



SEANCE COMMUNE

Académie des sciences – Académie nationale de médecine

Mardi 3 Juin 2008

A l'Académie des sciences de l'Institut de France

La Mémoire

Coordinateurs

Jean-Pierre Changeux, de l'Académie des sciences
Bernard Lechevalier, de l'Académie nationale de médecine

- 14h30 **Très brève Introduction**
- 14h40 **« La mémoire à long terme : mécanismes cellulaires et moléculaires »**
Serge Laroche, Laboratoire de Neurobiologie de l'apprentissage, de la mémoire et de la communication : Mécanismes cellulaires et moléculaires de la plasticité de la mémoire, NAMC, CNRS UMR 8620, Université Paris-Sud, Orsay
- 15h10 **« L'inscription du langage parlé et écrit dans le cerveau en développement »**
Stanislas Dehaene, de l'Académie des sciences, Professeur au Collège de France, INSERM U562, CEA/SAC/DSV/DRM/ Neurospin, Gif sur Yvette
- 15h40 **« Les systèmes de mémoire chez l'homme : données de la pathologie »**
Francis Eustache, Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine, INSERM U 923, EPHE, Caen
- 16h10 **« Les systèmes de mémoire chez l'homme : données de l'imagerie cérébrale »**
Béatrice Desgranges, Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine, INSERM U 923, EPHE, Caen
- 16h40 **« De l'ictus amnésique idiopathique à la pathologie de l'hippocampe »**
Bernard Lechevalier, de l'Académie nationale de médecine
- 17h10 **« La dépendance de la nicotine : un modèle de mémoire à long terme ? »**
Jean-Pierre Changeux, de l'Académie des sciences, Professeur au Collège de France et à l'Institut Pasteur, Laboratoire Récepteurs et cognition, Institut Pasteur, Paris
- 17h40 **Conclusions**
Jean-Pierre Changeux

La mémoire à long terme : mécanismes cellulaires et moléculaires

Serge Laroche

Laboratoire de Neurobiologie de l'Apprentissage, de la Mémoire et de la Communication
CNRS UMR 8620, Université Paris-Sud, Orsay

On admet généralement que l'information en mémoire est encodée sous forme de configurations spatio-temporelles d'activité dans des réseaux de neurones distribués et que le stockage de ces représentations repose sur des modifications acquises de la force synaptique au sein des réseaux neuronaux activés par l'apprentissage. De nombreuses études montrent qu'un des mécanismes de l'apprentissage et de la mémoire au niveau cellulaire repose sur une forme particulièrement durable de plasticité des synapses, connue sous le nom de potentialisation à long terme, ou LTP. Certains des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'induction et de l'expression durable de cette plasticité neuronale commencent à être identifiés. Ils nécessitent l'activation de récepteurs membranaires spécifiques, comme les récepteurs NMDA du glutamate, et un ensemble de cascades d'activations moléculaires, en particulier de protéines kinases, permettant la conversion des signaux extracellulaires en changements fonctionnels de la connectivité neuronale. On découvre aussi que la régulation rapide de l'expression de nombreux gènes permet le remodelage durable des réseaux neuronaux à la base de la formation de traces mnésiques stables. Les avancées récentes dans la recherche des mécanismes cellulaires et moléculaires de la plasticité et de la mémoire seront résumées.

L'inscription du langage parlé et écrit dans le cerveau en développement

Stanislas Dehaene

Professeur au Collège de France
Inserm U562, CEA/SAC/DSV/DRM/Neurospin, Gif sur Yvette
Membre de l'Académie des sciences

L'espèce humaine se caractérise par sa remarquable capacité culturelle. Celle-ci repose, en dernière analyse, sur la plasticité cérébrale du cerveau en développement, qui autorise la mise en place rapide de circuits « neuro-culturels ». En quelques années, le cerveau de l'enfant acquiert une spécialisation et des compétences propres à sa culture : une langue maternelle, un système d'écriture, et bien d'autres compétences mathématiques ou musicales s'inscrivent dans sa mémoire pour le restant de la vie. L'objectif de mon exposé est de faire le point sur nos connaissances de la manière dont se produisent quelques-uns de ces apprentissages.

La neuro-imagerie démontre que, chez l'adulte, des territoires corticaux sont spécialisés pour chacun des grands domaines de compétence culturelle : la compréhension du langage parlé est toujours associé aux régions périsylviennes de l'hémisphère gauche, celle du langage écrit à la région occipito-temporale inférieure gauche, l'arithmétique aux régions pariétales bilatérales. On trouve dès la plus tendre enfance, voire même chez le nourrisson, des précurseurs de cette spécialisation : le lobe temporal gauche et l'aire de Broca répondent déjà au langage parlé, la voie occipito-temporale intervient dans la reconnaissance des objets et la voie occipito-pariétale dorsale dans celle de leur nombre.

