

Unité Neurosciences

*APP 9 – Système limbique, mémoire :
Monsieur Aloïs et Madame Sergei*

Les fascicules de neurosciences

Par les enseignants et les étudiants de l'unité

Éditeurs

Prof. Jozsef Z. Kiss

Dr. Charles Quairiaux

et les responsables de l'unité Neurosciences

Pr. Alan Carleton

Dr. Logos Curtis

Pr. Nathalie Ginovart

Pr. Denis Jabaudon

Contributeurs

les étudiants du Neuroclub :

Tiago Guedes Almeida

Omar Boudal

Ernest Damachi

Donia Dellagiovanna

Elisabeth Galantay

Daniel Hemsteg

Romane Laoust

Adrien Kristiansen

Lisa Montero

Léonie Paloméras

Mahaut Pache

Nefeli Stefanidou

Lea Teigeler

Alexandre Ventouras

Arthur Watkins

Ramzi Farchoukh

Paul Murger

Najeeb Ahmed Bhuiyan

Mohamed Abdul Allah El Mezri

Burçe Göksu

Clarisse Alamartine

Keanu Dällenbach

Samy Damès

les tuteurs de l'unité Neurosciences :

Dr. Laurence Bayer

Pr. Camilla Bellone

Dr. Colette Boëx

Pr. Sami El Boustani

Dr. Vanessa Fleury

Dr. Joël Fluss

Dr. Angelica Perez Fornos

Pr. Christian Korff

Pr. Patrice Lalive d'Epinay

Dr. Aurélien Lathuilière

Pr. Shahan Momjian

Pr. Christian Lüscher

Dr. Camille Piguet

ÉNONCÉ

Monsieur Aloïs

Depuis quelque temps, l'épouse de M. Aloïs, un retraité de 68 ans, s'inquiète au sujet de son mari. Alors qu'il était habituellement plutôt dynamique et élégant, il reste souvent assis sans rien faire et peut rester la journée entière en survêtement. Quand il va faire les courses, il ne rapporte souvent qu'une partie de ce dont ils avaient convenu. A plusieurs reprises, il a oublié où il avait parké sa voiture et s'est même perdu sur le chemin du retour à une occasion. Il lui arrive également d'être « dans la lune » ou de laisser des plaques allumées lorsqu'il fait la cuisine ; elle a le sentiment qu'elle doit toujours le surveiller.

A l'anamnèse, vous constatez que M. Aloïs ne se souvient que partiellement de ce qu'il a fait les jours précédents. Il est capable de répéter immédiatement cinq mots, mais ne s'en souvient d'aucun cinq minutes plus tard. Par contre, le patient connaît son âge et se souvient assez bien des faits anciens ayant trait à sa vie familiale et professionnelle. Le reste de l'examen neurologique et l'examen somatique sont sans particularités notables.

Madame Sergei

Un voisin amène Mme Sergei aux urgences car il l'a retrouvée errant dans le quartier et ne sachant plus comment rentrer chez elle. Cette femme de 52 ans travaille dans une banque, vit seule, et consomme selon lui beaucoup d'alcool ; il la voit jeter un nombre impressionnant de bouteilles vides le lundi matin dans le container. Il y a deux semaines, il l'a croisée un soir dans les escaliers et l'a trouvée confuse ; elle se serait plainte de voir double. Il ne l'a pas revue depuis.

Aux admissions, la patiente est légèrement euphorique et vous tutoie, vous prenant pour un proche de son fils. Elle pose plusieurs fois la même question et ne semble pas consciente de son état. Elle se trompe sur l'année, le mois et la date du jour et insiste avoir 28 ans. Lorsque vous la questionnez, Mme Sergei indique qu'elle consomme quotidiennement une ou deux petites bières et parfois un verre de vin rouge. Elle rapporte un tremblement des deux mains au réveil et dit manger peu, parfois presque rien, pendant une journée entière. Elle est capable de répéter immédiatement cinq mots, mais ne s'en souvient d'aucun cinq minutes plus tard. Le reste de l'examen neurologique est globalement normal hormis un léger nystagmus horizontal ainsi qu'une hypopallesthésie distale des membres inférieurs. Un examen sanguin met en évidence une carence en thiamine et une alcoolémie à zéro.

OBJECTIFS

A propos du cas : dans cet exemple, M. Aloïs souffre d'une maladie d'Alzheimer et Mme Sergei souffre d'un syndrome de Wernicke-Korsakoff.

Les étudiants doivent comprendre :

- Les termes suivants : amnésie (rétrograde et antérograde), anosognosie, consolidation, démence, mémoire déclarative, mémoire procédurale, confabulation.
- Les processus de formation de la mémoire : encodage, consolidation et rappel.
- Le rôle de l'hippocampe dans la formation de la mémoire
- Les composants du système limbique et la fonction du circuit de Papez.
- Le rôle des mécanismes de la plasticité synaptique et de la potentiation à long terme (LTP) dans le codage de l'information, ainsi que les mécanismes cellulaires et synaptiques impliqués dans la LTP.
- Les effets des lésions hippocampiques (cas HM) et de maladies neurodégénératives sur la mémoire.
- La maladie d'Alzheimer : étiologie, mécanisme, présentation clinique et traitements.
- Les axes de traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer
- Le syndrome de Wernicke-Korsakoff : étiologie, mécanisme, présentation clinique et traitement.

Table des matières

1. Le système limbique	7
1.1 Introduction et définition	7
1.2 Configuration du système limbique	8
1.3 Structures corticales	9
1.3.1 Cytoarchitecture	9
1.3.2 Cortex orbitofrontal (OF)	10
1.3.3 Gyrus cingulaire	11
1.3.4 Gyrus parahippocampique.....	13
1.3.5 La formation hippocampique.....	14
1.3.6 Les cortex olfactifs	14
1.4 Structures limbiques sous-corticales	14
1.4.1 L'habenula.....	14
1.4.2 Les noyaux septaux et les autres noyaux cholinergiques	15
1.5 Voies principales	16
2. Systèmes fonctionnels limbiques	16
2.1 Introduction	16
2.2 Le circuit de la mémoire ; formation hippocampique.....	17
2.2.1 Introduction	17
2.2.2 Le cas d'Henry Molaison (patient H.M.)	17
2.2.3. Les catégories qualitatives de la mémoire	19
2.2.4. Les catégories temporelles de la mémoire	19
2.2.5 Phénomènes liés à la mémoire	20
2.2.6 L'oubli et les amnésies	22
2.3.7 La formation hippocampique (FH)	23
2.3.8 Circuit Intrinsèque de la formation hippocampique : le Circuit trisynaptique.....	25
2.3.9 Le circuit de Papez	27
3 Encodage de la mémoire : plasticité synaptique	30
3.1 Plasticité synaptique : définition.....	30
3.2 Conditions d'induction de la LTP dans l'hippocampe	31
3.3 Mécanismes moléculaires de la LTP	33
3.4 Mécanismes moléculaires de la LTD	36
3.5 Conclusion.....	37

4. Pathologies affectant la mémoire	38
4.1 Introduction	38
4.2 Déficit cognitif léger (DCL)	39
4.3 Démence	40
4.3.1 La maladie d'Alzheimer	40
4.3.2 Encéphalopathie par déficit en vitamine B1 et Syndrome de Wernicke-Korsakoff	47
4.3.3 Pour en savoir plus : d'autres formes de démences	49

1. Le système limbique

1.1 Introduction et définition

Tandis que les parties les plus caudales du système nerveux gouvernent les fonctions corporelles primitives, celles situées rostralement sont le siège des fonctions impliquées dans des processus hautement complexes. Plus spécifiquement, le tronc cérébral est le siège d'un grand nombre de centres responsables de fonctions dont nous sommes peu ou pas conscient, telle la respiration ou la fréquence cardiaque. Le cortex, par contre, est le siège de fonctions évoluées dont certaines sont contrôlées par notre volonté.

Bien qu'elles soient anatomiquement et fonctionnellement séparées, ces deux divisions interagissent fortement. L'interface permettant cette interaction est le système limbique composé d'une série de structures corticales et sous-corticales qui reçoivent de l'information "d'en haut (le cerveau évolué)" et "d'en bas (le cerveau primitif)" afin de les mettre en relation. Ces structures sont non seulement capables de réaliser des intégrations très complexes mais elles peuvent également produire et projeter de l'information dans de nombreuses zones du système nerveux, et communiquent fortement entre elles à travers plusieurs tractus de grande importance. Étant situées à cheval entre le diencephale et le télencéphale, les anatomistes de l'époque ont qualifié ces structures de "**limbiques**" signifiant "au bord de" ou "à la frontière de".

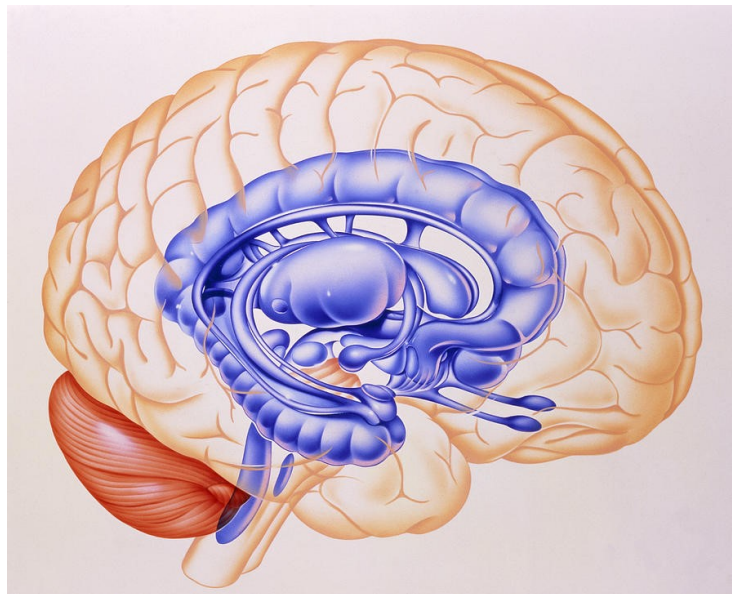


Fig. 1 : Représentation du système limbique. Les structures en bleu représentent l'ensemble des structures – corticales et sous corticales – du système limbique, ainsi que les différents tractus qui les connectent entre elles. Ce schéma illustre que ces structures sont localisées en profondeur et sur la face médiale des hémisphères, dans une région délimitée par le grand lobe limbique.

C'est au travers des structures limbiques que le système nerveux peut associer une situation à des réactions physiologiques : par exemple, à la vue d'un objet menaçant est associée - de façon rapide et automatique - une accélération du rythme cardiaque parmi d'autres changements viscéraux.

Certaines structures limbiques sont le siège d'une plasticité remarquable. Les signaux produits par notre interaction avec le monde y sont délivrés afin d'être associés entre eux, mais peuvent également être associés à une **émotion** (sujet abordé dans l'APP10) ou une activité motrice. La connectique neuronale des structures limbiques peut ainsi être modifiée par des mécanismes de plasticité, lesquels seraient le substrat physiologique de la **mémoire** et de l'apprentissage.

Ainsi parle-t-on volontiers de « système » limbique, étant donné l'importance cruciale des fonctions décrites précédemment, c'est-à-dire la mémoire et les émotions. Par extension, ce système est essentiel afin de fonctionner dans un monde social, puisqu'il nous permet de former des souvenirs et de réguler nos émotions, notamment face aux autres, afin qu'elles soient appropriées et - d'un point de vue évolutionnaire - afin de maximiser nos chances de survie.

Ce n'est donc pas étonnant de constater que la plupart des **maladies psychiatriques** sont la conséquence - du moins en partie - d'une dysfonction de ce système hautement complexe. Dans bien des cas en effet, la régulation des émotions s'en retrouve négativement impactée. De plus, certaines structures limbiques étant particulièrement vulnérables à l'ischémie et aux toxines, celles-ci sont préférentiellement atteintes dans les **maladies neurodégénératives**, ce qui explique la grande prévalence des troubles mnésiques et comportementaux chez les patients qui en sont atteints.

1.2 Configuration du système limbique

Les différentes structures qui composent le système limbique sont décrites dans un contexte neuroanatomique et fonctionnel. Elles sont classées selon qu'elles soient situées en surface (e.g. structures corticales) ou en profondeur (e.g. structures sous-corticales) (Tableau 1). A noter qu'un gyrus peut contenir à lui-même plusieurs aires corticales distinctes. Ainsi, le gyrus cingulaire peut être subdivisé en cortex cingulaire et cortex rétrosplénial. Le gyrus parahippocampique est également subdivisé en plusieurs aires corticales.

Structures anatomiques limbiques	
Corticales: <i>Cortex orbitofrontal</i> <i>Gyrus cingulaire</i> <i>Gyrus parahippocampique</i> <i>Cortex olfactif</i> <i>Formation hippocampique (FH)</i>	Tracts: <i>Fornix</i> <i>Mamilothalamique</i> <i>Cingulum</i> <i>Commissure ant.</i> <i>Strie terminale</i> <i>Strie médullaire</i> <i>Stries olfactives</i> <i>Voie amygdalofuge</i> <i>Faisceau unciné</i> <i>Faisceau ventral du télencéphale</i>
Sous-corticales: <i>Noyaux septaux</i> <i>Habenula</i> <i>Tubercule olfactif</i> <i>Noyau accumbens (APP 8)</i> <i>Amygdale (APP 10)</i> <i>Hypothalamus (APP 10)</i>	

Tableau 1 : Structures neuroanatomiques constituant le système limbique. Noter que la liste varie quelque peu selon les sources puisqu'il n'existe pas de convention formelle délimitant le territoire de ce vaste système. Ceci serait en partie dû à la nature très hétérogène des rôles endossés par chacune de ces composantes. Par exemple, les structures olfactives n'y figurent pas systématiquement.

1.3 Structures corticales

1.3.1 Cytoarchitecture

Les aires corticales appartenant au système limbique sont situées dans les parties médiales et inférieures du télencéphale et forment le **lobe limbique**, dans une position d'interface entre diencéphale en dessous et le reste du télencéphale par-dessus (Figure 2). Cette disposition reflète l'une des caractéristiques fonctionnelles du système limbique qui est de mettre en relation les zones primitives du système nerveux (essentiellement dans le tronc cérébral) à celles qui sont les plus évoluées (le néocortex).

Ceci se reflète dans l'organisation histologique des aires corticales limbiques, de complexité graduelle (Tableau 2). En effet, l'**allocortex** caractéristique de l'hippocampe correspond à un niveau d'organisation plus simple que le néocortex, étant uniquement constitué de trois couches distinctes (au lieu de six).

Degré de complexité corticale		
→	→	→
3 couches	3 - 6 couches	6 couches
ALLOCORTEX	MESOCORTEX	NEOCORTEX
- Paléocortex (Cortex olfactif) - Archicortex (Hippocampe)	(Gyrus cingulaire) (Gyrus parahippocampique)	Cortex orbitofrontal
	Zone Paralimbique	

Tableau 2 : Résumé des différents types de cortex limbique en fonction de leur degré de complexité et des zones corticales concernées.

Le cortex limbique fait sa transition entre les zones d'origines plus primitives de l'hippocampe et les zones d'origines plus évoluées dans la **zone paralimbique** : la complexité structurelle y est variable elle aussi, mais se rapproche beaucoup plus d'un arrangement évolué, allant de régions similaires à l'allocortex (3 couches)

A

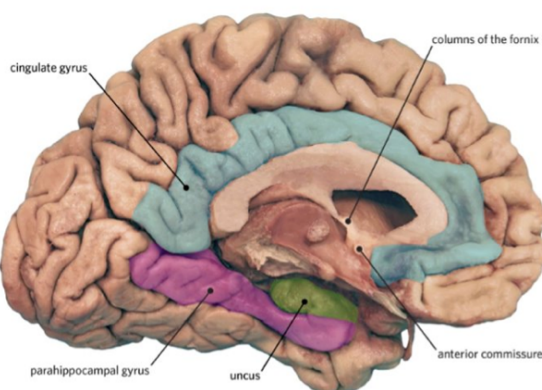


Fig. 2 : Lobe limbique – Coupe anatomique (sagittale) avec tronc réséqué :

Le gyrus cingulaire et le gyrus parahippocampique constituent la zone paralimbique (faite de mésocortex). Le cortex olfactif (en vert, recouvrant une partie de l'uncus) est constitué d'allocortex. Ces trois structures forment ensemble une bande de cortex continue et recourbée (le « grand » lobe limbique) délimitant la frontière entre le cortex moderne et le cerveau ancestral.

à des régions qui sont essentiellement du néocortex, c'est-à-dire constituée de 6 couches. Qu'il soit proche de l'une ou de l'autre, le cortex de la zone paralimbique est appelée **mésocortex**.

1.3.2 Cortex orbitofrontal (OF)

Cette aire corticale est une collection de plusieurs gyri situés sur la face inférieure du lobe frontal. Ensemble, ils forment un sillon à la forme caractéristique de la lettre H ou K (Figure 3-A). Bien que considérée comme une structure limbique, elle est également associée au cortex préfrontal.

Le cortex OF a notamment pour rôle de distinguer entre les stimuli plaisants et désagréables : on considère donc que ce cortex régule la sensation subjective du plaisir. Ce processus nécessite l'analyse d'informations provenant des différentes aires sensorielles : l'intégration est donc de nature multimodale.

