgi, avec qui Cajal partagea le prix Nobel en 1906, ou Raphaël Lorente de Nó, un élève de Cajal, prônent une conception plus dynamique de circulation réverbérante d'activité dans des chaînes de neurones en boucles, ou ceux qui, dans la lignée de la *Gestalt*, adoptent une conception plus holiste de champs d'activité globaux du cerveau, minimisant l'influence de réseaux de connexions entre neurones. Au point de jonction, une hypothèse forte est formulée par le psychologue canadien Donald Hebb en 1949. Hebb propose que l'activité circulante dans des assemblées de neurones lors de l'apprentissage persiste pendant un certain temps, comme pour frayer un chemin, et que cela entraîne progressivement des modifications cellulaires ou biochimiques des neurones activés, de sorte que la force synaptique entre eux augmente. Un demi-siècle après la publication de l'ouvrage de Hebb, le postulat selon lequel l'activité corrélée de neurones connectés modifie les connexions synaptiques entre ces neurones est devenu la pierre angulaire de notre compréhension des bases cellulaires de la mémoire. Le succès de cette théorie venait aussi du fait qu'elle rassemblait en un corpus unique des notions fondamentales issues de travaux de psychologie expérimentale comme le fait que les souvenirs, initialement fragiles, nécessitent du temps pour se consolider, devenir stables ; et des premières découvertes des électrophysiologistes comme Charles Sherrington et son élève John Eccles qui définissaient les règles de la transmission synaptique. La théorie des champs n'y survivra pas. Dès lors, les recherches foisonnent dans différentes directions ; il faudra attendre la fin du siècle pour qu'elle se rejoignent dans les prémices de ce que pourrait devenir, à l'aube du XXI^e siècle, une théorie unificatrice de la mémoire.



Rat se déplaçant dans un labyrinthe en Y. Le but de l'épreuve est de se diriger vers le bras éclairé du dispositif afin d'éviter un léger choc électrique. L'analyse du comportement permet d'étudier les effets de traitements délivrés en intra-cérébral juste avant l'épreuve de rétention sur les capacités de rappel de l'animal. L'objectif est de déterminer des bases neurobiologiques du rappel mnésique. © CNRS Photothèque/Paul Bazoge

À la recherche des traces mnésiques dans le cerveau

- 3 L'histoire de cette quête est fondée sur le rapprochement de deux grands domaines de recherche. Le premier concerne la taxonomie-organisation de la (ou des) mémoire(s) qui émerge avec le célèbre patient H.M. devenu amnésique après ablation chirurgicale du lobe temporal incluant l'hippocampe et se poursuit avec l'examen neuropsychologique de nombreux patients d'étiologie diverses, l'apport des études lésionnelles chez l'animal, et maintenant l'imagerie cérébrale. Ces recherches ont définitivement battu en brèche les théories unitaires de la mémoire et ont permis de définir différentes catégories comme la mémoire sémantique, épisodique, procédurale, ou de travail, qui reposent sur des systèmes neuronaux partiellement distincts et travaillant en interaction.
- 4 Parallèlement, sous l'impulsion des premiers déchiffrages de certains codes neuronaux de la perception sensorielle, les électrophysiologistes traquent les représentations neuronales de l'information en mémoire en enregistrant l'activité des neurones de différentes structures cérébrales chez l'animal en train d'apprendre. À partir des années 1960, les premiers enregistrements unitaires sont réalisés chez l'animal vigile. À cette époque, Jim Olds, un élève de Hebb, installe un laboratoire au California Institute of Technology (CalTech).
- 5 Il est le premier à découvrir que les neurones de l'hippocampe, mais aussi de nombreuses autres structures du cerveau, changent leur activité lors de l'apprentissage d'associations entre stimuli. En étudiant les latences de ces réponses neuronales et leurs caractéristiques, il tente, mais sans succès, de tracer les circuits supports de l'information en mémoire. Les corrélats neuronaux ne permettaient pas de savoir si les neurones codaient l'information en mémoire ou s'ils étaient influencés par d'autres neurones aux propriétés de codage. Quelques années plus tard, Joaquin Fuster à l'université de Los Angeles découvre dans le cortex préfrontal du singe les « cellules de délai » qui semblent maintenir l'information en mémoire de travail et préparer la sélection de réponses apprises. Dans les années 1980, Richard Thompson à l'université de Californie pourra démontrer les circuits du cervelet et de l'hippocampe impliqués dans des formes simples de conditionnements.
- 6 Ces recherches se sont bien sûr considérablement développées, révélant à la fois les propriétés spécifiques de codage des neurones de différentes structures cérébrales en fonction du type de mémoire en jeu, mais aussi l'incroyable complexité des codes neuronaux de l'information qu'avait suspectée Jim Olds.
- 7 Aujourd'hui, si les scientifiques s'accordent à penser que le support de représentations en mémoire réside dans des motifs spatio-temporels spécifiques d'activité dans de vastes réseaux de neurones, pour aucune forme de mémoire, même la plus simple, n'a-t-on encore été capable de délimiter précisément le réseau impliqué – le graphe neuronal de Jean-Pierre Changeux – ni de déchiffrer les codes que recèle la dynamique temporelle des activités de ces réseaux. Le véritable code neural des souvenirs défie encore aujourd'hui notre compréhension.