Ma proposition théorique est que ces biais cérébraux précoces, dès la toute première année de vie, fournissent un cadre qui contraint les apprentissages culturels. Les inventions culturelles telles que la lecture envahissent des circuits corticaux qui ont évolué dans un tout autre contexte, mais qui sont susceptibles de se recycler partiellement pour de nouveaux usages propres à l'espèce humaine. Chaque objet culturel doit trouver sa niche cérébrale, un circuit déjà organisé mais doté d'une plasticité suffisante pour se reconvertir. Ainsi la mémoire humaine s'enrichit-elle progressivement, dès la toute petite enfance, de représentations nouvelles qui constituent autant d'extensions de ses compétences génétiques.

Les systèmes de mémoire chez l'homme : données de la pathologie

Francis Eustache

Inserm – EPHE – Université de Caen Basse-Normandie, Unité U923, Caen

La neuropsychologie de ces cinquante dernières années a insisté sur l'importance théorique des dissociations observées dans différentes pathologies de la mémoire : les patients atteints d'un profond syndrome amnésique ont en effet des capacités préservées dans certains domaines de la mémoire. De nombreuses dissociations ont aussi été mises en évidence dans le cadre de différentes pathologies dégénératives. Ces constats ont stimulé les recherches et ont conduit à plusieurs modèles théoriques privilégiant une vision plurielle de la mémoire organisée sous la forme de composantes distinctes. Une fois ces systèmes identifiés, l'accent a été porté sur les relations qu'ils entretiennent entre eux et sur leur fonctionnement.

Nous avons proposé un modèle qui tient compte de nombreuses données provenant de la neuropsychologie mais aussi de la psychologie cognitive et de l'imagerie fonctionnelle cérébrale. MNESIS (pour Modèle N_EoStructural Inter-Systémique ; Eustache et Desgranges, *Neuropsychology Review*, 2008) distingue cinq systèmes de mémoire en interaction. Trois systèmes de représentation à long terme sont organisés dans une configuration hiérarchique : des mémoires perceptives (permettent de maintenir en mémoire de simples percepts avant même l'accès à leur signification), vers la mémoire sémantique (mémoire des connaissances générales sur le monde et sur soi) et la mémoire épisodique (mémoire des souvenirs personnels avec impression de reviviscence de l'événement vécu ; voir Tulving, 2002). Par ailleurs, les différentes composantes de la mémoire de travail constituent un espace de travail qui permet le maintien à court terme de diverses informations durant la réalisation d'activités en court (voir Baddeley, 2000). Enfin, la mémoire procédurale est détentrice de nos habiletés et habitudes. Ces savoir faire sont solidement ancrés dans notre mémoire mais ils nécessitent eux-aussi des interactions nombreuses avec les autres composantes du modèle, tout particulièrement lors de l'acquisition d'une nouvelle habileté (voir Beaunieux et al, 2006). Les liens sont multidimensionnels entre ces différents systèmes : la récupération d'informations dans un système permet l'encodage ou renforce l'encodage et ainsi prolonge/modifie la consolidation dans un autre système.

L'objet de cet exposé est de présenter, d'une part, des résultats et des modèles théoriques qui ont participé à la proposition de MNESIS. D'autre part, nous insisterons sur l'un des enjeux actuels est qui est d'intégrer de nouvelles dimensions à ces systèmes de mémoire, afin de mieux rendre compte de la formation des souvenirs et de la construction de l'identité. Plusieurs exemples seront pris dans le domaine de la mémoire autobiographique où diverses dissociations peuvent être mises en évidence dans les maladies neurodégénératives.

Les systèmes de mémoire chez l'homme : données de l'imagerie cérébrale

Béatrice Desgranges

Inserm-EPHE-Université de Caen Basse Normandie, U923, Laboratoire de Neuropsychologie, CHU Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex

L'imagerie fonctionnelle cérébrale chez le sujet sain permet d'obtenir "directement" des informations sur les structures cérébrales impliquées dans le fonctionnement de la mémoire et de plus, participe au débat concernant l'indépendance des systèmes de mémoire et leurs interrelations.

Ainsi, dans le domaine de la mémoire épisodique, les études d'imagerie cérébrale ont été décisives dans la formulation de l'hypothèse d'une asymétrie hémisphérique des processus d'encodage et de récupération en mémoire épisodique ayant donné naissance au modèle HERA (Tulving et al., 1994). Ce modèle se trouve vérifié dans l'une de nos études (Bernard et al., 2001) par la méthode soustractive classique : lors de l'encodage, les activations sont situées au niveau du cortex préfrontal, préférentiellement à gauche, et lors de la récupération, elles le sont dans le cortex préfrontal droit. Par ailleurs, le recours à une autre méthode d'analyse (corrélations entre les valeurs du débit sanguin cérébral obtenues lors de l'encodage et les performances de mémoire subséquentes) a permis de mettre en évidence le rôle de l'hippocampe dans la réussite de la mémorisation. La conjonction de ces deux méthodes a ainsi souligné l'importance du cortex frontal et de l'hippocampe, deux structures qui jouent des rôles essentiels et complémentaires au sein d'un réseau plus étendu.