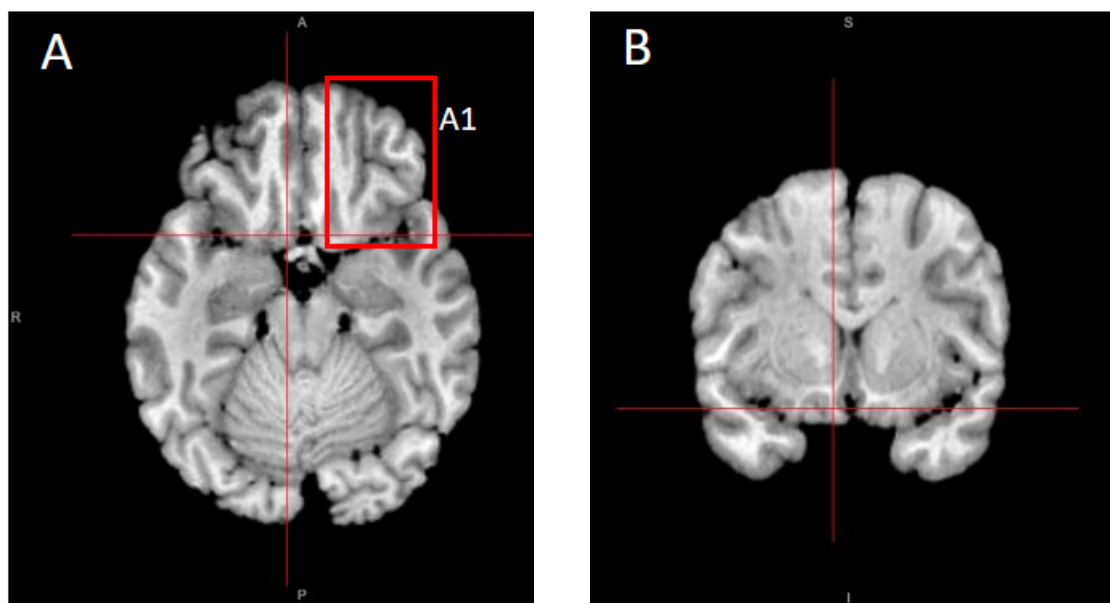


Fig. 3 : Situation du cortex orbitofrontal

A : IRM coupe horizontale : l'encadré A1 délimite approximativement l'étendue du territoire du cortex orbitofrontal. Plusieurs gyri constituent ce cortex, et les sillons correspondants forment souvent l'image de la lettre "H" (un peu déformée sur cette image).

B : IRM coupe coronale : la mire rouge pointe sur le gyrus droit, un composant du cortex fronto-médial qui est voisin du cortex orbitofrontal avec lequel il collabore étroitement.

Il joue aussi un rôle crucial dans la prise de décisions dans des contextes complexes. Notons que les lésions de cette région peuvent entraîner entre autres une altération dans la capacité à inhiber certaines réponses comportementales, rendant les comportements mal adaptés notamment aux contextes sociaux (« désinhibition »).

1.3.3 Gyrus cingulaire

Il s'agit d'une des plus grandes structures limbiques : elle est facilement reconnaissable sur les coupes sagittales puisqu'elle épouse le bord externe du corps calleux (Figure 4 et 5) et se subdivise en plusieurs parties (antérieure, moyenne et postérieure, voir Figure 4).

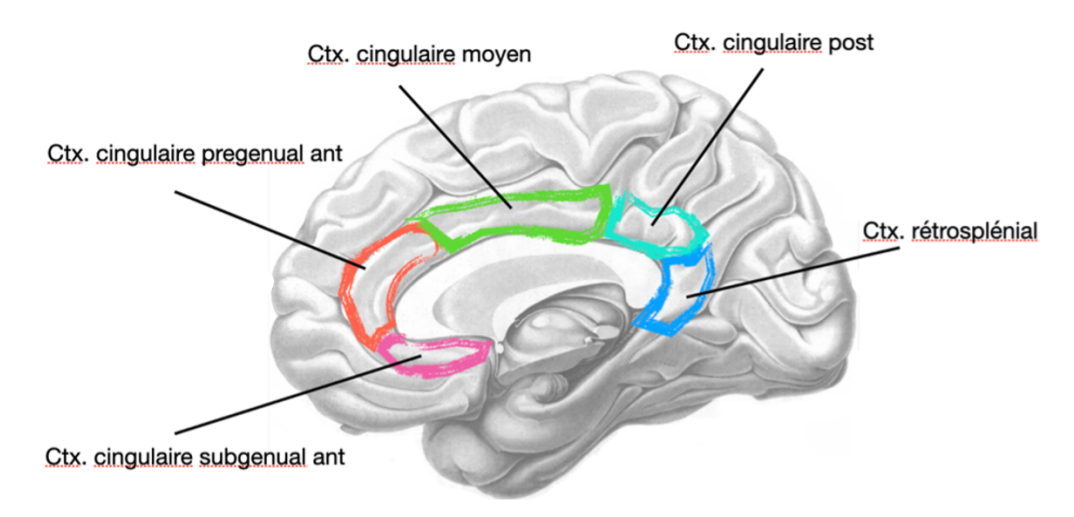


Fig. 4 : Subdivisions du gyrus cingulaire. La partie antérieure du gyrus cingulaire est subdivisée en la partie pré-génualle en regard du genou du corps calleux et la partie sub-génualle dessous. La partie postérieure est subdivisée en cortex cingulaire postérieur et cortex rétrospénial.

- La partie antérieure du gyrus cingulaire est importante pour la régulation émotionnelle et présente des connexions avec l'amygdale et le cortex orbitofrontal.
- La partie moyenne du gyrus cingulaire comporte une aire motrice (qui est d'ailleurs juxtaposée au cortex prémoteur).
- La partie postérieure, quant à elle, reçoit de l'information visuelle du lobe occipital et joue un rôle important dans l'orientation spatiale.

Finalement, la partie dite **“rétrospéniale”** envoie un nombre important d'informations au gyrus parahippocampique voisin pour le renseigner sur la position dans l'espace lors de la formation de souvenirs traitant des événements de la vie (appelé mémoire épisodique).

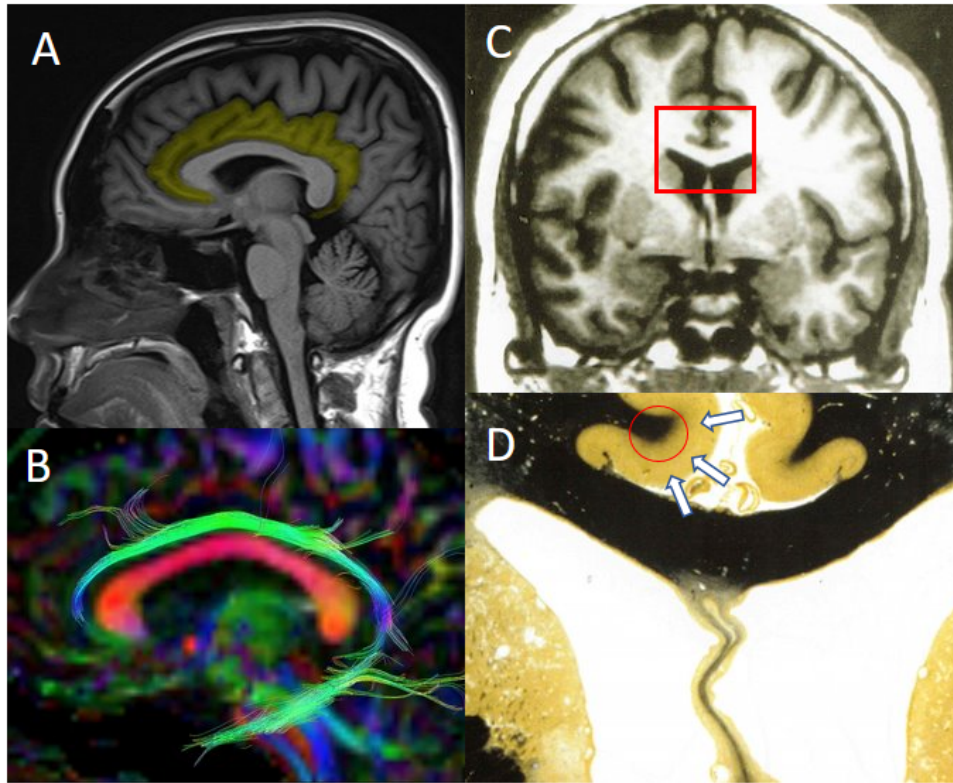


Fig. 5 : Gyrus cingulaire et cingulum.

A : IRM en vue sagittale. Le gyrus cingulaire est surligné en jaune.

B : DTI (Diffusion Tensor Imaging) en vue sagittale. Cette technique d'imagerie met en évidence la diffusion de l'eau à travers les fibres axonales : cela permet de mettre en évidence les grands tractus neuronaux par un code couleur. L'image se focalise sur le **cingulum** (bande verte hautement résolue). Ce tractus envoie une grande quantité d'information depuis le gyrus cingulaire vers le gyrus parahippocampique, d'où la grande boucle à l'arrière du corps calleux. Noter le corps calleux formant un signal rouge étendu et franc.

C : IRM en vue coronale. L'encadré rouge contient le gyrus cingulaire et le corps calleux, et représente la localisation de l'image D.

D : Coupe coronale anatomique avec coloration (la substance blanche est colorée en noir). Les flèches indiquent le cortex du gyrus cingulaire. Le cercle rouge entoure le cingulum.

1.3.4 Gyrus parahippocampique

Situé sur le bord médial du lobe temporal, ce gyrus est en continuité avec la partie postérieure du gyrus cingulaire. Ces deux gyrus forment ensemble un arc cortical particulièrement long, qui constitue la zone « paralimbique », contenant le mésocortex (Figure 2).

Comme son nom l'indique, ce gyrus est situé en regard de l'hippocampe : nous verrons plus tard comment ces deux structures interagissent. Essentiellement, il joue le rôle d'un relais où toutes les formes d'informations utiles pour former un souvenir (produites par les différentes aires sensorielles) sont recueillies et transférées vers l'appareil qui va permettre de les assembler : la formation hippocampique. Tout comme le gyrus cingulaire, il est subdivisé en régions fonctionnellement différentes (Figure 6). On distingue entre autres :

- Le **cortex entorhinal**, qui récolte et transfère toutes les informations sensorielles vers l'hippocampe.
- Le **cortex périrhinal**, particulièrement impliqué dans la discrimination entre objets familiers et non-familiers, et dans l'attribution de valeur et de sens aux objets.
- Le **cortex pyriforme et périamygdalien**, en surface de l'uncus, qui constitue le cortex primaire olfactif.
- Le **cortex parahippocampique**, en arrière, qui jouerait un rôle clef dans la reconnaissance des lieux.

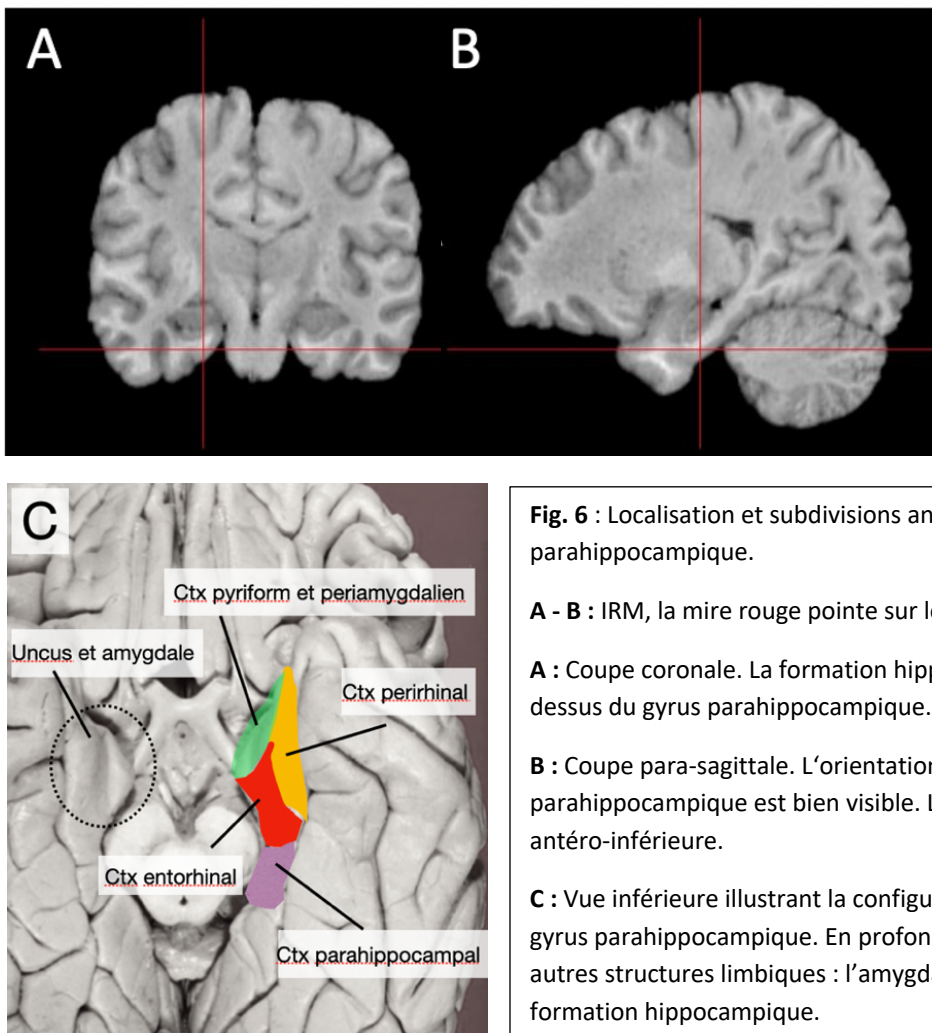


Fig. 6 : Localisation et subdivisions anatomique du gyrus parahippocampique.

A - B : IRM, la mire rouge pointe sur le cortex entorhinal.

A : Coupe coronale. La formation hippocampique est visible juste au-dessus du gyrus parahippocampique.

B : Coupe para-sagittale. L'orientation inclinée du gyrus parahippocampique est bien visible. La mire pointe sur l'extrémité antéro-inférieure.

C : Vue inférieure illustrant la configuration des aires corticales du gyrus parahippocampique. En profondeur du gyrus, on retrouve 2 autres structures limbiques : l'amygdale (vers le bout antérieur) et la formation hippocampique.

1.3.5 La formation hippocampique

La formation hippocampique (FH) est située en profondeur du gyrus parahippocampique, dans le plancher de la corne temporale du ventricule latéral, et est divisée en 3 structures : l'hippocampe « propre », le gyrus dentelé et le subiculum. Nous aborderons la FH plus en détail plus loin (chapitre 2.3.7).

1.3.6 Les cortex olfactifs

Comme détaillé plus bas (Chapitre 2 : Systèmes fonctionnels limbiques), le système olfactif est souvent rattaché au système limbique pour des raisons à la fois anatomiques et fonctionnelles, et sans doute surtout de par l'influence reconnue des odeurs sur les émotions. Le **cortex olfactif primaire**, qui permet l'appréciation consciente des odeurs est formé de plusieurs régions qui reçoivent toutes des contributions directes des cellules touffues et mitrales du bulbe olfactif :

- Le **cortex pyriforme**, structure principalement associée à la détection des odeurs. Il est situé sur l'uncus du lobe temporal (Figure 6).
- Le **cortex périamygdalien**, situé postérieurement au cortex pyriforme (Figure 6) : il assiste ce dernier dans l'évaluation consciente des odeurs, mais crée également un rétrocontrôle au bulbe olfactif pour raffiner le processus de détection.

Ces régions corticales ont une architecture moins évoluée que le néocortex, avec une distribution en 3 couches, et sont désignés sous l'appellation de **paléocortex** (vs archicortex pour l'hippocampe).

1.4 Structures limbiques sous-corticales

Le système limbique s'appuie sur plusieurs noyaux enfouis dans le télencéphale et une partie du diencephale.

Certains d'entre eux sont présentés dans d'autres APPs et ne seront pas abordés en détails ici :

- Le noyau accumbens dans les APP 7 et 8. Il est impliqué dans le système de la récompense et dans l'addiction. Il est également une des composantes de la boucle limbique des ganglions de la base.
- L'amygdale et l'hypothalamus seront abordés, dans l'APP 10. Ils sont impliqués dans les réponses émotionnelle, viscérale et motrice à l'environnement.

En plus de ces structures, les autres centres sous-corticaux principaux qui participent au système limbique sont :

1.4.1 L'habenula

Située dans l'épithalamus (Figure 7), l'essentiel de l'information qui lui est fournie provient d'une subdivision de l'hypothalamus (l'hypothalamus latéral) et des noyaux septaux par le biais de la **strie médullaire**, un tractus qui forme, dans chaque hémisphère, une proéminence visible sur la paroi latérale du thalamus, au sein du 3ème ventricule. Peu de choses sont connues avec certitude en termes de fonctions : la liste suivante offre les principales hypothèses et n'est donnée qu'à titre illustratif.

- L'habenula et les afférences qu'il reçoit par la strie médullaire semblent jouer un rôle dans le système de la récompense. Cette structure a en outre été impliquée dans l'établissement d'addictions.
- Elle serait impliquée dans la régulation de l'homéostasie du sommeil.
- Elle semble être un régulateur des systèmes monoaminergiques, notamment celui de la sérotonine.

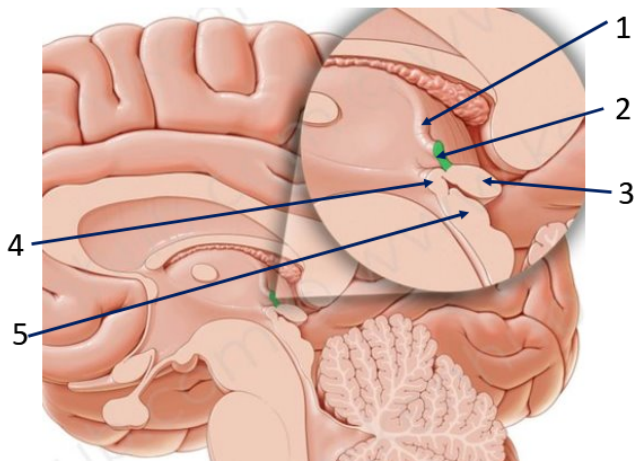


Fig. 7 : Epithalamus et structures associées. Diagramme d'une coupe sagittale avec agrandissement sur l'épithalamus, région qui délimite le bord postérieur du 3ème ventricule.

- 1) Strie médullaire
- 2) Habenula (vert)
- 3) Glande pinéale.

Deux structures mésencéphaliques sont également illustrées :

- 4) Commissure postérieure
- 5) Collicule supérieur

1.4.2 Les noyaux septaux et les autres noyaux cholinergiques

Les **noyaux septaux** sont situés au sein de la cloison séparant les deux ventricules latéraux (Fig. 8). Ces noyaux sont composés d'un grand nombre de neurones cholinergiques capables d'influencer un champ très vaste du télencéphale. D'autres noyaux cholinergiques (dont les **noyaux basaux de Meynert**) remplissent la même fonction et sont logés à proximité du septum : pour autant ceux-ci ne sont pas systématiquement considérés comme appartenant au système limbique. Une discussion sur ces noyaux sort du cadre des APP : il suffit de retenir que les noyaux septaux communiquent avec la FH et peuvent en influencer la fonction. Une lésion de ces noyaux entraîne des troubles de la mémoire, notamment dans certaines maladies neurodégénératives.