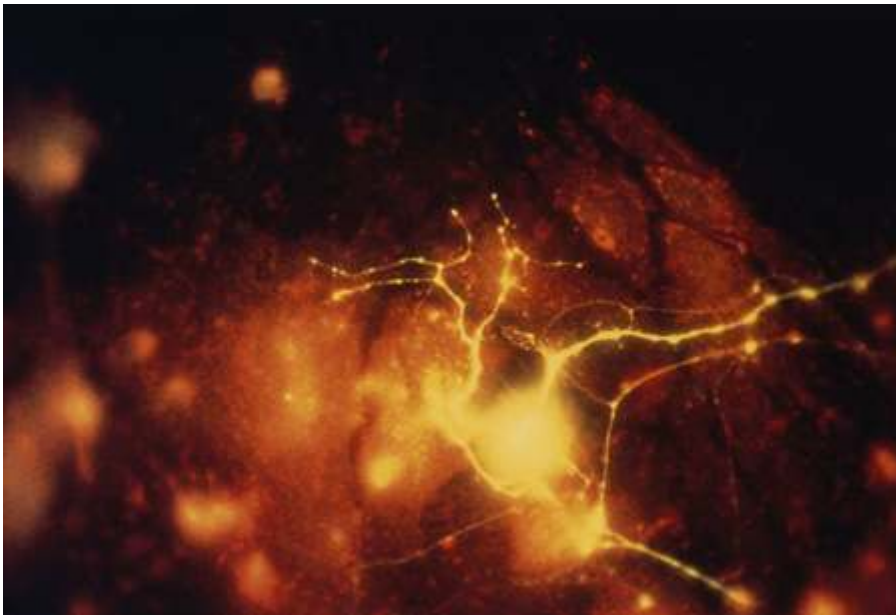
Boîte de conditionnement de Skinner dans laquelle le rat apprend à appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture dans un magasin situé à gauche du levier. L'apprentissage consiste à apprendre à discriminer entre un son de longue durée après lequel l'appui sur la pédale est récompensé par une boulette de nourriture, d'un son de courte durée après lequel l'appui sur la pédale n'est pas récompensé. Cette recherche permettra d'identifier les mécanismes de codage du temps dans le cerveau. © CNRS Photothèque/Paul Bazoge