L'imagerie cérébrale fonctionnelle a aussi largement contribué à la compréhension des relations entre les différents systèmes de mémoire. Ainsi, l'analyse comparée des travaux portant sur la mémoire épisodique et la mémoire sémantique suggère que ces deux systèmes de mémoire sont sous-tendus par deux réseaux distribués, se chevauchant mais dissociables, avec des régions communes et des parties spécifiques à la mémoire épisodique. Ces données contredisent l'hypothèse de systèmes mnésiques totalement autonomes, et en revanche appuient celle de l'organisation hiérarchique proposée par Tulving.

Le troisième système de mémoire, le « système de représentations perceptives », se distingue des deux précédents, non seulement sur le plan des structures cérébrales impliquées (le cortex occipital), mais aussi sur le sens des activations. En effet, la mise en jeu des effets d'amorçage se traduit non par une augmentation des activations, mais par leur diminution (Lebreton et al., 2001 ; Gagnepain et al., 2008).

Enfin, contrairement à l'idée d'une indépendance de la mémoire procédurale, suggérée par les données de la neuropsychologie, l'imagerie fonctionnelle a contribué à mettre en évidence les liens étroits qu'elle entretient avec les autres systèmes mnésiques, surtout au début de l'acquisition des procédures (Hubert et al., 2007 ; sous presse).

En conclusion, la mémoire est un phénomène complexe dont le fonctionnement normal est de mieux en mieux connu, notamment grâce aux méthodes d'imagerie fonctionnelle cérébrale. Par comparaison avec les sujets sains, cette approche permet aussi de mieux comprendre la nature et l'origine des déficits cognitifs dans le vieillissement normal et dans certaines pathologies cérébrales.

De l'ictus amnésique idiopathique à la pathologie de l'hippocampe

Bernard Lechevalier

Membre de l'Académie nationale de médecine

L'objectif de ce travail était d'aborder la question de la physiopathologie de l'ictus amnésique (IAI) à partir d'une cohorte de 142 patients (rapportés dans la revue *Brain*) examinés au CHU de Caen de 1999 à 2005, pendant l'épisode amnésique, par une équipe de garde pluridisciplinaire de neurologues, neuropsychologues et neuroradiologues. Si le diagnostic de ce syndrome est relativement aisé, sa cause et son mécanisme restent inconnus. Une lettre de Paul Broca, découverte récemment, montre que son auto-observation (1854) peut être considérée comme la première description. Au point de vue clinique, à l'encontre de la définition américaine (Transient global amnesia) nous avons constaté que l'amnésie n'était pas globale, elle n'atteint que la mémoire épisodique mais respecte les mémoires à court terme, procédurale et sémantique. L'attention, la conscience à l'exception de l'orientation temporo spatiale, sont également respectées. Il persiste à titre de seule séquelle une amnésie lacunaire. Un certain nombre de facteurs déclenchant et de signes cliniques associés sont répertoriés. Une batterie de tests neuropsychologiques a permis de considérer l'IAI comme un défaut d'accès à la mémoire à long terme à partir du « buffer épisodique » (décrit par Baddley), intermédiaire entre le court terme et le long terme.

Si l'EEG a toujours été normal au décours de l'accès, l'imagerie cérébrale fonctionnelle a contribué à mieux connaître cette affection. Traditionnellement, elle avait été considérée comme ayant un rapport avec l'épilepsie, une cause hémodynamique, la migraine. Aujourd'hui l'IRM fonctionnelle de diffusion a mis en évidence au cours ou au décours de l'épisode, une anomalie majoritairement unilatérale située dans le champ CA1 de l'hippocampe. Cette anomalie fait discuter sa localisation et sa nature, en effet il était bien établi, d'après des observations anatomocliniques, que seules les lésions bilatérales de l'hippocampe pouvaient causer un syndrome amnésique ; quant au champ CA1 sa situation est critique puisqu'il est tout autant une zone très sensible à l'anoxie et le siège, selon Cajal d'un regroupement des fibres nerveuses efférentes de l'hippocampe. La nature de cette image transitoire est inconnue, nous avons tenté un rapprochement avec des anomalies des canaux potassiques voltage dépendant de l'hippocampe incriminés dans une forme d'encéphalite limbique non paraneoplasique, acquise et réversible, de nature auto-immunes.