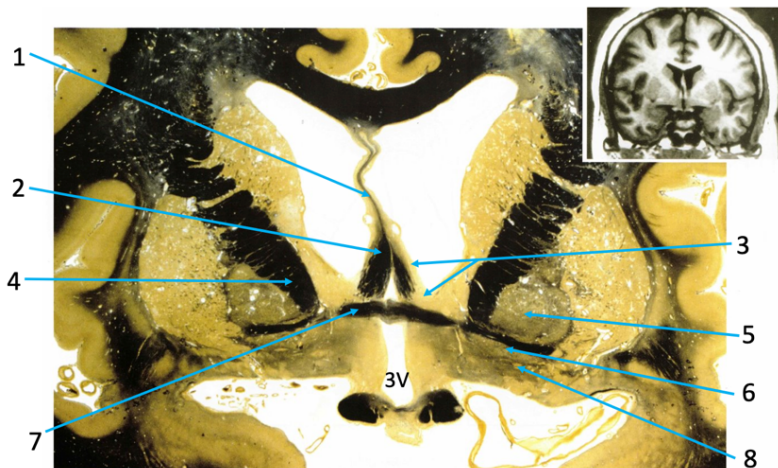


Fig. 8 : Situation neuroanatomique des noyaux septaux. Coupe coronale anatomique avec coloration (clair=matière grise, noir=fibres) mettant en évidence la relation des noyaux septaux avec les structures voisines.

- 1) Septum pellucidum,
 - 2) Colonne du fornix,
 - 3) Noyaux septaux,
 - 4) Capsule interne (bras antérieur),
 - 5) Globus pallidus,
 - 6) Pallidum ventral,
 - 7) Commissure antérieure,
 - 8) Noyau basal de Meynert,
- 3V : 3ème ventricule.

1.5 Voies principales

Le système limbique contient un grand nombre de faisceaux de tailles variables (Tableau 3). Chacun de ces faisceaux est abordé dans les chapitres traitant des structures qu'ils desservent. Il est conseillé de les apprendre au fur et à mesure : cette section est donc à titre indicatif et sera plutôt utile pendant les révisions.

Voie	Depuis	Vers	Circuit
Cingulum	Cx Cingulaire	Gyrus parahippoc.	<i>Mémoire</i>
Commissure ant.	Cx olfactif, Amygdale	bidirectionnel	<i>Olfaction</i>
Faisceau médial du télencéphale	Télencéphale basal, Mésencéphale	bidirectionnel	<i>Récompense</i>
Faisceau unciné	Cortex orbitofrontal, Pôle temporal	bidirectionnel	<i>Emotion</i>
Fornix	Formation hippocampique	Noyaux septaux, Corps mammillaires	<i>Mémoire</i>
Strie olfactive latérale	Bulbe olfactif	Cx Pyriforme, Cx Entorhinal, Cx amygdaloïde	<i>Olfaction</i>
Strie olfactive médiale	Bulbe olfactif	Tubercule olfactif, Noyaux Olf. Ant.	<i>Olfaction</i>
Strie médullaire	Noyaux septaux, Hypothalamus	Habenula	<i>Récompense</i>
Strie terminale	Amygdales	Hypothalamus	<i>Emotion</i>
Tract mammillothalamique	Corps mammillaires	Noy ant du Thalamus	<i>Mémoire</i>
Tractus olfactif	Bulbe olfactif	Stries olfactives	<i>Olfaction</i>
Voie amygdalofuge	Amygdale	Hypothalamus, Télencéphale basal	<i>Emotion</i>

Tableau 3 : Origine et destination des grandes voies limbiques, par ordre alphabétique. Le code couleurs correspond aux différents systèmes fonctionnels. Cx= Cortex

2. Systèmes fonctionnels limbiques

2.1 Introduction

Les structures limbiques sont des centres intégratifs qui produisent des efférences qui, dans bien des cas, servent à nourrir une (ou plusieurs) autre(s) structure(s) limbique(s). Il existe ainsi des circuits bien définis au sein du système, chacun participant à l'accomplissement d'une fonction cérébrale particulière - telle que la consolidation de la mémoire ou la production des émotions. Étudier le système limbique, c'est essentiellement tâcher de comprendre et de mémoriser ces nombreux réseaux, d'une grande complexité, parfois redondants, et dans certains cas mal définis (dû à un manque de connaissances ou de standardisation). Vouloir les étudier dans les différentes sources de la littérature scientifique conduira inévitablement au désespoir, tant toutes ces structures apparaissent liées entre elles d'une manière ou d'une autre : rassurez-vous, il n'y a que les voies les plus importantes qui sont à connaître. Ce sont celles qui sont présentées dans cet APP et le suivant. Le tableau 4 énumère les grands systèmes fonctionnels limbiques. Celui de la récompense a déjà été abordé dans l'APP8. Cet APP va détailler celui de la mémoire. Le système olfactif est abordé dans l'annexe 9 de ce fascicule. Les systèmes hypothalamique et amygdaloïde seront étudiés dans l'APP10.

Rôles des systèmes fonctionnels limbiques	
Système	Fonction
<i>Rhinencéphale</i>	<i>Olfaction</i>
<i>Formation Hippocampique</i>	<i>Mémoire</i>
<i>Amygdaloïde</i>	<i>Emotions</i>
<i>Hypothalamus</i>	<i>Régulation homéostatique</i>
<i>Meso-cortico-limbique</i>	<i>Récompense</i>

Tableau 4 : Principaux systèmes fonctionnels limbiques

2.2 Le circuit de la mémoire ; formation hippocampique

2.2.1 Introduction

L'une des fonctions les plus importantes de notre cerveau est sa capacité à stocker de l'information issue de notre vécu, et de pouvoir les récupérer, que ce soit de façon consciente ou non. Sans cette capacité, l'accès au passé mais aussi les prévisions quant au futur ne seraient pas possible. L'apprentissage est le terme employé pour décrire les procédés aboutissant à l'acquisition et au stockage de nouvelles informations. Pour y parvenir, les neurones impliqués sont conduits à modifier la façon dont ils communiquent entre eux afin de produire ou de modifier un **engramme**, c'est à dire une trace biologique de la mémoire. Nous verrons que c'est au niveau synaptique que s'opère cette plasticité neuronale. Nous traiterons pour commencer des différents types de mémoires, puis nous aborderons les structures et les mécanismes physiologiques à l'œuvre dans ces processus, en partant du plus grand (les substrats anatomiques de la mémoire) vers le plus petit (les substrats moléculaires).

2.2.2 Le cas d'Henry Molaison (patient H.M.)

Henry Gustav Molaison souffrait de crises d'épilepsies qui devenaient de plus en plus intenses au fur et à mesure qu'il grandissait, au point qu'elles devinrent très handicapantes. En 1953, alors qu'il était âgé de 27 ans, il fut opéré dans l'espoir de contrôler la maladie. A ce stade, H.M. travaillait comme technicien pour une petite entreprise d'électricité.

Le 1er septembre 1953, une équipe de chirurgiens pratiqua une résection bilatérale des lobes temporaux médiaux, retirant les deux tiers antérieurs de l'hippocampe ainsi que l'amygdale, l'uncus et la plus grande partie du gyrus parahippocampique et (Figure 9). A l'époque, on ne savait pas encore qu'une chirurgie bilatérale de ce type provoquerait un trouble profond de la mémoire. Suite à l'opération, bien que son épilepsie s'en retrouva bien contrôlée, sa vie fut radicalement changée.

Le premier examen psychologique formel de H. M. fut mené 2 ans après l'opération et de graves problèmes de mémorisation furent observés. Entre autres, H. M. qui s'était engagé dans une conversation avec le psychologue juste avant son évaluation, ne parvint pas à se souvenir de cette expérience quelques minutes plus tard, niant que quiconque lui avait parlé. Il pensait d'ailleurs toujours être en mars 1953 et semblait inconscient du fait qu'il avait subi une opération, ainsi que de l'invalidité qui en avait résulté. Pourtant, son

score sur le Wechsler-Bellevue Intelligence Scale s'élevait à 112, une valeur non significativement différente de son QI préopératoire.

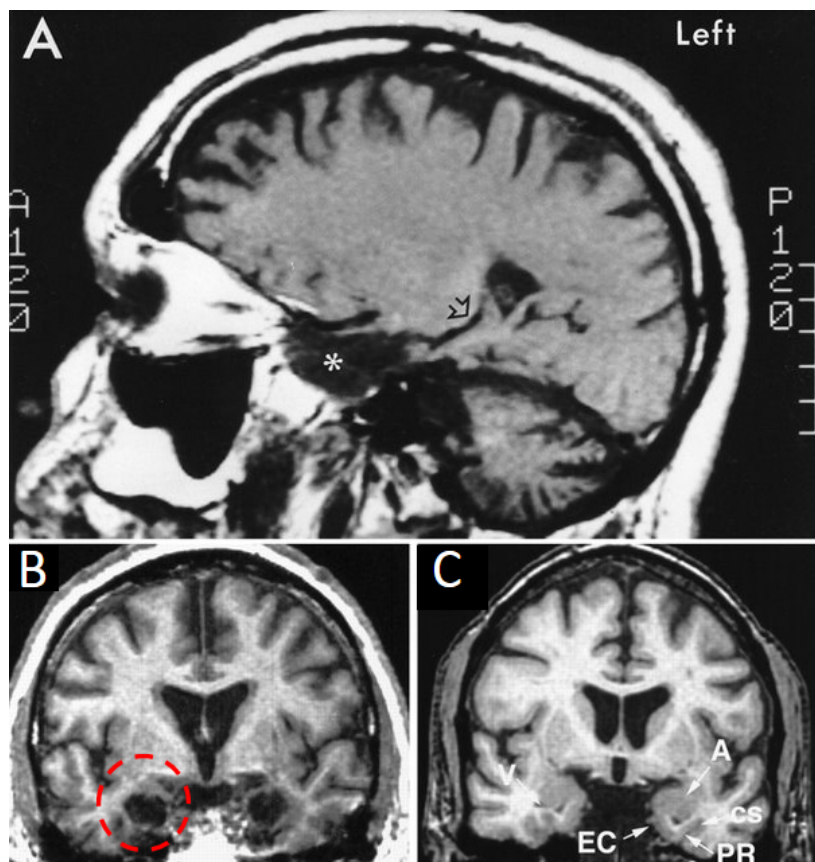


Fig. 9 : *Etendue de la résection temporale du patient H.M.*

A-B) *IRM réalisées plusieurs années après la chirurgie.*

A) *vue sagittale. (*) indique l'endroit où se situerait le gyrus parahippocampique et la FH. L'étendue hypointense confirme leur absence.*

B) *vue coronale. Le cercle rouge met en évidence l'absence des structures susmentionnées.*

C) *vue coronale d'un patient sain, calé au même niveau qu'en B.*

Les divers tests psychologiques entrepris ne révélèrent aucun trouble de la perception, de la pensée abstraite ou du raisonnement. H.M. paraissait alerte, motivé et avait un comportement tout à fait normal. Plus important encore, il obtenait de bons résultats aux divers tests visant à mesurer sa capacité à acquérir de nouvelles compétences, telles que l'écriture avec des lettres inversées (mirror-writing) ou la résolution d'énigmes ; autrement dit, sa capacité à former des souvenirs non-déclaratifs était intacte. En outre, ses souvenirs antérieurs à l'opération pouvaient être remémorés, démontrant que les structures qui avaient été retirées du cerveau de H. M. ne servaient pas de répertoire permanent pour ce type d'information.

Cependant, il obtint de très mauvais résultats sur le Wechsler Memory Scale, un test visant spécifiquement la mémoire déclarative, et, de plus, il ne parvenait pas à se souvenir d'un précédent ensemble de tests une fois qu'il avait tourné son attention vers les tests subséquents de l'examen.

Ces déficits, ainsi que son incapacité flagrante à se remémorer les événements de sa vie quotidienne, pointaient tous vers une perte profonde de mémoire déclarative. H. M. fit l'objet d'études approfondies au cours des décennies suivantes, principalement menées par Brenda Milner et ses collègues de l'Institut et hôpital neurologiques de Montréal. Son trouble de la mémoire resta ininterrompu pour tout le reste de sa vie, et selon Milner, il ne finit par se faire qu'une mince idée de qui elle était en dépit de leur collaboration qui dura près de 50 ans.

Tristement, il en vint peu à peu à réaliser sa situation. "Every day is alone", rapporta H.M., "whatever enjoyment I've had and whatever sorrow I've had...". H.M. décéda en 2008 à l'âge de 82 ans.

Basé sur le cas de HM et de nombreuses autres études dans les années suivantes, les chercheurs définirent plusieurs types de mémoire, et de troubles mnésiques, que nous aborderons dans les sections suivantes.

2.2.3. Les catégories qualitatives de la mémoire

La mémoire peut être divisée en deux catégories qualitatives : la **mémoire explicite** (ou déclarative) et la **mémoire implicite** (ou procédurale).

La mémoire explicite concerne les souvenirs qui peuvent être récupérés de façon consciente et explicités à travers le langage, comme par exemple un numéro de téléphone, les mots d’une chanson, ou les détails des événements. Cette catégorie de mémoire peut être subdivisée en **sémantique** (culture générale, connaissances de faits ; « knowledge ») et **épisodique** (événements de la vie ; « biographique »).

La mémoire implicite n’est en principe pas accessible de façon consciente. Il s’agit des capacités motrices (apprendre des mouvements spécifiques tel que dans la pratique du sport ou d’un instrument), associatives et de résolution de problèmes, mais également des effets du priming et de conditionnement, qui seront définis juste après. Faire ses lacets, rouler à vélo sont des exemples de mémoire implicite.

Contrairement à la mémoire explicite, l’acquisition et le stockage à long terme de la mémoire implicite ne dépendent pas de l’intégrité du lobe temporal, mais plutôt de l’intégrité du cervelet, des ganglions de la base, de l’amygdale et des aires motrices.

Mémoire	
Implicite - priming - conditionnement - habiletés	Explicite - sémantique - épisodique

Tableau 5 : Les différentes types de mémoires.

2.2.4. Les catégories temporelles de la mémoire

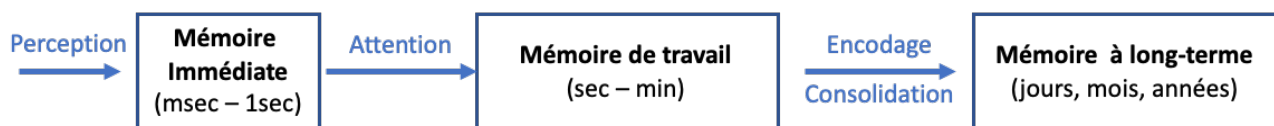
La mémoire peut aussi être décrite selon des critères temporels. Bien que les détails de cette classification soient souvent débattus, trois subdivisions font généralement consensus : la **mémoire immédiate (ou sensorielle)**, la **mémoire de travail** (ou à court-terme), et la **mémoire à long terme**.

La mémoire immédiate, par définition, permet de retenir des informations relatives à notre vécu instantané, pour quelques secondes seulement. Nos yeux, par exemple, nous font parvenir un flux constant d’images résultant des multiples saccades que nous réalisons chaque seconde : ces “clichés” de notre environnement, bien qu’ils parviennent à nourrir notre conscience, sont presque immédiatement oubliés, à moins que quelque chose ne parvienne à attirer notre attention.

La mémoire de travail permet de retenir et manipuler des informations durant quelques dizaines de secondes à quelques minutes pendant lesquelles ces informations sont utilisées pour accomplir une tâche. Il s’agit par exemple de la mémoire utilisée lorsque l’on doit chercher un objet perdu : on se souvient des endroits où l’on a déjà cherché l’objet au fur et à mesure qu’on explore afin de ne pas revenir aux mêmes

endroits, et on oublie cette séquence peu de temps après que l'objet a été retrouvé. Certains neurologues considèrent cette forme de mémoire comme une manifestation de notre capacité attentionnelle, sans cette forme de mémoire il serait très difficile de réaliser presque toutes les petites tâches courantes. Elle est ainsi indispensable pour le bon fonctionnement du langage, du raisonnement et de la résolution de problèmes.

La mémoire à long terme quant à elle permet de retenir des informations sous une forme plus ou moins permanente, pour des heures jusqu'à pour toute la vie. Les informations hautement significatives produites dans un contexte de mémoire immédiate ou de travail peuvent être stockées sur le long terme, notamment par la répétition (consciente ou inconsciente) : le terme consolidation fait référence à cette stabilisation progressive des engrammes qui sont produits lors de l'encodage des souvenirs. Le passage d'une information depuis la mémoire à court terme vers la mémoire à long terme dépend du changement de l'efficacité de la transmission synaptique entre les circuits neuronaux responsables de ces engrammes.



2.2.5 Phénomènes liés à la mémoire

Le priming

Dire d'un individu qu'il est « suggestible » signifie qu'il est facile de guider ses pensées et ses réactions en exerçant sur lui des actions spécifiques. En neuroscience, le processus appelé "priming" (amorçage en français), désigne le fait que nos expériences récentes, qu'elles aient été conscientes ou pas, ont une influence sur nos prises de décisions. Sans le vouloir, et sans même le savoir, les traces que les souvenirs laissent dans la mémoire implicite sont encore "activables" et vont avoir tendance à influencer nos prises de décisions et nos pensées. En « amorçant » certains engrammes, les sujets ont beaucoup plus tendance à s'y fier – qu'ils en soient conscient ou pas - pour construire leurs pensées. Cette forme de manipulation est activement employée dans la publicité et la propagande. La suggestibilité est un phénomène omniprésent et qui n'implique pas forcément l'actions d'individus comme source d'amorçage : le simple fait de passer la matinée dans un jardin botanique influencera les mots choisis dans l'après-midi. Demander à tel individu de nommer autant de mots commençant avec la lettre "e" le conduira sans doute à choisir "étang", "érable", "edelweiss" s'il en avait aperçu pendant sa promenade, plutôt que "escalier" ou "écharpe".

Pour un exemple très parlant de priming, visionnez la vidéo suivante :

<https://www.youtube.com/watch?v=43Mw-f6vIbo>

Le conditionnement

Le conditionnement est un des types de mémoire implicite qui a été le plus étudié. Il peut être défini comme un apprentissage associatif conduisant à ce qu'un stimulus induise une réponse qu'il n'induirait pas naturellement. Il existe deux types de conditionnement : le conditionnement classique (ou pavlovien) et le conditionnement opérant.