Une extraordinaire capacité de plasticité des synapses

- 8 Si les souvenirs sont encodés sous forme d'activités neuronales spécifiques dans de vastes réseaux de neurones, chacun savait, comme le soulignait Hebb, que ces activités dynamiques, évanescents par nature, ne pouvaient constituer le support de mémoires stables à long terme. De nombreuses équipes cherchent alors des évidences d'une plasticité durable dans le cerveau, quelque chose qui laisserait une trace en modifiant durablement les circuits neuronaux après leur activation. Les travaux de David Lloyd et de John Eccles entre 1940 et 1950 sur les facilitations post-excitatoires dans les voies spinales n'entraînaient pas l'enthousiasme ; de bien trop courte durée (quelques secondes), elles ne renfermaient pas les ingrédients dont les mécanismes de la mémoire devaient être faits. Au début des années 1960, Eric Kandel, récent prix Nobel, vient travailler en France dans le laboratoire du CNRS dirigé par Ladislav Tauc qui étudiait la transmission synaptique sur un modèle simple de réseaux neuronaux chez un petit mollusque marin, l'Aplysie. De retour aux États-Unis, il poursuit sur ce modèle de l'Aplysie et apporte un premier élément en montrant des changements fonctionnels des synapses lors de formes simples d'apprentissage. Mais ce n'est qu'en 1973 que cette idée s'est imposée avec la découverte par Timothy Bliss et Terje Lømo d'une extraordinaire forme de plasticité dans le cerveau de mammifères, la potentialisation à long terme, ou LTP.
- 9 Pendant sa thèse à McGill chez Deslisle Burns, T.V.P. Bliss étudiait la transmission synaptique dans le cortex et avait déjà observé des phénomènes de facilitation de la conductivité neuronale, mais cette plasticité était peu durable et la complexité des circuits corticaux ne permettait pas de savoir si la synapse était le siège des modifications. C'est à Oslo, chez Per Andersen qui lui montrait la beauté de l'organisation anatomique de l'hippocampe pour le neurophysiologiste, qu'il va alors travailler avec Lømo. En étudiant la transmission synaptique dans l'hippocampe, ils montrent que de

brefs trains de stimulation des entrées des neurones de l'hippocampe augmentent, de manière extrêmement persistante, la force des synapses activées. La découverte de la LTP révèle la propriété des synapses d'être modifiables, de se renforcer après de brèves activations neuronales et de rester modifiées pour des semaines, des mois, voire des années, laissant une trace quasi-permanente dans les réseaux neuronaux activés. Avait-on là le mécanisme si longtemps recherché qui résonnait dans les esprits depuis la publication de Hebb ? Celui qui expliquait que l'entrée en activité d'un réseau neuronal changeait les synapses de ce réseau pour stocker l'information en mémoire et être capable de la retrouver ? Tenter de faire le lien entre plasticité synaptique et mémoire s'est avéré une longue quête, foisonnante de découvertes.

- 10 L'impact de la découverte de la LTP se mesure aujourd'hui à la croissance géométrique du nombre d'articles qui lui sont consacrés¹. Mais la première décennie s'avère délicate. Quelques tentatives de corrélation, comme les travaux de Carol Barnes à Denver montrant que la plasticité des synapses s'amenuise avec l'âge lorsque les capacités mnésiques diminuent, ou nos propres travaux dans le laboratoire de Vincent Bloch à Gif-sur-Yvette montrant que des stimulations cérébrales qui améliorent la mémoire facilitent la LTP, suggèrent un rôle de la plasticité synaptique dans la mémoire ; mais ceux visant à mesurer les changements synaptiques dans différentes régions cérébrales pendant l'apprentissage s'avèrent décevantes, les potentiels synaptiques que l'on peut enregistrer in vivo chez l'animal en comportement étant trop globaux². Il faudra attendre 2007 pour que l'équipe de Marc Bear au MIT à Cambridge, avec des analyses fines sur de petites populations de synapses, apporte les premières preuves de modifications durables de l'efficacité synaptique dans l'hippocampe pendant l'apprentissage. L'histoire de ces recherches va en fait se dérouler sur un autre front ; celui des mécanismes moléculaires de la plasticité et de la mémoire.



Neurones du mésenchyme de rat sur tapis astrocytaire. Marquage avec un anticorps anti-tyrosine hydrolase (TH). La tyrosine hydrolase est une enzyme du système dopamine. La dopamine est un neuromédiateur de la voie dopaminergique dans la substance nigrostriée, dégénéralant dans le cas de Parkinson. © CNRS Photothèque

