

La mémoire : fonctionnement et dysfonctionnements

Contribution de S. Laroche et Bruno Poucet

Comprendre le fonctionnement du cerveau, décrypter les bases neurales de la plasticité cérébrale, des adaptations comportementales et des fonctions cognitives comme la perception, l'apprentissage et la mémoire, l'attention, les émotions, ou la prise de décision ; identifier les mécanismes responsables des pathologies connexes et soigner les maladies du cerveau sont des enjeux majeurs de la science du 21^{ème} siècle, du triple point de vue de la connaissance, de la technologie et de la santé publique.

Ce domaine a connu ces dix dernières années un essor considérable au niveau international accompagné d'un renouveau important sur les plans conceptuel et méthodologique. À l'évidence, les succès anticipés depuis quelques années dans le domaine des neurosciences de la mémoire émergent nettement aujourd'hui grâce notamment aux formidables développements des connaissances dans le domaine de la post-génomique fonctionnelle et de la biologie cellulaire et moléculaire du neurone d'une part, de la neurophysiologie des ensembles neuronaux et de la neuroimagerie cognitive de l'autre. Cette véritable révolution a été rendue possible par le décloisonnement des problématiques et par la formation de nouvelles sphères d'interactions entre disciplines où l'on assiste à un important travail d'unification de nature technologique et conceptuelle. C'est aussi dans le cadre de ces nouvelles connaissances que sont profilées aujourd'hui nombre de recherches fondamentales et appliquées chez l'Homme, qu'elles touchent à la pharmacologie de la mémoire ou aux dysfonctionnements mnésiques qui surviennent lors du vieillissement ou de maladies neurodégénératives, neurologiques ou psychiatriques (Alzheimer, Parkinson, Huntington, retard mentaux d'origine génétique, autisme, schizophrénie, dépression, troubles bipolaires, épilepsie, accidents vasculaires cérébraux, troubles du développement, comportements addictifs, etc.).

Ces nouvelles synergies, qui ont permis le plein essor des démarches fondées sur l'intégration des niveaux d'analyse du neurone à la fonction, permettent de caractériser l'évolution récente en neurosciences de la mémoire par trois aspects marquants et interdépendants :

Un renouveau conceptuel de la notion de pluralité des processus de mémoire et de catégorisation des systèmes de mémoire qui conduit à une réévaluation des rôles spécifiques de différentes structures et circuits cérébraux. Un effort important de recherche est mené sur les supports neurobiologiques de mémoires explicites et implicites, où les nouvelles connaissances voient une harmonisation des théories issues des recherches chez l'homme, les primates et les rongeurs. On peut citer en particulier une redéfinition du rôle des aires hippocampiques et des cortex adjacents dans les mémoires épisodiques, ou de l'amygdale dans la mémoire émotionnelle ; le développement des études du rôle des ganglions de la base et de leurs relations corticales dans des mémoires procédurales ; l'analyse du codage et du décodage des représentations sensorielles et motrices dans les structures corticales. Cet intérêt se manifeste notamment dans les études comportementales qui conduisent à la conception de nouveaux tests d'exploration fonctionnelle chez l'animal permettant, par exemple, l'étude des mécanismes de représentation spatiale, d'attention sélective, de gestion des informations contextuelles, de décision, de rappel et d'oubli, ou encore d'automatisation

et de procéduralisation en mémoire. L'accent est mis sur une approche analytique et intégrative qui met aussi en valeur non seulement les interrelations entre systèmes de mémoire mais surtout la dynamique des fonctions mnésiques. Des exemples frappants de cet aspect de la dynamique des traces mnésiques sont la reformulation récente des concepts de consolidation et de reconsolidation post-rappel et la redéfinition des circuits neuronaux impliqués dans des mémoires récentes ou anciennes, aussi bien au niveau systémique que cellulaire. D'autres aspects clé concernent les interactions entre les grands systèmes neuromodulateurs (dopamine, sérotonine, acétylcholine etc..) et les réseaux de traitement de l'information, ainsi que les relations entre motivation et mémoire, émotion et mémoire, ou l'ontogenèse des processus mnésiques en relation avec la construction du cerveau.