Le **conditionnement classique/pavlovien** a été étudié par le psychologue russe Ivan Pavlov sur des chiens. Pour étudier la mémoire, Pavlov prit pour habitude de sonner une clochette pour annoncer à son chien que son repas était prêt. Il fit un jour la découverte que faire retentir la même clochette en l'absence de nourriture conduisait malgré tout à la salivation de l'animal. Il en déduisit que la réponse naturelle de son chien (saliver), habituellement évoquée par un stimulus naturel (la nourriture, stimulus « inconditionné ») avait été "apprise" de telle sorte qu'elle devenait évocable par un stimulus (le son de la cloche, stimulus « conditionné »), et ce sans doute par le fait que ces deux stimulus aient coïncidé dans le temps de façon répétée. Le Tableau 6 présente le jargon employé lors du conditionnement classique/pavlovien. Le conditionnement pavlovien illustre le fait qu'il existe un mécanisme au sein du système nerveux central qui permet d'associer différents stimuli à une réponse viscérale : un de ces stimuli (le stimulus conditionné) n'induit pas naturellement la réponse, alors que l'autre y parvient (le stimulus inconditionné) ; cependant, le simple fait de les présenter en même temps de façon répétée permet au stimulus conditionné d'hériter la faculté d'induire une réponse à lui tout seul. Ce phénomène est maintenant compris au niveau cellulaire et sera détaillé plus tard.

Tableau 6 : Composantes d'un conditionnement pavlovien.

Lors de ce conditionnement, on cherche à associer un stimulus conditionné à une réponse inconditionnée (encadrés en rouge). Après conditionnement, la réponse devient conditionnée. Cet apprentissage permet d'associer un comportement involontaire à un stimulus.

Conditionnement Pavlovien		
Stimulus:	Conditionné: sonette	Inconditionné: présenter nourriture
Réponse:	Conditionné: salivation	Inconditionné: salivation

Le **conditionnement opérant** quant à lui réalise l'association entre une action volontaire et une conséquence. Si une boulette de nourriture est délivrée à un animal lorsqu'il appuie sur un levier, il apprendra rapidement à appuyer sur celui-ci car l'animal associe son action à une récompense. Une telle réaction peut également être découragée plutôt qu'encouragée, par l'application d'une punition – un choc électrique par exemple. Il existe deux autres cas de figure qui sont résumés sur le Tableau 7.

Conditionnement opérant		
	Récompense	Punition
Donner	Renforcement positif	Punition positive
Retirer	Punition négative	Renforcement négatif

Tableau 7 : Composantes d'un conditionnement opérant. Lors de ce conditionnement, on cherche à associer une conséquence à un comportement. On peut donner (renforcement positif) ou retirer (punition négative) une récompense afin d'encourager ou de décourager, respectivement, un comportement. On peut faire de même avec une punition: dans ce cas, donner (punition positive) ou retirer (renforcement négatif) une punition permet de décourager ou d'encourager, respectivement, un comportement. Encadrés en rouge sont les procédés qui visent à encourager un comportement volontaire.

L'association

Normalement, la capacité de rétention d'une série d'information dépourvue de sens est étonnamment limitée : devoir se souvenir d'une série de chiffre devient très vite compliqué au fur et à mesure que la longueur de la série augmente. Dans le meilleur des cas, jusqu'à neuf objets ou chiffres arbitraires peuvent être retenus si la liste n'est présentée qu'une seule fois à un individu. Cette analyse est quelque peu trompeuse cependant. En effet, si l'on fait l'effort d'attribuer un sens aux objets d'une liste, que ce soit en les associant à des souvenirs ou à des dates importantes, notre limite de rétention s'étend bien au-delà, et avec de la pratique, elle peut devenir virtuellement infinie. La liste suivante : 1-7-9-0-1-4-4-1-9-8-9-2-4-0 devient extrêmement aisée de mémoriser en la décortiquant de la sorte :

1790 : un an après l'année de la prise de la Bastille

144 : le numéro d'urgence

1989 : année de la chute du mur de Berlin

240 : B est la deuxième lettre de l'alphabet. B400 avec un zéro en moins.

A titre illustratif, le record actuel de rétention des décimales du chiffre pi s'élève à 67'000.

Le sens que possède l'information aux yeux de l'individu, et l'aisance avec laquelle il pourra l'associer à des informations stockées au préalable ont donc une très grande influence sur la capacité de rétention. Par exemple, un joueur d'échecs expérimenté saura mémoriser la position de biens plus de pièces dispersées sur un échiquier brièvement examiné qu'un joueur novice. Un expert saura non seulement créer des associations avec plus d'aisance mais son degré élevé de motivation pour le domaine le prédisposera également à bien réussir.

2.2.6 L'oubli et les amnésies

La capacité du cerveau à oublier des informations non pertinentes est toute aussi importante que celle servant à stocker les informations sur le long terme. Ainsi, les individus qui ont une faculté diminuée à oublier l'information sont avantagées dans l'apprentissage de longues listes, mais elles peinent beaucoup à maintenir un niveau élevé d'attention (par exemple lors de l'écoute d'un discours) car elles sont incapables de trier l'information utile de l'inutile. L'oubli est ainsi une fonction essentielle au fonctionnement d'un individu. Il peut cependant aussi être pathologique. Dans ce cas-là, il prend le nom d'amnésie, qui se décline en deux catégories : amnésie antérograde et rétrograde.

L'**amnésie rétrograde** se manifeste par une perte d'informations stockées au préalable du processus pathologique. Ce phénomène se manifeste surtout lors des traumatismes crâniens, mais aussi tardivement dans certaines maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer. Les structures cérébrales concernées sont différentes et plutôt plus diffuses que celles atteintes dans les cas d'amnésie antérograde.

Des expériences sur des souris suggèrent que l'excision de parties de cortex induit une amnésie rétrograde, mais la gravité de celle-ci n'est pas influencée par la localisation de l'intervention. La gravité de l'oubli est par contre déterminée par la quantité de cortex enlevé. Plus la surface est grande, plus l'amnésie est profonde. Ce principe est appelé **mass action principle** : les mémoires déclaratives seraient donc stockées sur le long terme de façon distribuée, à travers la totalité du cortex cérébral.

L'**amnésie antérograde** est caractérisée par une incapacité à retenir des nouvelles informations rencontrées après la survenue du processus pathologique. Elle se manifeste lorsque les structures diencephaliques et temporales sont lésées, en particulier celles constituant un circuit neuronal très important : le **circuit de**

Papez, qui est décrit en détail plus loin. En outre, l'hippocampe fait partie de ce circuit, ce qui explique la survenue d'amnésie antérograde lorsque cette structure est atteinte, que ce soit par une blessure ou une intervention chirurgicale (voir cas du patient H.M.), dans le contexte d'une atrophie neurodégénérative (voir Démence et Maladie d'Alzheimer) ou bien en cas d'AVC.

2.3.7 La formation hippocampique (FH)

Comme déjà décrit plus haut, la formation hippocampique (FH) contient 3 subdivisions :

- Le **gyrus dentelé** (ou denté)
- L'hippocampe lui-même, ou « hippocampe propre » (aussi appelé **Corne d'Amon**)
- Le **subiculum**

Ces trois composantes sont organisées en bandes parallèles apposées les unes à côté des autres formant ensemble un cylindre de substance grise enfouie dans le lobe temporal et orienté dans un axe antéro-postérieur ; elles sont illustrées sur la figure 10.

La FH épouse le plancher des cornes inférieures des ventricules latéraux tout en accoudant le gyrus parahippocampique dans sa longueur (Figure 10). Son extrémité rostrale est en regard de l'amygdale, une structure avec laquelle la FH interagit substantiellement, tandis que son extrémité caudale laisse place au tractus transportant ses principales efférences : le fornix.

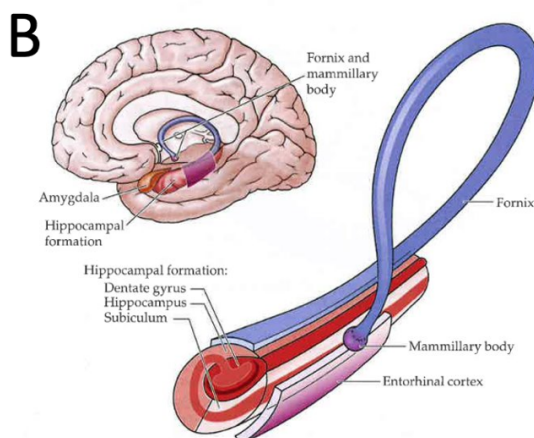
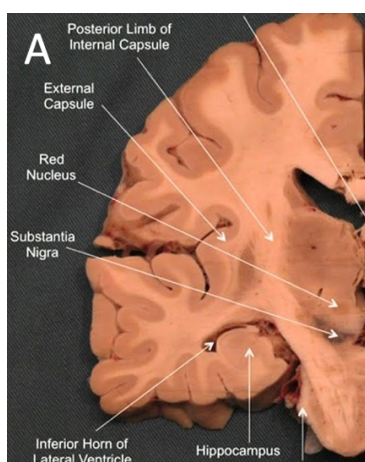


Fig. 10 : Situation anatomique de la formation hippocampique.

A : Coupe anatomique (coronale) : les formations hippocampiques longent les cornes inférieures des ventricules latéraux et la citerne ambiante : ces deux compartiments liquidiens ne sont séparés que d'une fine membrane de pie mère.

B : Schéma illustrant l'apparence de gâteau roulé de la formation hippocampique. Ses afférences proviennent principalement du gyrus parahippocampique (notamment le cortex entorhinal). Son efférence principale est le fornix.

C : Dissection, vue latérale (antérieur vers la droite). Une partie des lobes temporal, pariétal et frontal a été retiré pour mettre en évidence le relief interne de la corne inférieure du ventricule latéral droit. La FH (2) y est bien visible dans le lobe temporal (1), de même que la fimbria (3) qui se détache pour former le fornix.



Pendant le développement, la FH subit un repliement dirigé vers le lobe temporal qui est à l'origine de la disposition particulière de ses composantes. Le gyrus dentelé se situe à la pointe d'une évagination longeant le lobe temporal primitif qui va s'enrouler sur elle-même (Figure 11,12). Une étape cruciale dans cette complexification est l'apposition du gyrus dentelé et du subiculum : une fois rencontrés, les surfaces piales (pie mère) de ces deux éléments fusionnent : s'ensuit alors l'établissement d'afférences hippocampiques particulières - les **fibres perforantes** - qui vont ainsi traverser cette interface.

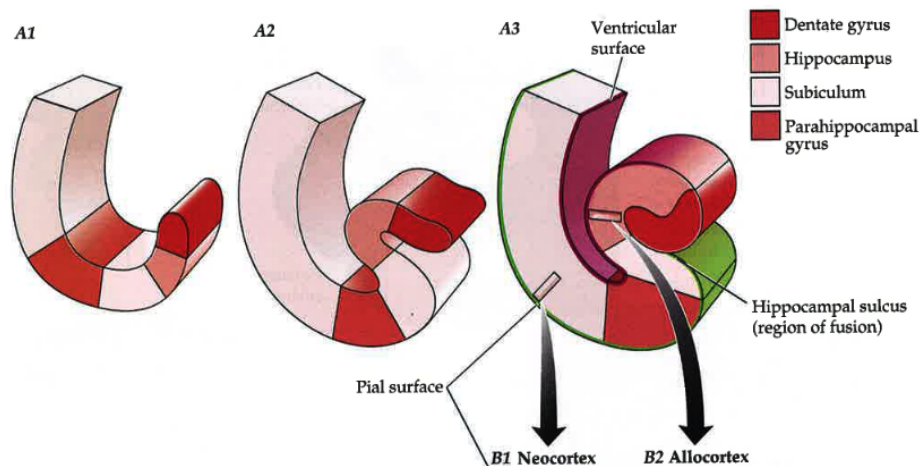


Fig. 11 : Allure de la formation hippocampique au cours du développement. Noter en **A3** que lors du repli du gyrus dentelé sur le subiculum, les pies mères de ces deux structures se retrouvent partiellement accolées : cela constitue une interface de fusion par où passeront les fibres perforantes : un groupe d'axones de neurones du subiculum qui projettent directement sur les neurones du gyrus dentelé (contournant donc l'hippocampe propre, aussi appelée Corne d'Ammon).

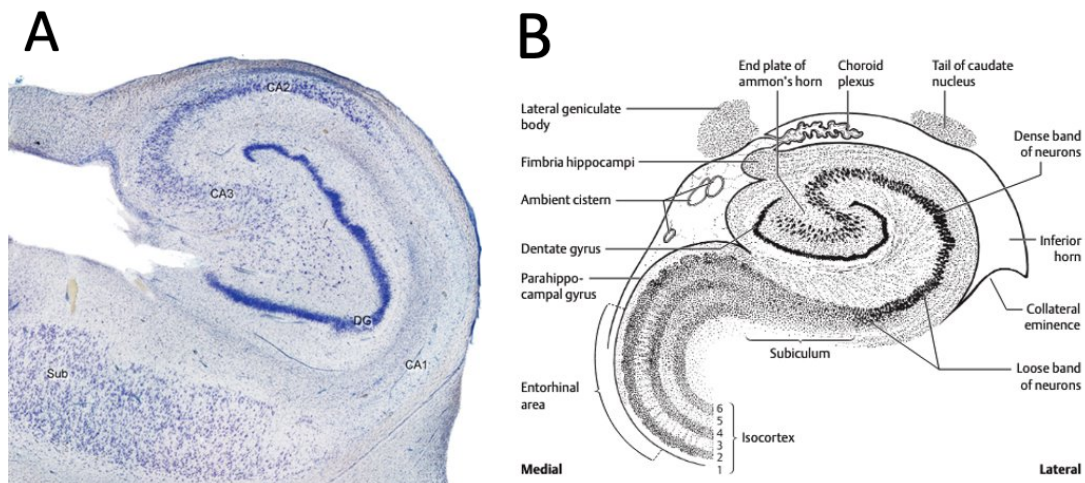


Fig. 12 : Détails de la formation hippocampique.

A) Coupe histologique (coloration Nissl) de la formation hippocampique (humain). DG : Gyrus dentelé, Sub : Subiculum, CA 1-3 : Corne d'Amon, région 1 à 3.

B) Diagramme de la FH. Noter la transition de néocortex (6 couches, aussi appelé isocortex) à allocortex (3 couches) lors du passage dans le subiculum.

Comme expliqué plus tôt, la morphologie de la FH, ainsi que celle d'autres régions limbiques, diffère du reste du néocortex : tandis que cette dernière est faite de 6 couches, la FH est, elle, constituée de seulement 3 couches, et l'on parle alors d'allocortex. On distingue notamment l'allocortex de la FH (plus précisément appelé **archicortex**) de l'allocortex du cortex olfactif primaire (appelé paléocortex). Se référer au Tableau 2 pour un rappel des différents types de cortex.

C'est la couche pyramidale de l'archicortex qui contient les neurones formant les principales projections de la FH. Des interneurons occupent les deux autres couches. Tandis que les efférences pyramidales de la corne d'Amon et du subiculum projettent en dehors de la FH, celles du gyrus dentelé projettent uniquement au sein de la FH. Le circuit hippocampique est détaillé un peu plus loin.

Comme décrites plus haut, les fonctions de la FH dans l'**encodage** et la **consolidation** de la mémoire explicite pour un stockage à long terme ont été mises en évidence par des études pionnières chez des patients ayant subi des lésions du lobe temporal médial (voir le cas H.M.).

De plus, il a été démontré via des études électrophysiologiques chez l'animal ainsi que des études d'IRM fonctionnelles chez l'homme que l'aspect postérieur de la FH est particulièrement important pour la mémoire spatiale. Une découverte intéressante illustre ce dernier point ; les chauffeurs de taxis londoniens - qui doivent naviguer dans le réseau routier particulièrement complexe de Londres - ont une FH postérieure significativement plus volumineuse que celle de chauffeurs de taxi contrôles (en l'occurrence, ceux conduisant dans une ville au réseau routier quadrillé, où il est donc plus simple de s'orienter, comme c'est le cas à New York).

La partie antérieure de la FH est plus mystérieuse : elle serait impliquée dans le stress et les émotions. En outre, la FH des patients souffrant de schizophrénie est réduite en taille, suggérant un lien avec certaines maladies psychiatriques.

Certains groupes de neurones au sein de l'hippocampe sont plus vulnérables à l'ischémie que d'autres régions du cerveau, du fait de besoins métaboliques spécialement élevés : l'hippocampe est donc l'une des premières structures cérébrales à être lésée en cas de dysfonction circulatoire. Finalement, notons que le gyrus dentelé, au même titre que la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux, est un site de neurogenèse du cerveau mature.

2.3.8 Circuit Intrinsèque de la formation hippocampique : le Circuit trisynaptique

La FH reçoit une multitude de signaux sensoriels et cognitifs complexes à partir du cortex entorhinal, afin de les encoder. En réalité, la fonction de la FH est si dépendante de celle du cortex entorhinal qu'ils sont considérés comme étant fonctionnellement inséparables.

Le processus d'encodage au sein de la FH fait appel à un circuit en série particulièrement proéminent : en traversant ce circuit, l'information suit ainsi une série d'étapes (Figure 13). Ce circuit hippocampique « classique » a été particulièrement bien décrit ; il est ainsi constitué :

- Les efférences du cortex entorhinal projettent vers les **cellules granulaires** du gyrus dentelé en passant à travers le subiculum : pour cette raison, on emploie le terme de **fibres perforantes** pour désigner ces efférences du cortex entorhinal vers la FH.
- Ces cellules granulaires vont ensuite projeter leurs **fibres moussues** sur les neurones de la **région CA3** de la corne d'Ammon (CA=Cornus Amonis).

- Les neurones de CA3 projettent à leur tour vers ceux de la **région CA1** : leurs fibres sont cette fois appelées **collatérales de Schaffer**.

Pour résumer : Cortex Entorhinal -> fibres perforantes -> Cellules granulaires (Gyrus dentelé) -> fibres moussues -> CA3 -> collatérales de Schaffer -> CA1 (3 synapses=réseau trisynaptique)

Les efférences de CA1, peuvent ensuite :

- Rejoindre le fornix directement,
- Rejoindre le fornix indirectement (après synapse dans le subiculum),
- Retourner de l'information dans le cortex entorhinal.