À la recherche des mécanismes moléculaires de la mémoire

- 11 La découverte de la LTP sème les graines de la multidisciplinarité et ouvre une ère nouvelle – celle de l’exploration des mécanismes moléculaires de la mémoire. Des dizaines d’équipes dans le monde se passionnent pour tenter de comprendre comment de telles modifications des synapses peuvent s’installer et durer si longtemps. Dans les années 1980, Graham Collingridge à Bristol découvre le mécanisme d’induction de la plasticité synaptique : l’activation du récepteur NMDA du glutamate ; Philippe Ascher à Paris en démontrera le mécanisme ionique. Richard Morris à Édimbourg fait le lien avec la mémoire. En bloquant pharmacologiquement les récepteurs NMDA dans le cerveau, il montre que, sans possibilité de plasticité synaptique, les rats ne peuvent plus former une mémoire spatiale. Puis Tonegawa au MIT inactive génétiquement ce récepteur dans l’hippocampe chez des souris mutantes. Les souris n’apprennent plus et les cellules de lieu de l’hippocampe perdent leur finesse de codage et leur stabilité. Sans plasticité synaptique, le cerveau ne peut plus construire une représentation stable de l’environnement. L’histoire s’accélère. On découvre le rôle de voies de signalisation neuronales impliquant de nombreuses protéines, en particulier des kinases, dont le blocage pharmacologique ou l’inactivation génique chez des souris mutantes perturbe invariablement l’apprentissage. Parallèlement, des travaux des années 1960 refont surface. Ils montraient que l’inhibition des synthèses protéiques perturbe la mémoire à long terme sans altérer la mémoire à court terme. Si l’idée d’un codage macromoléculaire de l’information, datant des essais de transfert d’ARN ou de protéines menés dans les années 1960, avait été abandonnée, était-il possible que des régulations de protéines, peut-être de gènes, puissent être impliqués dans la mémoire ?
- 12 C’est au début des années 1990 qu’un nouveau pas est franchi : on découvre que la plasticité synaptique comme la mise en mémoire d’informations nouvelles entraîne l’expression rapide de gènes dans les neurones et la synthèse de protéines. L’activation de ces programmes génomiques commence par l’expression de facteurs de transcription. Au laboratoire, avec le groupe de T.V.P. Bliss, nous montrons l’importance de ce mécanisme en étudiant des souris chez lesquelles un gène codant le facteur de transcription *zif268* est invalidé : les souris apprennent normalement, mais perdent leur capacité de garder des souvenirs à long terme et la plasticité des synapses de l’hippocampe ne peut se maintenir durablement. *Zif268* joue le rôle d’un « commutateur moléculaire » permettant d’enclencher les changements synaptiques durables nécessaires à la consolidation des souvenirs. Progressivement, un schéma général se met en place, l’activation de récepteurs synaptiques pendant l’apprentissage active de nombreuses protéines kinases qui vont à la fois réguler les récepteurs synaptiques à la surface des neurones et envoyer des messages au noyau pour activer des programmes génomiques, aboutissant à un véritable remodelage structurel et fonctionnel, durable, des réseaux de neurones.
- 13 Comme Cajal et Hebb l’avaient imaginé, de nouvelles connexions fonctionnelles apparaissent ; la structure même de ces réseaux est modifiée. Mais les recherches révèlent aussi l’extrême complexité de ces mécanismes moléculaires qui échappent encore à notre compréhension. Les analyses de Seth Grant à Cambridge montrent que plus de 1100 protéines du protéome neuronal forment un réseau d’interactions où chacune est « connectée » à n’importe quelle autre par 3 à 4 intermédiaires ! Sur plus de 200 gènes étudiés chez des souris mutantes, l’inactivation des 3/4 d’entre eux altère la plasticité synaptique. Dans de très nombreux cas, les animaux présentent des déficits mnésiques.

14 Et près de 50 d'entre eux ont déjà été associés à des maladies génétiques humaines caractérisées par des troubles cognitifs. La science des organisations combinatoires entre neurones s'étend à celle des synapses et se complexifie encore avec celle des molécules et des gènes.

Et la formation de nouveaux neurones ?

15 Revenons en arrière. En 1962, Joseph Altman au MIT rapporte la première observation d'une activité mitotique dans le cerveau adulte. Malgré une seconde observation par Michael Kaplan à l'université de Boston en 1980, la communauté scientifique, pour le moins sceptique, ignore ces observations ; le dogme fondamental – le cerveau immuable ne fait que perdre des neurones, il n'en crée pas – persiste.