Le deuxième grand domaine d'étude de la mémoire où des avancées importantes ont été réalisées concerne la recherche du code neural des souvenirs. Des avancées significatives ont été rendues possibles notamment grâce aux progrès récents dans les méthodes d'enregistrement d'ensembles neuronaux chez l'animal éveillé en situation d'apprentissage (50-150 neurones enregistrés simultanément). Les recherches actuelles remettent en cause les grands schémas localisationnistes de la mémoire et mettent en lumière non seulement la sélectivité des activations neuronales pour certaines catégories d'informations (par exemple, les cellules de lieu et de direction dans l'hippocampe) mais aussi la coopérativité des différents réseaux neuronaux mis en jeu depuis les étages sensoriels jusqu'aux régions les plus intégratives ; coopérations dynamiques étudiée par l'analyse de couplages temporels d'activité neuronale, de synchronisations, d'oscillations et de propagation d'activité dans des réseaux distribués. Les succès de cette approche reposent sur des enregistrements multi-sites *in vivo* et des collaborations interdisciplinaires permettant une analyse du signal performante. Elle devrait permettre de détecter la formation temporaire d'assemblées de neurones à des moments précis d'une tâche comportementale et aboutir à la formalisation de modèles dynamiques reposant sur les propriétés d'état des réseaux activés au cours de différentes phases du traitement de l'information mnésique. Ce domaine passe aussi par des interactions fortes avec les approches computationnelles impliquant modélisation mathématique et statistique.

Le troisième domaine qui a connu des avancées spectaculaires concerne les mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire et des dysfonctionnements de la mémoire. D'un côté, les approches neurophysiologiques et de nouvelles méthodes d'imagerie cellulaire ont permis des percées spectaculaires dans l'analyse des mécanismes de communication intercellulaire et de plasticité neuronale impliqués dans la formation et la conservation de traces mnésiques. Dans le cadre de la post-génomique fonctionnelle, la connaissance de plus en plus approfondie des génomes a ouvert de nouveaux défis en neurosciences de la mémoire qui vont de l'identification de la fonction des gènes et protéines neuronales au développement d'outils de diagnostic et de médicaments. Ces approches ont permis l'identification de certaines voies de signalisation neuronales qui servent les processus de plasticité et de mémoire, depuis l'activation des récepteurs et canaux ioniques, messagers intracellulaires et intercellulaires et cascades d'activation de protéines, jusqu'à la régulation de gènes et de protéines neuronales et le remodelage des réseaux neuronaux ; mécanismes dont nous commençons seulement à entrevoir l'organisation et le fonctionnement normal. Par exemple, l'étude de modèles murins obtenus par la mise en œuvre des techniques de transgénèse, de mutagenèse, ou d'outils d'analyse génomique et protéomique à grande échelle et d'intervention sur des cibles moléculaires (RNAi, vectorologie, imagerie génique *in vivo*, etc.), est devenue incontournable pour la compréhension des mécanismes moléculaires et génétiques complexes qui contrôlent la genèse, le fonctionnement et les adaptations des réseaux neuronaux par l'expérience. Ces dernières années ont aussi été marquées par la reconnaissance de l'importance des régulations par l'expérience des programmes d'expression géniques des neurones et la mise en lumière de l'importance et de la complexité des régulations épigénétiques, des thèmes en émergence qui seront déterminants pour la compréhension du fonctionnement et des dysfonctionnements du cerveau dans de nombreuses pathologies. Grâce à ces modèles et à de nouvelles interactions entre

neurosciences intégratives, génétique moléculaire et génomique fonctionnelle, un effort particulièrement intense a également été réalisé dans le domaine des bases neurales et moléculaires des dysfonctionnements de la mémoire en relation avec le vieillissement cognitif ou certaines atteintes neurologiques ou psychiatriques caractérisées par des perturbations des fonctions mnésiques.