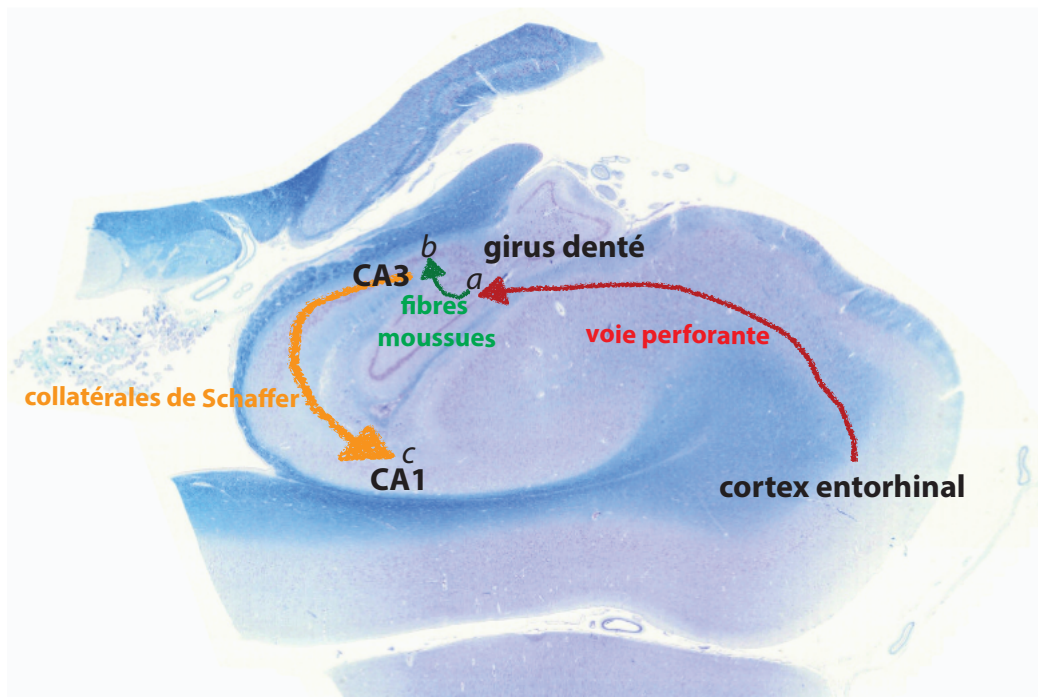


Fig. 13 : Circuits neuronaux de la formation hippocampique . Les lettres a, b et c indiquent les sites du réseau trisynaptique : voie perforante sur les cellules granulaires du gyrus denté (a), fibres moussues des cellules granulaires sur les cellules pyramidales de CA3 (b), collatérales de schaffer de ces cellules pyramidales de CA1 (c). C'est au niveau de ces synapses que peuvent avoir lieu des modifications de transmissions pendant l'encodage : ces changements impliquent des récepteurs ionotropiques glutamatergiques et peuvent perdurer très longtemps après leur induction, ce pourquoi on appelle ce phénomène Potentialisation à Long Terme (LTP) - qui sera discuté en détail dans la Partie 3.

Toutes les fibres destinées à rejoindre le fornix s'assemblent d'abord en une bande de substance blanche en surface de la FH appelée **alvéus** qui va à son tour nourrir la fimbria (la principale voie des efférences de la FH).

2.3.9 Le circuit de Papez

En se basant sur les troubles émotionnels de patients ayant subi des lésions de l'hippocampe et du cortex cingulaire, Papez (1937) décrit un circuit fermé liant l'hippocampe au cortex cingulaire, via les corps mamillaires et le thalamus antérieur. Il proposa en outre que l'organisation des émotions serait prise en charge par l'hippocampe, vécu dans le cortex cingulaire, et exprimée à travers l'activité des corps mamillaires. Cette interprétation a largement été modifiée, mais ce circuit, lui, est maintenant considéré comme étant impliqué dans la **consolidation de la mémoire explicite**, c'est à dire dans les processus qui lui donne une forme plus permanente. Plus la consolidation est forte, plus il y a de chances que le souvenir en question soit facilement récupérable, plus détaillé, et moins sujet à l'oubli.

Bien que le mécanisme selon lequel ce circuit effectue le processus de consolidation ne soit pas encore clair, nous avons tout de même une bonne connaissance neuroanatomique des différentes voies et structures impliquées. Entre autres, on sait que toute lésion affectant une composante du circuit de Papez induit une amnésie antérograde de la mémoire explicite, comme après la résection des hippocampes d'Henry Molaison, ou lors de dégâts aux corps mamillaires suite à la consommation chronique d'alcool (**syndrome de Wernicke-Korsakoff**, discuté dans la partie 4)

A. Formation hippocampique

Le gyrus parahippocampique fournit la majorité des signaux entrants de la formation hippocampique. Les cortex entorhinal et perirhinal y relaient l'information provenant d'une multitude d'aires cérébrales, notamment les aires sensorielles multimodales, en particulier l'insula, le lobe temporal, le lobe pariétal et le cortex olfactif. Les cortex entorhinal et perirhinal représentent ainsi la voie d'entrée principale d'informations déjà hautement traitée, avant leur convergence finale au sein de la FH qui s'en sert pour l'encodage des souvenirs (c'est à dire leur transformation dans une forme stockable et récupérable au sein du système nerveux). Mais souvenez-vous que d'après le principe d'action de masse, bien que la FH ait pour rôle l'encodage des souvenirs, ce n'est pas là qu'ils sont stockés à long terme.

Les projections de la FH peuvent emprunter un chemin rétrograde, retournant ainsi des signaux vers le cortex entorhinal qui peuvent ensuite se propager vers d'autres régions corticales plus étendues. Ce serait par cette voie que la FH agirait pour stocker l'information.

B. Le fornix et les structures diencephaliques

Les efférences principales de la FH sont dirigées vers les **corps mamillaires** et vers les noyaux septaux. Ces fibres vont d'abord longer caudalement la FH sur son bord latéral, formant une proéminence très franche appelée **fimbria**. En se désolidarisant des FH sur leurs aspects postérieurs, les fimbrias forment un tractus de substance blanche majeur : **le fornix**, dont l'anatomie est illustrée sur les figures 14 et 15.

A noter qu'un petit détachement du fornix, situé dans la partie haute des colonnes, projette vers les noyaux septaux ce qui permet de les mettre en relation avec les hippocampes.

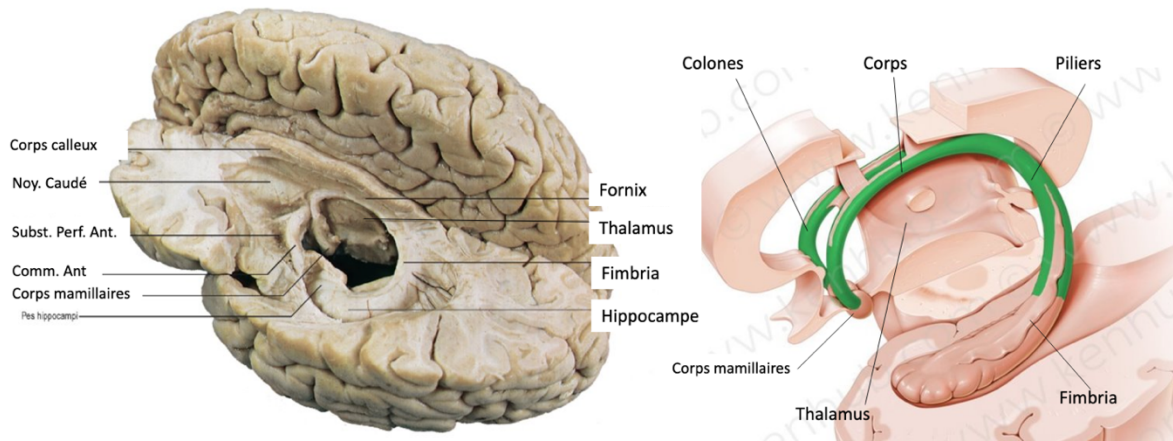


Fig.14: Configuration anatomique du fornix.

Gauche : spécimen cérébral avec le quart supérieur gauche réséqué. La moitié gauche du thalamus a également été retiré pour mettre en évidence le fornix. En se recourbant, ce tractus limbique épouse l'aspect supérieur du thalamus, et forme une proéminence visible sur le plancher des ventricules latéraux (corps et cornes inf.).

Droite : Diagramme avec lobe temporal et tronc cérébral partiellement réséqués. Le fornix est en vert. L'aspect postérieur du corps du fornix contient des fibres commissurales permettant la communication entre les deux FH.

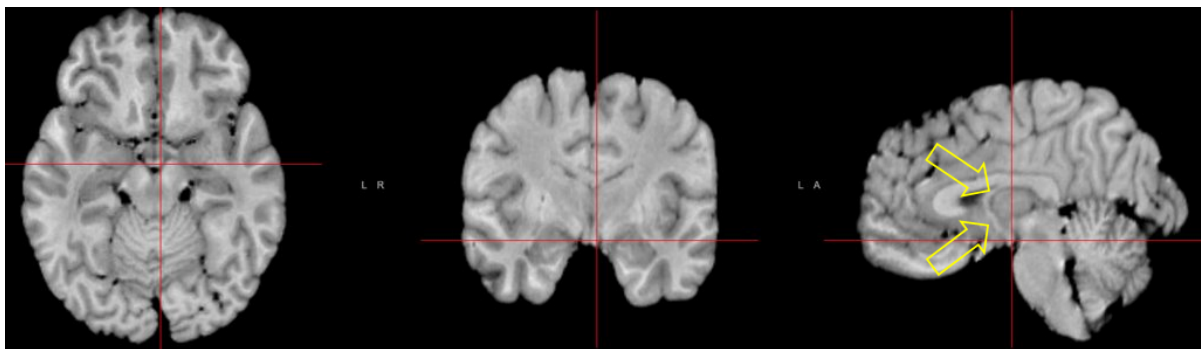


Fig. 15 : IRM avec mire rouge pointant sur le corps mamilloire droit.

Gauche : vue horizontale. Les corps mamilloires sont logés en avant du mésencéphale, entre les pédoncules cérébraux.

Centre : vue coronale : notez les pédoncules cérébraux, visibles de part et d'autre des corps mamilloires.

Droite : vue sagittale. La colonne du fornix droit est visible (flèches jaunes). Remarquez qu'elle se recourbe caudalement lors de sa descente, après que le fornix ait voyagé sur la partie supérieure du thalamus.

Les corps mamilloires sont en fait constitués de deux noyaux (médial et latéral), chacun contribuant à traiter l'information provenant de l'hippocampe. Tous deux projettent directement vers le **noyau antérieur du Thalamus**, formant ainsi le **tractus mamillothalamique (Figure 16)**. Le noyau antérieur du thalamus quant à lui sert de relais pour accéder au cortex cingulaire.

C. Le grand lobe limbique

La dernière étape dans notre boucle est le **cortex cingulaire**, s'étendant sur le corps calleux, caractérisé par sa forme en C caractéristique, et se prolongeant par le **gyrus parahippocampal**. Le tractus reliant ces deux structures entre elles est le **cingulum (Figure 16)**. Ce tractus est en fait une collection des efférences issues de la corticale du gyrus cingulaire, parcourant celle-ci dans sa profondeur (voir Figure 5). Le cingulum parcourt donc ce gyrus dans toute sa longueur avant de pénétrer dans le gyrus parahippocampique afin d'y distribuer son contenu axonal. Le circuit de Papez s'achève lorsque les signaux sont retournés au cortex entorhinal.

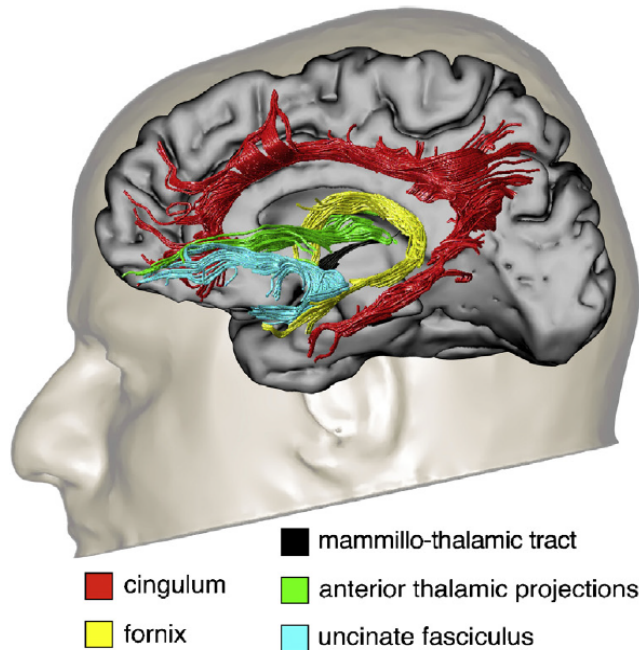


Fig. 16 : Tractographie du circuit de Papez.

Image de synthèse illustrant les tractus reliant les structures impliquées dans le circuit. Le faisceau unciné n'est ici qu'à titre illustratif : il relie l'amygdale au cortex orbito-frontal et sera abordé dans le prochain APP.

3 Encodage de la mémoire : plasticité synaptique

"Neurons that fire together wire together" Donald Hebb (1949)

3.1 Plasticité synaptique : définition

En 1973, Bliss et Lømo publièrent un article séminal dans le domaine de la recherche sur la mémoire où ils décrivent entre autres l'effet d'une stimulation intense appliquée sur des fibres perforantes au sein d'hippocampes de lapins anesthésiés. Le résultat fut le renforcement de la transmission au niveau de la synapse en aval de ces fibres, un phénomène qui fut nommé **LTP** pour Long Term Potentiation (**potentialisation à long terme**), car ce changement perdurait dans le temps. Depuis lors, il est communément accepté que le phénomène de LTP serait un mécanisme fondamental mis en jeu au sein de la formation hippocampique, mais également dans les autres régions du SNC, afin d'encoder les signaux produits par notre vécu dans une forme stockable et récupérable. La LTP est un phénomène clé dans le domaine de la neurobiologie qui réfère à la capacité des synapses de se renforcer de manière durable en réponse à une activité neuronale soutenue. Plus précisément, la LTP est caractérisée par une augmentation de l'efficacité de transmission synaptique, résultant en un renforcement de la connectivité fonctionnelle entre les neurones.

Lorsque des impulsions électriques répétées se produisent entre les neurones pré- et post-synaptiques, la LTP peut être induite (Figure 17). Ce processus implique généralement l'activation simultanée des deux neurones, ce qui entraîne une dépolarisation prolongée de la membrane postsynaptique. Cette dépolarisation persistante active divers mécanismes moléculaires et cellulaires qui favorisent le renforcement synaptique. La LTP est d'une importance cruciale pour plusieurs fonctions cognitives, notamment l'apprentissage et la mémoire. Elle est considérée comme l'un des mécanismes cellulaires sous-jacents à la plasticité cérébrale et à l'adaptation des circuits neuronaux. La compréhension de la LTP est essentielle pour élucider les bases neuronales de ces processus complexes et peut avoir des implications dans le développement de traitements potentiels pour des troubles neurologiques et psychiatriques associés à des altérations de la plasticité synaptique.

Le phénomène de la LTP a été étudiée en détail expérimentalement, en utilisant des protocoles proches de celui de Bliss et Lømo qui consiste en l'administration d'une volée de stimulations électriques sur des neurone présynaptiques par le biais d'électrodes. En bref, on a observé que des volées de stimulations appliquées à des fréquences suffisamment élevées entraînaient l'induction d'une LTP qui peut durer des minutes, des heures voire même dans certains cas, des mois (Figure 17).

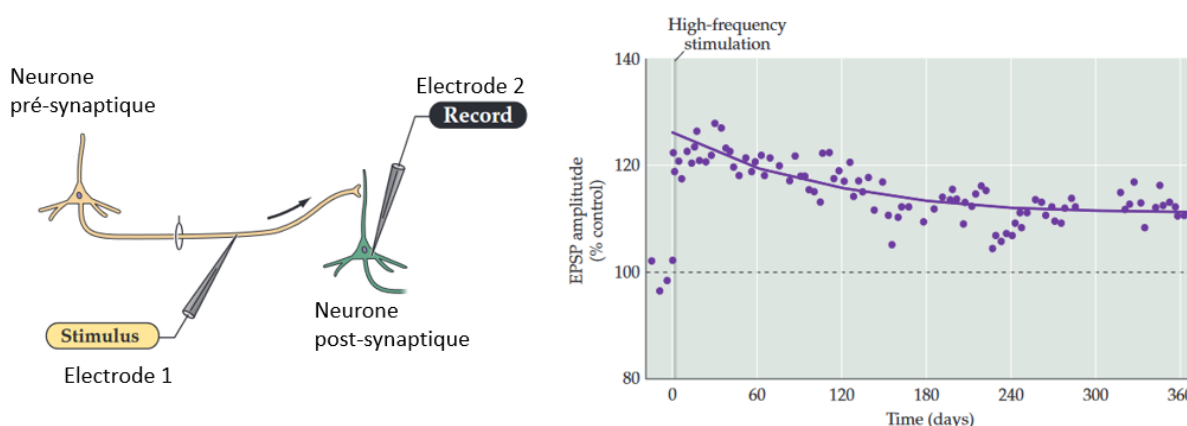


Fig. 17 : Protocole d'induction de la LTP.

Une électrode placée sur l'axone du neurone pré-synaptique (jaune) envoie une décharge provoquant un train de potentiels d'action qui va se propager jusqu'à la synapse. Une autre électrode placée sur le neurone post-synaptique (vert) enregistre les potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE - EPSP en anglais) qui découlent de ces stimulations. Après une brève et intense stimulation, les PPSE suivants sont de plus grande amplitude (comme indiqué dans le graphique), et ce changement peut durer des mois. Ce protocole est facilement réalisé dans l'hippocampe de la souris: l'électrode 1 stimule les collatérales de Schaffer (axones des neurones CA3), l'électrode 2 enregistre les PPSE des neurones CA1.