16 Il faut attendre près de quatre décennies pour que l'un des dogmes les plus établis des neurosciences s'effondre lorsque Elisabeth Gould à Princeton montre que la genèse de plusieurs milliers de nouveaux neurones se produit chaque jour dans le gyrus denté de l'hippocampe chez le singe adulte et que Fred Gage au Salk Institute en Californie et ses collègues de l'université de Göteborg observent le même phénomène chez l'Homme. Changement conceptuel radical, la plasticité cérébrale ne serait pas uniquement d'ordre synaptique. Certes, cette neurogenèse continue au cours de la vie reste confinée au bulbe olfactif et au gyrus denté de l'hippocampe. Mais ces régions sont importantes pour la mémoire. Certes aussi, beaucoup de ces nouveaux neurones meurent dans les quelques semaines qui suivent leur naissance, mais une fraction survit.

17 Ces dernières années, plusieurs travaux dans différents pays, dont en France ceux de Pierre-Marie Lledo à Paris, de Nora Abrous à Bordeaux, ou nos propres recherches à Orsay, montrent que ces nouveaux neurones jouent un rôle important dans la mémoire. À un jeune âge, entre 2 et 4 semaines après leur naissance, ces neurones, particulièrement excitables et « plastiques », vont être préférentiellement recrutés lors de l'apprentissage ; ils vont alors survivre et semblent nécessaires à la conservation de certains souvenirs. Le rôle exact de cette forme de plasticité récemment (re)découverte est encore incertain, mais déjà elle suscite aussi un autre intérêt de par ses applications possibles dans la réparation du cerveau.

Les enjeux du futur

18 Comme on le voit, l'étude de la mémoire est entrée dans une ère réellement pluridisciplinaire. Ces premières tentatives de convergences des pensées entre neurosciences moléculaires, cellulaires et cognitives ont déjà abouti à une moisson de connaissances et à des progrès importants sur plusieurs fronts : la rationalisation d'une organisation structurelle de différentes catégories de souvenirs, la dissection de plus en plus fine des structures et circuits impliqués dans ces différentes formes de mémoire, et la caractérisation de mécanismes fondamentaux de la formation de traces mnésiques au niveau cellulaire et moléculaire.

19 Bien sûr, de nombreuses questions demeurent et nous sommes encore loin d'avoir compris par quels mécanismes les souvenirs s'impriment dans le cerveau, sont rappelés, remis à jour par l'expérience, parfois oubliés. Cette quête de la trace matérielle des souvenirs et des mécanismes de leur construction et de leur utilisation en est encore à ses débuts, mais il y a toutes les raisons de lui prédire un avenir prometteur.

20 L'enjeu est particulièrement important, non seulement pour la compréhension des mécanismes neuronaux à la base des fonctions cognitives, mais aussi pour la recherche de stratégies thérapeutiques innovantes permettant de compenser les dysfonctionnements

de la mémoire qui peuvent survenir avec l'âge ou lors de maladies neurodégénératives, neurologiques ou psychiatriques.

NOTES

1. Une estimation sur les dernières années donne une moyenne de 4 articles par jour.
 2. Ils reflètent probablement l'activité moyenne de dizaines de milliers de synapses ; il aurait semblé incongru pour un système à grande capacité de codage que des changements liés à l'apprentissage puissent être si vastes.
-

RÉSUMÉS

Comment les neurones parviennent-ils à enregistrer nos souvenirs de façon durable ? Cette question du support physique des traces mnésiques dans le cerveau est une énigme depuis les temps les plus anciens. Plusieurs centaines de milliards de neurones, chacun relié à 10 ou 20 mille autres neurones par leurs connexions synaptiques, forment une formidable machine neuronale de plus d'un million de milliards de connexions qui nous permet de percevoir, de construire nos souvenirs, de savoir, mais aussi de croire, de prédire, de décider et d'agir. La clé de ces capacités réside en une propriété étonnante - celle de pouvoir remodeler, reconfigurer en permanence ses propres circuits.

AUTEUR

SERGE LAROCHE

Serge Laroche est directeur de recherche au CNRS et dirige le Laboratoire de neurobiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la communication à Orsay.