Enfin, des découvertes récentes spectaculaires comme la dynamique morphologique neuronale et la génération de nouveaux neurones chez l'adulte dans certaines structures centrales des invertébrés et des vertébrés, y compris chez l'Homme, ouvrent des horizons insoupçonnés sur les capacités de plasticité du cerveau en relation avec le fonctionnement et les dysfonctionnements du cerveau. Là encore, de nouveaux outils moléculaires ouvrent la voie d'une analyse du rôle des cellules souches neurales et de la neurogenèse adulte dans les processus mnésiques. Sont particulièrement étudiées les capacités régénératives des cellules souches neurales, les possibilités de leur (re)programmation, le contrôle de leur prolifération, les modalités de leur différenciation et de leur survie et de leur intégration fonctionnelle dans les réseaux neuronaux dans des situations physiologiques et pathologiques. L'accroissement des connaissances dans ces domaines et le développement de modèles animaux pertinents pour les analyses fonctionnelles et les tests de stratégies thérapeutiques seront d'une importance considérable sur le plan fondamental comme biomédical. Les connaissances sur l'implication des neurones néoformés chez l'adulte dans des fonctions cognitives et affectives, sur les altérations des mécanismes de prolifération ou de survie neuronale dans différentes neuropathologies et les premières tentatives de thérapie cellulaire ou de redirection des précurseurs neuronaux vers des zones non neurogéniques lésées sont des enjeux majeurs de la recherche actuelle. Elles ouvrent de nouveaux défis pour la réparation du système nerveux lésé ; un des grands espoirs des thérapies du futur.

Malgré ces avancées importantes, il est clair que la compréhension complète des mécanismes de la mémoire et de ses dysfonctionnements reste un objectif lointain. Une des difficultés majeures de la recherche dans ce domaine tient à la complexité du système nerveux où se superposent de nombreux niveaux interdépendants, depuis les édifices macromoléculaires formant les constituants élémentaires des cellules nerveuses, aux réseaux de signalisation intra et intercellulaires, aux connexions cellulaires et circuits locaux, et à la connectivité à grande échelle dans l'organisation anatomique globale du cerveau. Dans toutes ces orientations de la recherche, le défi majeur qui est posé aujourd'hui est de comprendre les interactions entre différents niveaux d'analyse et d'organisation, depuis les niveaux moléculaires et cellulaires, et celui des micro- et macro-réseaux neuronaux et de leur plasticité, jusqu'à l'expression des fonctions cognitives et des adaptations comportementales. Une intégration forte des approches « bottom-up » et « top-down » intégrant différents niveaux d'analyse et affranchi des cloisonnements disciplinaires et méthodologiques semble seule à même de permettre d'avancer dans la compréhension des règles qui lient la machinerie moléculaire à la physiologie du cerveau et aux processus cognitifs. Dans cette démarche, le va-et-vient entre normal et pathologique constitue un élément clé permettant à la fois d'éclairer la compréhension du fonctionnement du cerveau en relation avec les processus mentaux, d'identifier les mécanismes responsables de dérégulations des comportements, de handicaps ou de maladies neurodégénératives, neurologiques ou psychiatriques, et enfin de rechercher des stratégies thérapeutiques innovantes (génétiques, pharmacologiques, comportementales), un enjeu sociétal majeur. Une politique incitative de rapprochement entre les différentes approches des neurosciences de la mémoire et le développement d'interfaces nouvelles est nécessaire pour réussir une véritable approche intégrative des mécanismes et des pathologies de la mémoire. C'est à ce prix que les propriétés fonctionnelles du système nerveux pourront être réellement expliquées et que des interventions thérapeutiques rationnelles et innovantes pourront être développées. Les enjeux dans ce domaine sont immenses puisqu'il s'agit non seulement de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau en relation avec les processus mentaux, mais aussi de répondre au coût économique et social que représente aujourd'hui le bien être tout au long de la vie, la

prévalence des maladies mentales, l'incidence accrue des démences comme la maladie d'Alzheimer ou encore les comportements addictifs.

Ces dernières années, des incitations et des soutiens du ministère, des universités et des organismes de recherche dans le domaine des mécanismes de la mémoire ont permis la constitution progressive d'une large communauté scientifique structurée en France qui tient bien sa place dans une compétition internationale de plus en plus vive. Ces efforts, mêmes modestes comparés aux moyens gigantesques qui sont mobilisés aux Etats-Unis au Royaume- Uni, en Allemagne, au Japon ou en Chine, s'amenuisent et il est à craindre que notre pays perde la dynamique qui a été engagée. Il est donc urgent que des initiatives soient prises pour poursuivre les efforts auparavant engagés dans ce domaine vital de la recherche. Le tissu de recherche français est particulièrement favorable pour la mobilisation des forces dans ce domaine dont les enjeux sont considérables aussi bien pour la recherche fondamentale que pour la recherche appliquée ou le secteur industriel. La société attend des neurosciences dans ce domaine des retombées majeures dans les champs de la connaissance, de l'éducation et de la santé.