3.2 Conditions d'induction de la LTP dans l'hippocampe

Typiquement, une simple stimulation électrique des collatérales de Schaffer induit un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE) chez les neurones de CA1 (Figure 18). Lorsque les stimulations sont maintenues à une intensité constante et suffisamment espacées (2 à 3 par minute), l'amplitude des PPSE reste également constante. Il est possible d'augmenter nettement l'amplitude de ces PPSE pour une intensité de stimulation donnée - c'est à dire augmenter la force de la réponse des neurones CA1 à une stimulation identique des collatérales de Schaffer - en appliquant préalablement une salve de stimuli électriques à très haute fréquence. Trois principes conditionnent l'établissement de la plasticité synaptique à long terme (LTP) et jouent un rôle essentiel dans le processus d'encodage :

Tout d'abord, l'établissement de la LTP nécessite une activité de haute intensité à la fois au niveau présynaptique et postsynaptique. Cependant, des expériences ont montré que l'on peut également induire une LTP avec des stimulations de faible intensité des collatérales de Schaffer si ces stimulations présynaptiques sont couplées à une forte dépolarisation du neurone CA1 (postsynaptique), provoquée par une seconde électrode implantée dans le neurone postsynaptique (Figure 18).

Cela est possible uniquement lorsque les activités synchronisées des cellules pré et post-synaptiques coïncident étroitement dans le temps, de sorte qu'une dépolarisation des neurones CA1 se produise dans les 100 ms précédant la libération des neurotransmetteurs provenant des collatérales de Schaffer. Cette dépendance temporelle constitue le substrat biologique permettant la détection de la coïncidence, assurant que la plasticité synaptique à long terme (LTP) ne se produit que lorsque les neurones présynaptiques et postsynaptiques sont simultanément actifs.

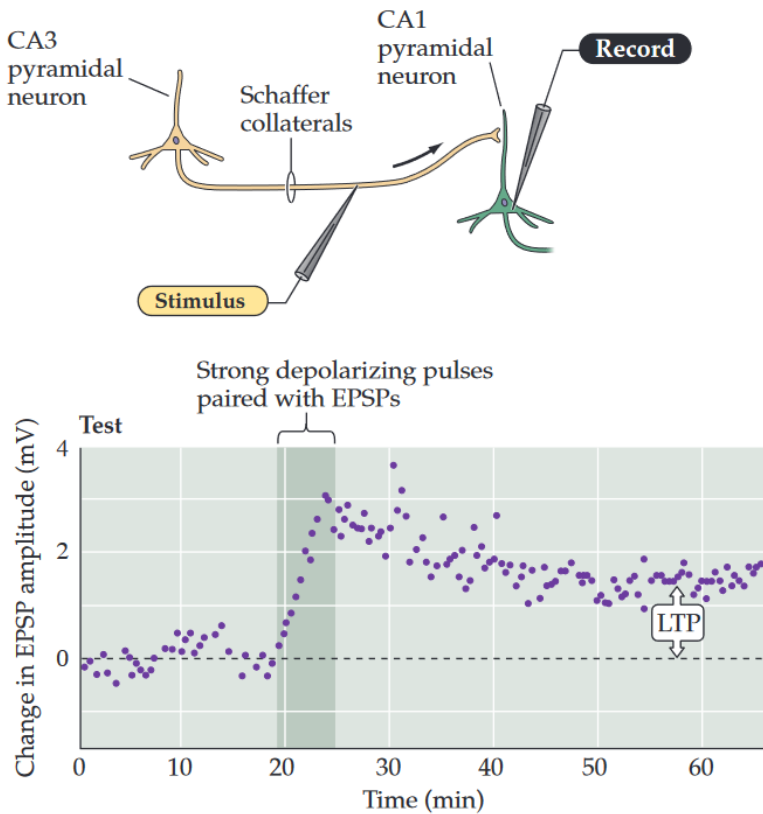


Fig. 18 : La LTP dépend d'une dépolarisation forte du neurone post-synaptique. Dans ce protocole, l'axone d'un neurone pré-synaptique (jaune) est faiblement stimulé. L'amplitude des PPSE qui en résultent demeure constante (entre $t=0$ min et $t=19$ min). Une deuxième source de stimulation entre en jeu entre $t=19$ et $t=25$ min : celle-ci induit la dépolarisation du neurone post-synaptique (vert). Cette dépolarisation s'additionne à celle provoquée par les PPSE, conduisant à une dépolarisation forte du neurone post-synaptique. Suite à cela, les stimulations faibles sur le neurone pré-synaptique entraîne des PPSE de bien plus grande amplitude. Le neurone post-synaptique doit donc être substantiellement dépolarisé pour que la LTP soit induite.

Deuxièmement, du point de vue des neurones post-synaptiques, le phénomène de plasticité synaptique à long terme (LTP) est restreint aux synapses actives, la LTP a donc une spécificité synaptique. En d'autres termes, l'établissement d'une potentialisation suite à une activité synaptique entre le neurone présynaptique A et le neurone postsynaptique B ne concerne pas les autres synapses sur le neurone B qui sont inactives.

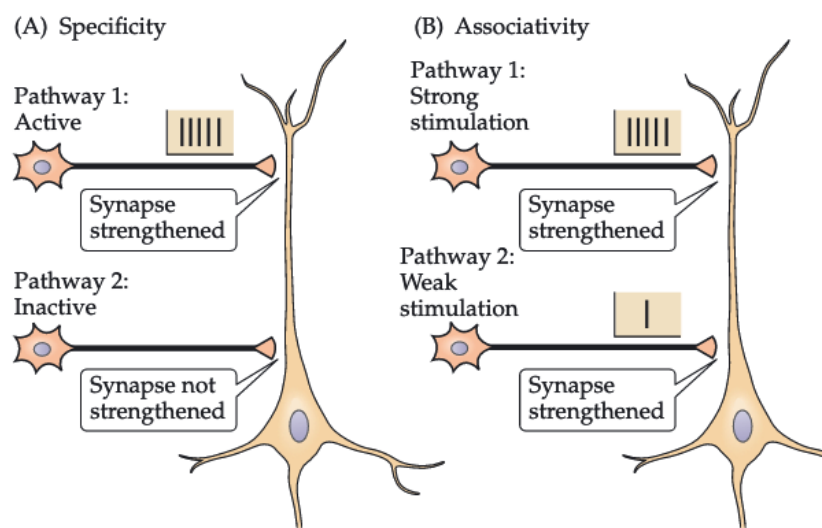
Une telle spécificité revêt une importance capitale, car si l'activation d'une fraction des synapses d'un neurone postsynaptique entraînait la potentialisation de l'ensemble de ses synapses, y compris celles qui sont inactives, il deviendrait difficile d'augmenter sélectivement le signal généré par une entrée bien particulière, ce qui est vraisemblablement nécessaire pour encoder l'information de manière spécifique (Figure 19A).

Cette spécificité synaptique met en évidence le fait que ce sont les milliers de synapses qui parsèment les neurones et non les neurones eux-mêmes qui constituent les unités fonctionnelles de la mémoire.

Fig. 19 : Spécificité et associativité synaptique.

A : La spécificité souligne le fait que ce sont seulement les synapses actives qui seront renforcées par la LTP.

B : L'associativité souligne le fait qu'une activité faible peut suffire à produire un renforcement, si d'autres synapses voisines ont, elles, une activité particulièrement forte.



Un troisième principe d'importance est celui de l'associativité (Fig. 19B). Comme mentionné précédemment, une stimulation faible d'un neurone présynaptique ne conduit pas, en soi, à une potentialisation synaptique à long terme (LTP). Cependant, si un circuit est activé de cette manière et simultanément, un circuit voisin qui converge vers le même neurone post-synaptique est stimulé de manière beaucoup plus intense, alors ce sont les deux circuits qui subiront une LTP et non seulement le deuxième.

Cette associativité représente en réalité une autre manifestation du principe de détection de coïncidence, où l'activité réduite d'une synapse est couplée à un train de potentiels d'action générés par l'activité plus intense d'une autre synapse.

Il est remarquable que les conditions expérimentalement démontrées pour l'établissement de la plasticité synaptique à long terme (LTP) soient en accord avec les postulats de Hebb, formulés par le psychologue et chercheur Donald Hebb dans son ouvrage "The Organization of Behavior", publié en 1949, bien qu'il ne disposait pas encore de preuves expérimentales à l'époque. C'est lui qui a formulé la célèbre phrase : "Les neurones qui s'activent ensemble se connectent ensemble".

3.3 Mécanismes moléculaires de la LTP

Rôle du récepteur NMDA

Une des découvertes clef dans la compréhension de la LTP fut la mise en évidence du rôle du récepteur NMDA, un récepteur ionotrope postsynaptique du glutamate, dont le canal est perméable à plusieurs cations, notamment le sodium et le calcium. Au potentiel de repos des neurones, ce canal est bloqué par un ion magnésium Mg^{2+} . Le blocage par le magnésium peut être levé lorsque le potentiel de membrane se dépolarise jusqu'à un certain seuil (Figure 20). En fait, le récepteur NMDA agit comme un détecteur de coïncidence : le canal s'ouvre uniquement lorsque le glutamate est lié au récepteur et que le neurone est suffisamment dépolarisé pour que les ions Mg^{2+} soient déplacés hors des canaux.

En revenant sur l'exemple de la synapse hippocampique (Schaffer - CA1), une stimulation à basse fréquence d'une collatérale de Schaffer induit un relargage de glutamate dans la fente synaptique, qui va alors se lier non seulement aux récepteurs NMDA (dont la conductance est bloquée par le Mg^{2+}) mais également à un autre type de récepteur ionotrope : les récepteurs AMPA, qui ne sont pas assujettis au bloc Mg^{2+} et qui sont, eux, perméables au sodium. Le PPSE est donc initialement dépendant de l'activité des récepteurs AMPA. Si la fréquence de stimulation permet une sommation des PPSE suffisamment importante pour conduire à une dépolarisation prolongée et forte du neurone post-synaptique, les récepteurs NMDA s'en retrouvent libérés de leurs ions Mg^{2+} . Ce retrait du bloc Mg^{2+} permet par la suite l'entrée du calcium dans les épines dendritiques des neurones CA1 et dès lors une dépolarisation plus importante de ces neurones (Figure 20C).

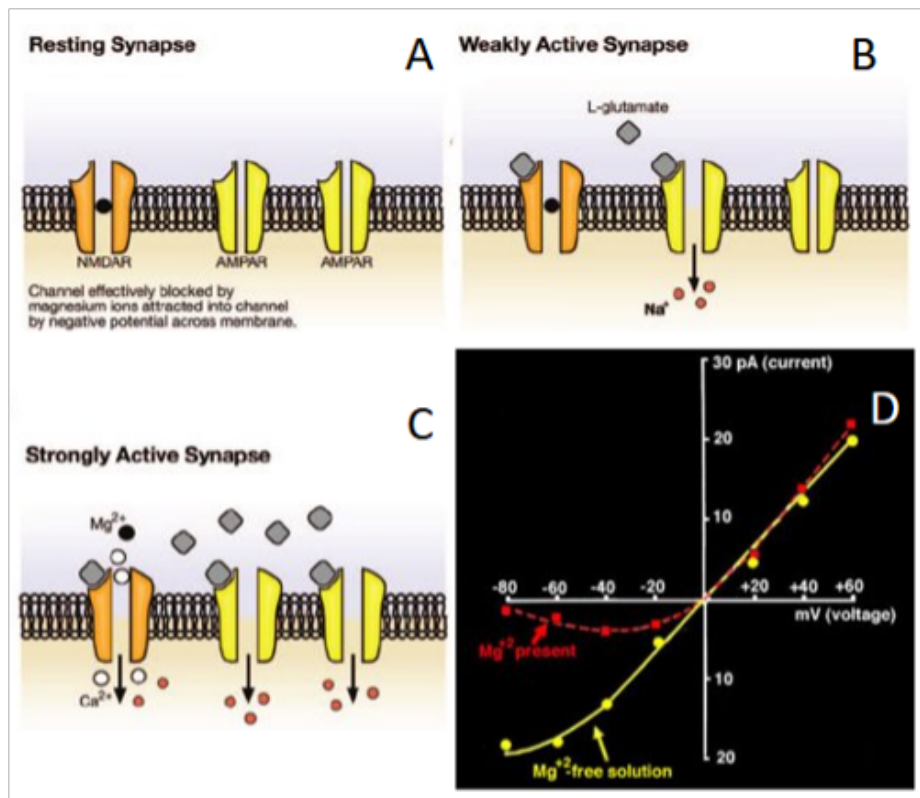


Fig. 20 : Le récepteur NMDA (NMDAR) est un détecteur de coïncidences.

A : Au potentiel membranaire de repos, et sans activité pré-synaptique, les NMDAR et AMPAR des neurones post-synaptiques sont fermés.

B-C : L'arrivée d'un train de potentiels d'actions (PA) dans la terminaison axonale du neurone pré-synaptique engendre la libération de glutamate dans la fente synaptique qui va lier NMDAR et AMPAR.

B : Si le train de PA est de fréquence faible, peu de glutamate sera libéré dans la synapse : peu d'AMPA seront ouverts, la dépolarisation qui en résulte sera trop faible pour débloquent les NMDAR.

C : si le train de PA est de fréquence élevée, beaucoup d'AMPA seront ouverts, causant une dépolarisation suffisamment forte pour débloquent les NMDAR et donc induire l'entrée de calcium.

D : Courbe I-V (courant – potentiel) des NMDAR selon qu'ils sont bloqués ou non par un ion magnésium. Ces courbes représentent la quantité de courant (axe vertical) passé à travers un NMDAR en fonction du potentiel de membrane (axe horizontal). Avec un ion Mg^{2+} présent (rouge), le NMDAR ne permet pas le passage d'un courant (le calcium ne passe pas) tant que la membrane n'est pas dépolarisée à au moins +20 mV. Cela assure que le neurone post-synaptique doit être fortement dépolarisé pour que le calcium puisse y pénétrer. Si, suite à une manipulation, l'ion magnésium est retiré du NMDAR, ce dernier devient perméable aux courants même lorsque la membrane est au potentiel de repos (jaune). Cette manipulation prouve ainsi que c'est l'ion Mg^{2+} qui est au centre du mécanisme de détection de coïncidence des NMDAR.

Les principes de détection de coïncidence, de spécificité synaptique et d'associativité sont explicables par les propriétés du récepteur NMDA que l'on vient de décrire.

- La nécessité d'une activité pré et post-synaptique coïncidente et forte pour induire la LTP tient du fait que l'activité pré-synaptique relargue le glutamate tandis que la dépolarisation coïncidente du neurone post-synaptique libère les récepteurs NMDA du bloc Mg^{2+} .
- La spécificité synaptique tient du fait que les récepteurs NMDA ne sont potentiellement ouverts que là où des synapses voient des pics de concentration en glutamate, c'est à dire seulement celles qui sont actives ; ce qui confine le processus de LTP dans ces synapses-là.
- Concernant l'associativité : une stimulation trop faible du neurone pré-synaptique conduit à un relargage de glutamate insuffisant pour dépolariser le neurone post-synaptique de façon robuste, et donc débloquent les récepteurs NMDA. Cependant, si au même instant, d'autres entrées synaptiques sont fortement stimulées – qu'elles soient en amont ou en aval de la synapse étudiée - alors elles peuvent procurer le niveau de dépolarisation requis pour que ces récepteurs soient libérés du bloc Mg^{2+} .

Augmentation de l'expression des AMPAR

De nombreuses observations ont permis d'établir que l'induction de la LTP est intimement liée à l'accumulation post-synaptique de calcium résultant d'un courant calcique à travers le récepteur NMDA. En effet, le calcium agit dans ce cas de figure comme un messenger secondaire, dont la portée est suffisamment courte pour que les modifications entraînées demeurent confinées à la synapse concernée, et pas les voisines.

Le nombre de récepteurs NMDA reste, lui, inchangé : par conséquent, bien que ceux-ci jouent un rôle pivot dans l'induction de la LTP, il n'en est rien concernant leur expression.

L'entrée de calcium par les récepteurs NMDA active également des voies de transduction complexes impliquant au moins deux kinases calcium dépendantes : la CaMKII (Calcium/calModulin-dependent protein Kinase type 2) et la PKC (Protéine Kinase C). La première semble jouer un rôle particulièrement important dans la LTP en phosphorylant plusieurs cibles dans le but de faciliter l'externalisation de récepteurs AMPA supplémentaires, et augmenter les propriétés conductrices de ces derniers en les phosphorylant directement (Figure 21-A).

***En résumé,** le renforcement de la transmission synaptique lors de la LTP résulte d'une augmentation de la sensibilité du neurone post-synaptique au glutamate grâce à une augmentation du nombre de récepteurs AMPA. Ce renforcement n'a lieu que si le neurone pré-synaptique et le neurone post-synaptique sont fortement stimulés au même moment : cette exigence de coïncidence dans le temps est assurée par les récepteurs NMDA.*

Phase tardive de la LTP Il existe une **phase** dite **tardive** de la LTP, impliquant un changement d'expression génique et la synthèse de nouvelles protéines, et qui permettrait de maintenir la potentialisation bien au-delà de 1-2 heures. Cette phase semblerait être initiée par la **protéine kinase A**, qui active à son tour **CREB**, un facteur de transcription majeur. Quels rôles sont joués par les protéines transcrites par CREB ? Nous n'en sommes pas encore sûrs, bien qu'il semblerait qu'elles permettraient la formation de nouvelles synapses (Figure 21 B, C), offrant ainsi aux neurones une stratégie supplémentaire de renforcement de la communication. Ce qui est clair, c'est que toute intervention visant à empêcher l'activité de CREB ou PKA conduit à l'impossibilité de prolonger la LTP dans la durée.

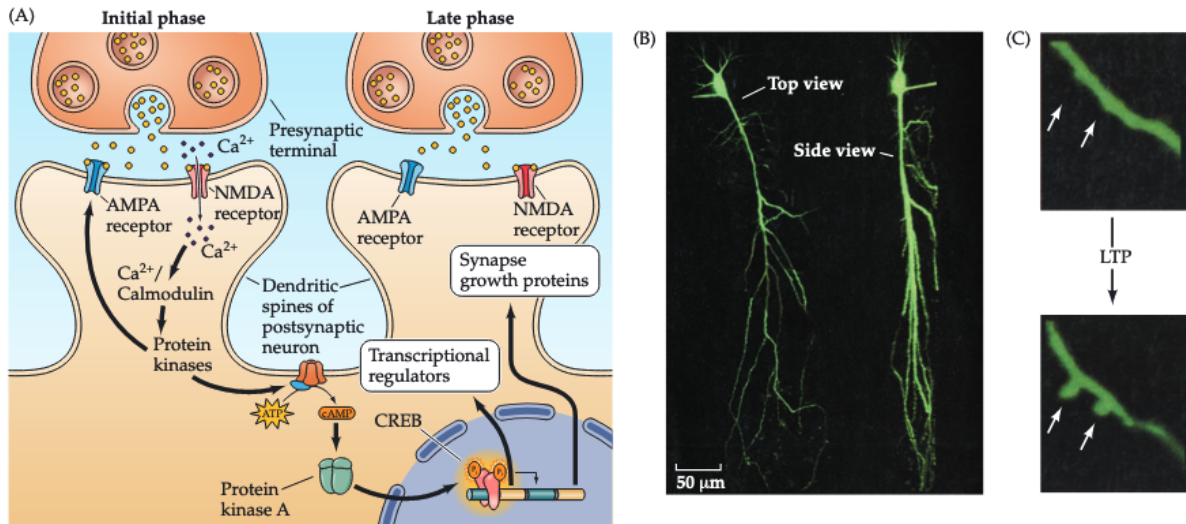


Fig. 21 : Plasticité synaptique pendant la LTP.

A : Diagramme récapitulant la cascade moléculaire ayant lieu pendant les différentes phases de la LTP.

B,C : Microscopie à fluorescence démontrant la formation de nouveaux boutons synaptiques sur les neurones sous l'effet de l'induction de la LTP.

3.4 Mécanismes moléculaires de la LTD

La dépression synaptique à long terme a également été observée au sein des synapses hippocampiques. Tandis que la LTP est induite par une série de stimulations brèves et à haute fréquence, la LTD, elle, est induite par des trains de stimulation à basse fréquence (de l'ordre de 1Hz) et de longue durée. Il en résulte un abaissement des amplitudes des PPSE qui, tout comme la LTP, est spécifique à la synapse concernée. Il est aujourd'hui envisagé que la LTD soit capable d'annuler les effets de la LTP et vice-versa.

Au niveau de la synapse hippocampique, LTP et LTD ont des points communs : toutes deux par exemple sont dépendantes de l'entrée de calcium via les récepteurs NMDA. Le déterminant majeur de l'établissement de l'une ou de l'autre serait la nature du signal calcique au niveau post-synaptique ; en effet, une augmentation lente et de petite amplitude de la concentration en calcium conduit plutôt à la LTD, tandis qu'à l'inverse, ce sont les augmentations rapides et de grande amplitude qui conduisent à la LTP.

Contrairement à la LTP qui dépend de kinases pour se mettre en place, la LTD mobilise des phosphatases, telles que la **PP2B** aussi appelée **calcineurine**. Il semblerait en outre que les cibles des kinases et des phosphatases soient les mêmes : en d'autres mots, la LTP et la LTD conduisent à la phosphorylation et la déphosphorylation du même ensemble de protéines effectrices contrôlant l'efficacité de la transmission synaptique.

En ce qui concerne les récepteurs AMPA, ceux-ci subiraient une internalisation lors de la dépression synaptique, via un processus d'endocytose, conduisant à leur diminution de leur nombre au niveau de la synapse. Finalement, comme avec la LTP, toute dépression de la transmission synaptique qui s'inscrit dans la durée (au-delà de 2 heures) va faire appel à un changement d'expression génique.

3.5 Conclusion

La mémoire se décline sous plusieurs formes, tel que le souvenir des épisodes de notre vie, une réaction comportementale stéréotypée, ou bien l'affutage de la précision d'un mouvement. Elle est le moteur de l'apprentissage, sans lequel nous serions incapables de nous adapter à notre environnement. Toutes les formes de mémoires ont en commun la mise en relation de signaux grâce à un réseau de neurones dont la connectique permet la détection de coïncidence et qui est dotée d'une grande plasticité. L'hippocampe est une structure spécialisée dans la mise en relation d'informations sensorielles et sémantiques : il permet leur encodage dans une forme stockable et réutilisable (Figure 22). Henry Molaison (H.M.) ayant été dépourvu de cet appareil suite à son opération, il perdit sa capacité à encoder des souvenirs explicites, ce qui expliquerait son amnésie antérograde, mais puisque les engrammes sont stockés à travers l'ensemble du cortex, H.M. retint sa capacité à se remémorer les événements de sa vie antérieure à l'opération. Les ganglions de la base et le cervelet seraient le siège de l'encodage et du stockage de mémoires non explicites, notamment motrices. Ces structures ayant été épargnées, l'amnésie d'H.M. n'affecta pas sa capacité à apprendre de nouvelles habiletés.

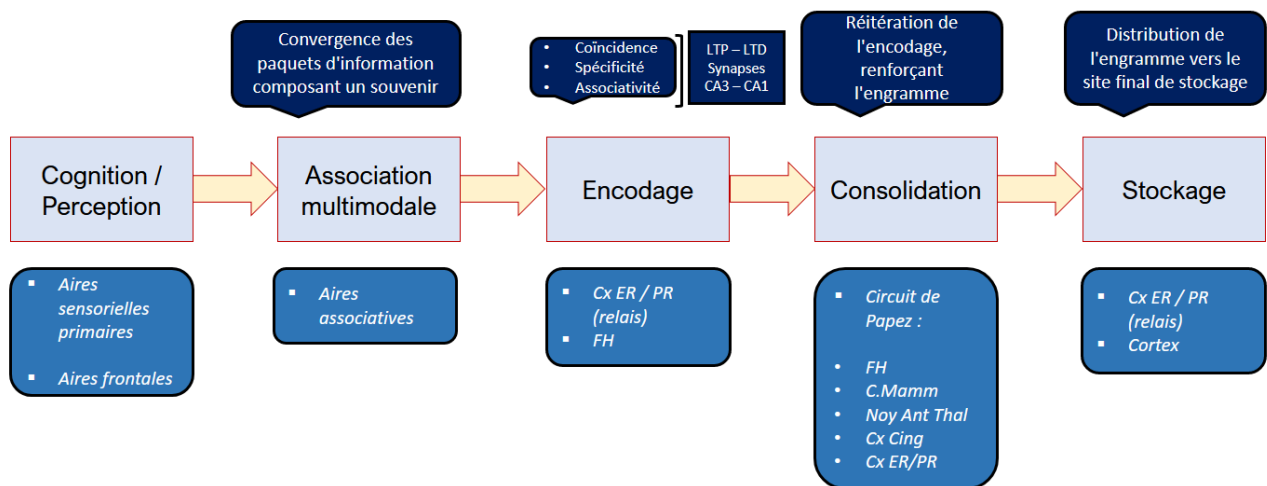


Fig. 22 : Vue simplifiée du circuit de la mémoire explicite (ou déclarative).

Certaines étapes sont omises, mais le diagramme est suffisant pour les objectifs de cet APP. Gardez en tête que les processus de LTP et LTD ne sont pas confinés à la synapse CA3-CA1 : ils sont également impliqués dans toutes les autres synapses de la FH, et jouent un rôle central dans le stockage à travers le cortex. Les experts s'accordent à dire que les mémoires déclaratives (eg. sémantique et épisodique) sont principalement stockées dans les régions cérébrales qui ont été impliqués dans le traitement de l'information brute : le cortex visuel strié et extrastré prendraient ainsi en charge les composantes visuelles des souvenirs, de même pour le cortex auditif qui s'occuperait des composantes sonores et ainsi de suite. L'engramme de chaque souvenir complexe serait donc un vaste réseau de neurones dont l'activation est tributaire d'une pondération synaptique qui a été moulée et modifiée par le vécu. Cx : cortex, ER : entorhinal, PR : périrhinal, FH : formation hippocampique

4. Pathologies affectant la mémoire

4.1 Introduction

Le cas H.M. illustre le rôle essentiel que jouent les hippocampes dans l'encodage de la mémoire explicite. Malheureusement, cette structure étant métaboliquement très active, elle est l'une des plus sensible à l'ischémie, au vieillissement et aux processus neurodégénératifs. Par conséquent, une atteinte de la fonction mnésique touche un très grand nombre d'individus, notamment les personnes âgées, et constitue donc un symptôme fréquemment rencontré en clinique. La maladie la plus répandue qui exemplifie cette problématique est la **maladie d'Alzheimer** que nous allons couvrir en détail. Nous allons également discuter d'une pathologie de la mémoire affectant le circuit de Papez, tout en épargnant l'hippocampe : le **syndrome de Wernicke-Korsakoff**. Cette maladie concerne ainsi l'étape de consolidation des souvenirs, plutôt que leur encodage.

Une diminution des ressources de traitement de l'information, telles que la mémoire de travail et les fonctions exécutives, est susceptible de se produire au fil du temps en raison de changements de la structure cérébrale. L'intensité de ce déclin s'inscrit sur un spectre : d'un côté, il est simplement le reflet du vieillissement physiologique et est donc "normal", tandis que de l'autre côté, le déclin est si prononcé et handicapant qu'il prend pour origine un processus neurodégénératif ; on parle alors de **démence**. En Suisse, environ 150'000 individus en seraient atteints (2020) (Figure 23).

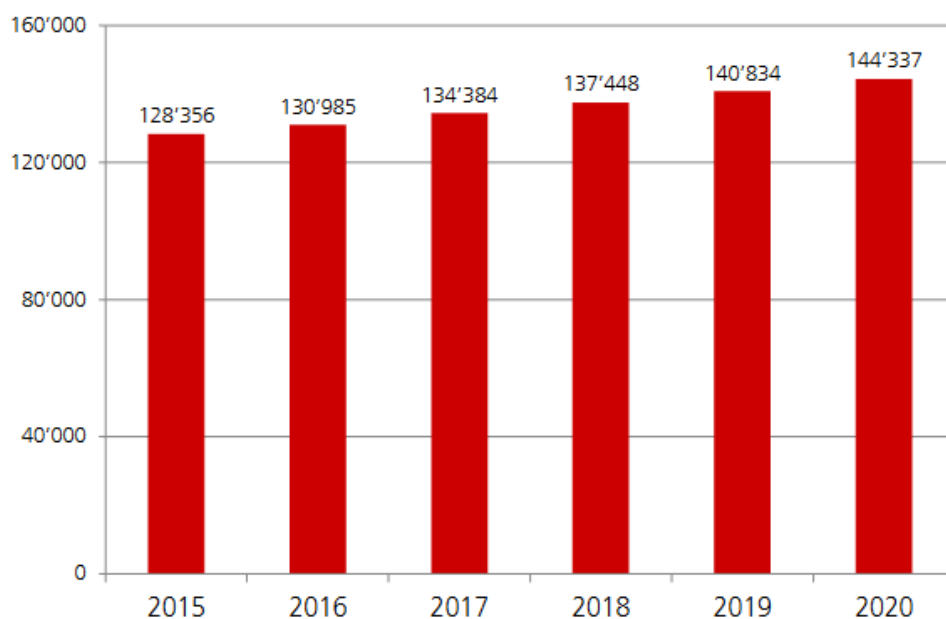


Fig. 23 : La prévalence de la démence au sein de la population Suisse est en constante augmentation.

En outre, la pathologie au niveau cérébral commence plusieurs années voire décennies avant l'apparition de symptômes cognitifs. Cela a poussé les chercheurs du domaine à tourner leur attention vers l'élaboration d'interventions de plus en plus tôt dans le processus pathologique, avant l'apparition de la perte neuronale irréversible.

4.2 Déficit cognitif léger (DCL)

Le MCI (Mild Cognitive Impairment) ou **DCL (Déficit Cognitif Léger)** représente le stade le plus précoce des troubles cognitifs cliniquement mesurables.

La définition du MCI repose essentiellement sur la présence d'un déclin cognitif dans un ou plusieurs domaines, sans atteinte de l'indépendance fonctionnelle dans les activités de la vie quotidienne.

Selon le domaine cognitif touché, des sous-types de MCI sont classiquement décrits :

- MCI amnésique (lorsque la mémoire est touchée, classiquement dans la maladie d'Alzheimer ; >60% des MCI amnésiques évoluent vers une démence de type Alzheimer)
- MCI exécutif
- MCI multidomaines

Il est difficile d'obtenir des estimations précises de la prévalence du DCL : en fonction des études, les chiffres varient entre 3% et 25% des individus de plus de 65 ans. En tout cas, il est clair qu'une grande partie de ces patients-là évolueront vers la démence.

Le diagnostic du MCI est clinique et repose sur des tests de dépistage cognitifs tels que le Mental-State Examination (MMSE) ou le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (sujet couvert dans un de vos CC) ou sur des échelles psychométriques réalisées dans le contexte d'un bilan neuropsychologique. Ce dernier permet d'évaluer tous les domaines cognitifs de façon quantitative par rapport à des valeurs normales connues pour une population du même âge et du même niveau d'éducation. Le bilan neuropsychologique définit les domaines cognitifs déficitaires et ceux que sont préservés ce qui permet d'orienter le diagnostic étiologique du MCI.

De nos jours, le bilan cognitif chez les patients présentant un MCI comprend souvent l'utilisation de biomarqueurs d'imagerie (IRM anatomique à la recherche de lésions structurelles ou d'atrophie localisée) et de biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (dosage des protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer).

D'énormes efforts ont été faits ces dernières années pour identifier la Maladie d'Alzheimer au stade du MCI afin d'offrir une fenêtre d'intervention permettant de modifier la trajectoire du déclin cognitif et potentiellement freiner le processus neurodégénératif.

Dans ce but, de nombreuses approches médicamenteuses (voir encadré sur les immunothérapies) ou non-pharmacologiques sont testées à des stades de plus en plus précoces.

Certains facteurs protecteurs ont clairement été identifiés à l'échelle des populations, comme par exemple la pratique d'une activité physique, le niveau d'éducation élevé ou un régime de type méditerranéen. On pense que ces habitudes favoriseraient la formation d'une connectique neuronale plus forte et plus riche, et donc plus résiliente.



BOX CLINIQUE :

Le type de trouble mnésique en pratique d'orienter le diagnostic. Une atteinte du processus d'encodage parle en faveur d'une atteinte hippocampique ou du circuit de Papez. Dans le contexte d'une maladie d'Alzheimer, une atteinte de la récupération de l'information parle plutôt en faveur d'une atteinte corticale ou sous-corticale comme dans les troubles cognitifs d'origine vasculaire ou dans les démences fronto-temporales. Cliniquement, si le patient ne parvient pas à restituer après quelques minutes une liste de mots qu'on lui a demandé de mémoriser, on peut alors lui donner un indice sémantique : « parmi ces mots il y avait un fruit ». S'il bénéficie de l'indication et retrouve le mot cela signifie qu'il l'avait correctement encodé et qu'il souffre plutôt d'un problème de récupération. Si l'indication ne l'aide pas, on peut alors poser l'hypothèse qu'il n'est pas capable d'encoder de nouvelles informations.

4.3 Démence

La démence est un syndrome caractérisé par une détérioration progressive sur le plan cognitif qui entraîne une atteinte de l'autonomie de la personne dans les activités de la vie quotidienne.

La démence affecte progressivement la mémoire, l'orientation, la capacité de calcul, l'apprentissage et le langage. Le déclin des fonctions cognitives est souvent accompagné par des changements de la personnalité, un manque de motivation ainsi que des troubles du comportement.

La maladie d'Alzheimer constitue 60 à 70% des cas de démence. D'autres types existent comme la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy ou la démence fronto-temporale : ceux-ci seront discutés dans un TP. Le syndrome de Korsakoff et/ou l'encéphalopathie de Wernicke sont d'autres formes de démence discutées plus bas.

4.3.1 La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus répandue chez la personne âgée. En termes de prévalence on recense :

- >65 ans : entre 5-10%
- >85 ans : environ 45%

La prévalence augmente donc fortement avec l'âge, ce qui représente un enjeu majeur pour les pays aux populations vieillissantes, dont la Suisse. La maladie est la conséquence d'un processus neurodégénératif qui commence près de 20 ans avant l'apparition des symptômes. Chez les personnes atteintes on note la présence de plusieurs caractéristiques histologiques :

- **Plaques séniles** par accumulation d'amyloïde beta dans la neuropile (dans le milieu extracellulaire).
- **Enchevêtrements neurofibrillaires** par agrégation intracellulaire d'une forme hyperphosphorylée de la protéine tau.

- Perte diffuse de neurones, résultant des deux phénomènes précédents. Cette perte concerne principalement les structures limbiques au stade initial de la maladie.
- **Gliose réactionnelle** en réponse aux dégâts engendrés par les plaques et les enchevêtrements.
- **Angiopathie amyloïde**, par déposition d'amyloïde beta autour d'artérioles, une lésion qui n'est pas systématiquement observée.

La progression de la maladie est souvent lente mais inéluctable. Une fois le diagnostic posé, l'espérance de vie est d'environ 8-10 ans.

Dans la progression de la maladie, on observe classiquement une amnésie antérograde (oublis du contenu de conversation, de faits récents, questions répétitives) et des problèmes d'orientation spatiale. Le patient se plaint par exemple d'oublier comment retrouver son chemin alors qu'il est dans un environnement familier; ou d'avoir des difficultés à planifier un voyage en voiture ou en transport public.

S'ensuit alors un déficit progressif dans les autres domaines cognitifs comme le langage, les capacités à travailler avec les chiffres, des capacités motrices ainsi que la survenue d'un changement de personnalité. Dans les stades avancés, la maladie conduit à l'incontinence, au mutisme et à l'immobilité. Les causes des décès sont principalement des maladies infectieuses opportunistes et autres complications liées à l'alitement prolongé.

Les patients sont rarement symptomatiques avant 50 ans. Notez également que les femmes ont un risque deux fois plus élevé de contracter la maladie et qu'entre 5 à 10% des cas sont familiaux (c'est à dire d'origine purement génétique). En dehors de ces cas-là, des mutations dans plusieurs gènes sont connues comme étant des facteurs de risques plus ou moins importants. Les plus notables sont :

Le gène APP

Ce gène code pour la protéine précurseur de l'amyloïde (Amyloid Precursor Protein). Des mutations altèrent le métabolisme de la protéine : elle est alors anormalement clivée produisant des fragments peptidiques dont un, l'**amyloïde beta**, qui est capable de s'agréger en fibrilles très insolubles et considérées toxiques. Une duplication du gène peut également conduire à l'accumulation d'amyloïde beta, ce qui s'observe notamment en cas de trisomie 21 et qui explique la prévalence particulièrement élevée de pathologie de type Alzheimer dans la population trisomique.

Les gènes PSEN1 et PSEN2 (PreSENiline)

Les deux protéines codées par ces gènes sont capables d'influencer le métabolisme de la protéine précurseur de l'amyloïde. Des mutations dans ces deux gènes (codant pour deux variantes similaires de la protéine **préséniline**) engendrent une augmentation de la production d'amyloïde beta par la **gamma-sécrétase**, l'enzyme responsable du clivage de l'APP. Selon une autre théorie, les protéines présénilines seraient essentielles pour la survie à long terme des neurones, notamment ceux de la formation hippocampique : une perte de fonction de ces protéines engendrerait ainsi une fragilité accrue de ces neurones.

Le gène APOE

Souvenez-vous que les apolipoprotéines sont des protéines capables de lier des lipides afin de les transporter dans les compartiments liquidiens (sang, lymphe, LCR...). L'**APOE** est produite par les astrocytes pour faciliter le transport de cholestérol vers les neurones, mais également pour assister dans l'élimination de déchets liposolubles, dont l'amyloïde beta. Le gène APOE se décline en 3 variantes, **APOE ε2, ε3 et ε4**. Les porteurs de l'allèle ε4 d'APOE ont un risque augmenté de maladie d'Alzheimer (c'est le facteur de risque génétique le

plus important dans les formes de la maladie débutant après 65 ans) alors que l'allèle $\epsilon 2$ confère une protection. Les mécanismes biologiques régissant ce risque ne sont pas entièrement connus.

Le gène TREM2

Ce gène code pour un récepteur membranaire présent dans les cellules microgliales. Ces cellules sont importantes pour limiter l'effet toxique de l'amyloïde beta lorsque celle-ci forme des agrégats. Une mutation du gène TREM2 peut diminuer l'ampleur de cette réponse et donc diminuer la capacité à mitiger les effets toxiques de l'amyloïde beta.

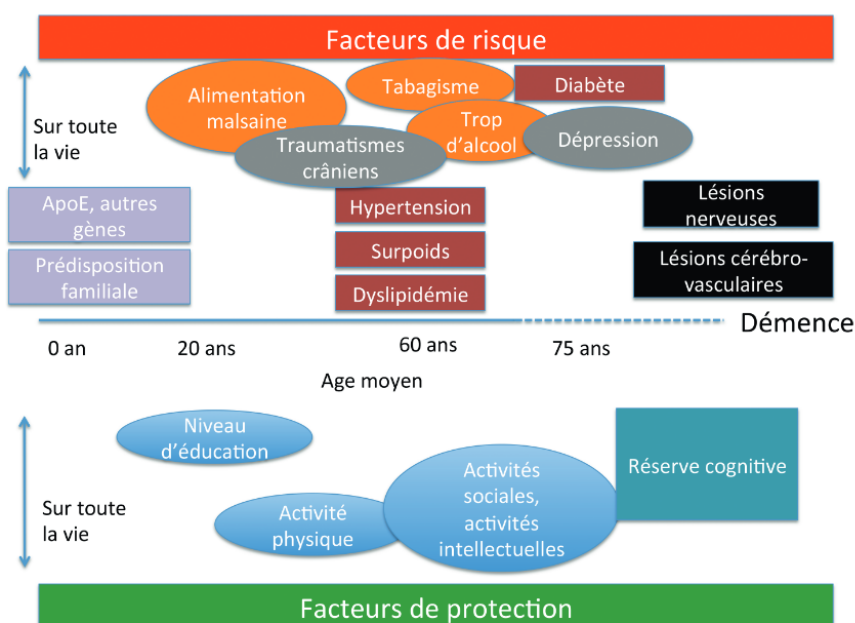


Fig. 24 : Facteurs protecteurs et de risque des démences.

La maladie d'Alzheimer est concernée par ces facteurs. Certains d'entre eux sont liés au style de vie ; leur contribution au développement de la maladie est donc proportionnel à leur temps d'exposition.

Il reste encore beaucoup d'incertitudes vis-à-vis des causes physiopathologiques de la maladie. Il semblerait cependant qu'elle soit essentiellement liée à une accumulation excessive d'oligomères faits d'amyloïde beta et de la forme hyperphosphorylée de la protéine tau. En outre, la génération d'amyloïde beta serait l'étape initiatrice de la maladie. Bien que l'accumulation d'agrégats de tau puisse en tant que telle provoquer plusieurs types de démences neurodégénératives (appelées **taupopathies**), elle ne peut à elle seule conduire à la maladie d'Alzheimer.

Rôle de l'amyloïde beta

La protéine précurseur d'amyloïde est une entité transmembranaire métabolisée par protéolyse en deux étapes de clivage (voir Figure 25). En fonction du site du premier clivage, les fragments issus du deuxième clivage seront solubles ou pas.

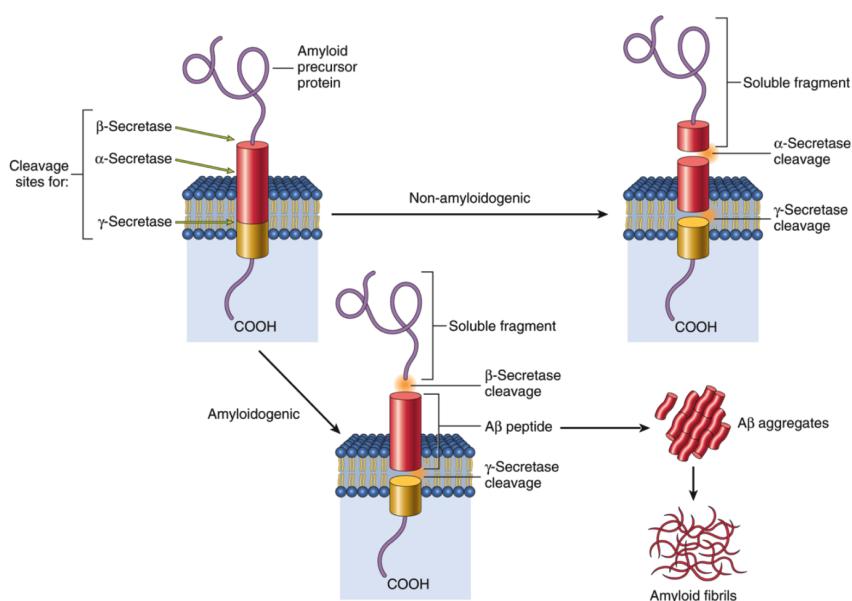


Fig. 25 : Les deux voies de dégradation de la protéine précurseur d'amyloïde. La voie est déterminée selon le site de coupure employé par les enzymes à la première étape de dégradation. La deuxième coupure a toujours lieu sur le site gamma.

On distingue ainsi deux voies de dégradation :

- La **voie physiologique** : la première coupure a lieu sur le site *alpha* (via l'action de l'alpha-sécrétase) puis la deuxième sur le site *gamma* : les trois fragments qui résultent de ce découpage sont tous solubles.
- La **voie amyloïde** : la première coupure a cette fois lieu sur le site *beta* (via l'action de la **beta sécrétase**), suivi d'une coupure sur le site *gamma* : un des produits, le monomère amyloïde beta (correspondant à une grande partie du domaine transmembranaire), est insoluble et tend à former des agrégats oligomériques dans le milieu extracellulaire. Il existe plusieurs formes de ce monomère, notamment les formes **Aβ42** et **Aβ40**, et elles sont toutes toxiques. Les oligomères qui résultent de l'agrégation extracellulaire en amyloïde beta, une fois suffisamment grands, prennent l'allure de plaques séniles (Figure 26).

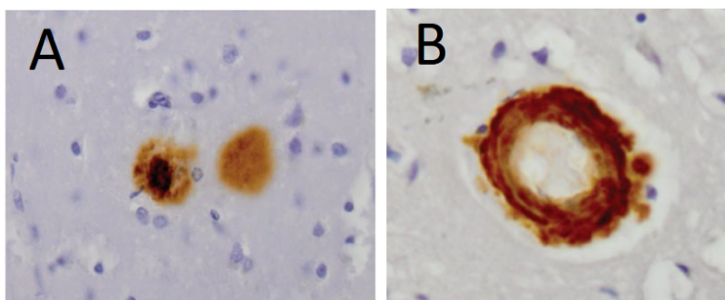


Fig. 26 : Morphologie histologique des lésions induites par l'amyloïde beta visualisées par immunohistochimie anti-amyloïde beta.

A : Deux plaques séniles (taches brunes immunoréactives), dont la formation est induite par l'accumulation extracellulaire d'amyloïde beta, sont visibles au centre de l'image. La tâche foncée centrale correspond à un amas d'amyloïde, et tend à piéger des molécules inflammatoires telles que des cytokines. Le halo brun clair correspond à des neurites dystrophiques. (Noyau amyloïde + neurites dystrophiques = plaque sénile).

B : Dépôts d'amyloïde autour d'une artériole. Ce type de lésion est caractéristique de l'angiopathie amyloïde cérébrale, une entité pathologique différente de la maladie d'Alzheimer qui est toutefois très souvent présente dans cette dernière. Les vaisseaux s'en retrouvent fragilisés, prédisposant les patients à des saignements intracrâniens.

Les mutations amyloïdes du gène APP concernent entre autres :

- **Les sites de coupure beta ou gamma**, car ces mutations modifient l'affinité avec laquelle les protéases vont agir. Ces mutations ont donc pour effet de potentiellement favoriser la voie amyloïde de dégradation en diminuant l'affinité de la gamma sécrétase à son site de coupure ou en augmentant l'affinité de la beta sécrétase au sien.
- **Le domaine transmembranaire**, car des mutations dans cette région peuvent favoriser l'oligomérisation de l'amyloïde beta.

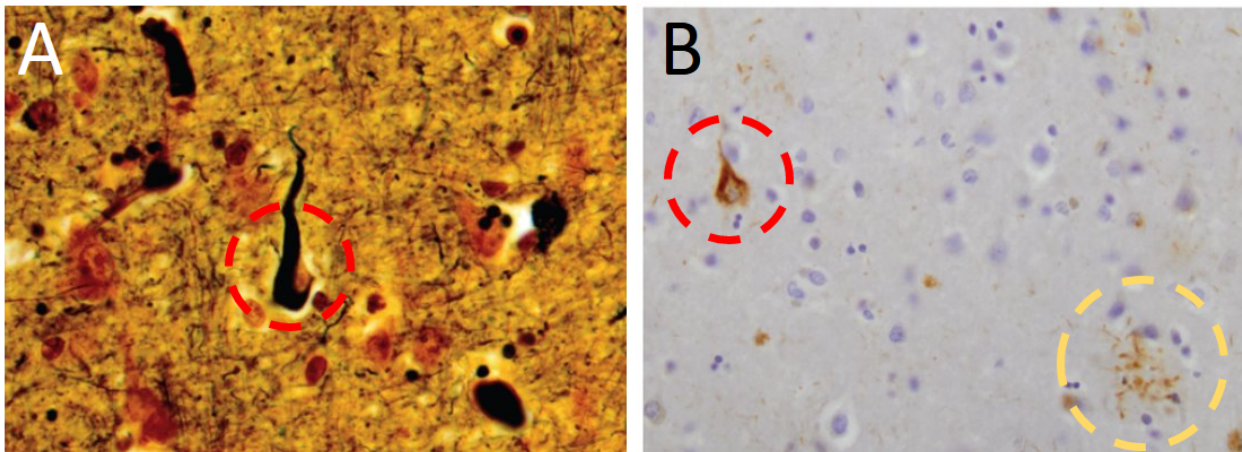


Fig. 27 : Morphologie histologique des lésions induites par la protéine tau hyperphosphorylée.

A : Coloration Bielschowsky (à l'argent). Les enchevêtrements neurofibrillaires apparaissent sous forme de taches noires, et correspondent à l'accumulation de protéine tau hyperphosphorylée. Dans le cortex moteur, ils prennent la forme caractéristique dite en "flamme de bougie" (cercle rouge).

B : Immunohistochimie anti-tau. Selon la localisation au sein du neurone, les enchevêtrements adoptent différentes allures. Ils apparaissent particulièrement denses autour du noyau (cercle rouge), tandis qu'ils sont plutôt diffus lorsque situés dans les dendrites (cercle jaune). Les noyaux cellulaires sont mis en évidence par un colorant bleu.

L'accumulation de plaques séniles a pour conséquence :

- La phosphorylation de la protéine tau, ce qui contribue à conférer à cette dernière une propriété neurotoxique (voir prochaine section).
- L'induction d'un état inflammatoire, ce qui favorise la dysfonction et la mort neuronale.
- Une gliose réactionnelle, c'est à dire la formation d'une cicatrice astrocytaire sur les sites endommagés.

Rôle de la protéine tau

Tau est une protéine associée aux microtubules et exprimée dans les neurones : on la trouve normalement dans les axones associés au réseau microtubulaire. Elle jouerait un rôle stabilisateur sur ce dernier.

Lors de la maladie, par un mécanisme mal connu impliquant l'amyloïde beta, les protéines tau s'accumulent autour du noyau et dans les dendrites, deviennent hyperphosphorylées et s'enchevêtrent, ce qui leur fait perdre leur capacité à se lier aux microtubules. La perte de stabilisation des microtubules, et la réponse de

stress qui en découlent, sont neurotoxiques (Figure 27). Entre autres, ces enchevêtrements sont capables de se propager d'un neurone à l'autre à la manière d'un prion : lorsque la forme agrégée rencontre la forme native dans le neurone receveur, elle est capable d'induire son agrégation de cette dernière.

Notez au passage que chez les patients, le profil du LCR montre typiquement :

- une élévation en protéine tau phosphorylée,
- une diminution en amyloïde beta 42,

ce qui fait de ces deux entités des biomarqueurs utiles pour poser un diagnostic selon les critères biologiques de la pathologie Alzheimer. Classiquement, le diagnostic définitif de maladie d'Alzheimer n'est posable qu'en post mortem, sur la base de la mise en évidence histopathologique des plaques d'amyloïde et des dégénérescences neurofibrillaires de tau sur des coupes du cerveau du patient.

Les dégâts cellulaires retentissent sur l'intégrité anatomique du cerveau des patients. En effet, on note une atrophie corticale marquée des lobes :

- **Temporal**, où ce sont plus particulièrement l'hippocampe, l'amygdale et le cortex entorhinal qui sont touchés, expliquant les troubles mnésiques et d'orientation spatiale. Avec la progression de la démence, les aires du langage sont également touchées, engendrant une aphasie.
- **Frontal**, ce qui serait responsable des changements de personnalité et des troubles moteurs et de l'organisation de la pensée.
- **Pariétal**, ce qui engendrerait des **agnosies** (difficultés à reconnaître des objets ou des personnes) et des **apraxies** (difficultés à exécuter des plans moteurs et à utiliser des objets de manière appropriée).

Anatomiquement parlant, cette atrophie induit deux phénomènes (Fig. 28) :

- Un élargissement très franc des sillons séparant les gyri des lobes touchés (mais pas des autres).
- Une **hydrocéphalie** dite **ex-vacuo**, c'est-à-dire un agrandissement des volumes ventriculaires sans changement de pression.

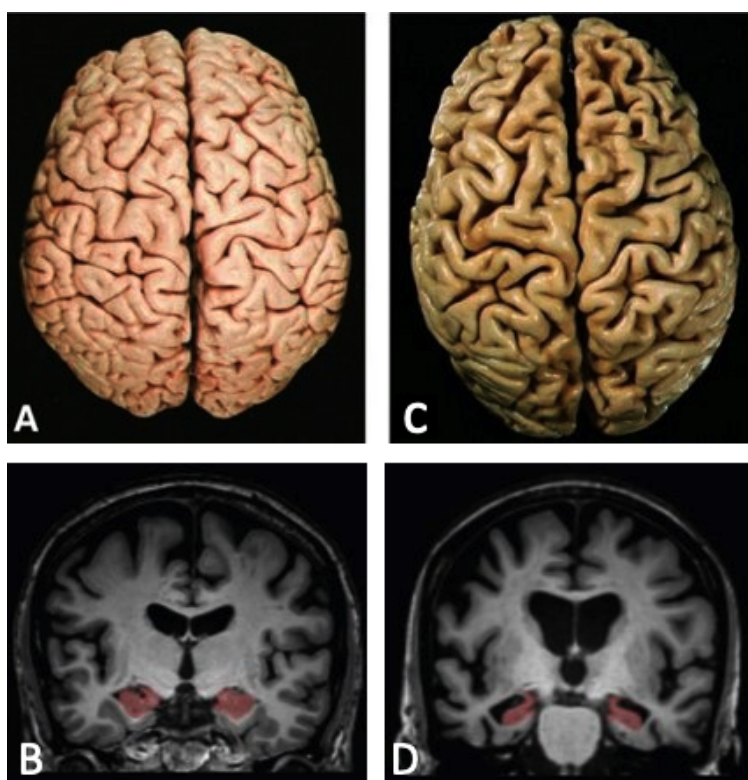


Fig. 28 : Changements morphologiques induits par la maladie d'Alzheimer. Gauche : volontaire sain. Droite : patient atteint de la maladie.

A,C : vue supérieure de cerveaux fixés (antérieur vers le haut des images).

Noter en **C** l'élargissement des sillons notamment au niveau du lobe frontal.

B,D : IRM (vue coronale). L'hippocampe est surligné en rouge.

En **D**, l'atrophie hippocampique et l'hydrocéphalie ex-vacuo sont évidents.

Traitements :

Il n'existe pas de molécules capables de guérir la maladie. Ce qui est proposé aux patients sert à soulager leurs symptômes, principalement les troubles de la mémoire. On distingue deux classes de molécules moyennement efficaces :

- Les **inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** (AChEI). Une quantité importante de noyaux cholinergiques sont détruits tôt dans la maladie, notamment les noyaux de Meynert. Le déficit en acétylcholine qui en résulte est en partie coupable de troubles de la fonction hippocampique. Le **Donépézil**, la **Galantamine** et la **Rivastigmine** augmentent l'activité cholinergique en inhibant l'enzyme qui désactive l'acétylcholine au niveau des fentes synaptiques. La prise de ces médicaments se fait au coût de nombreux effets secondaires lié à leur effet cholinomimétique, c'est à dire nausée, vomissements, diarrhées...
- Les **antagonistes du NMDAR**. La maladie se caractériserait aussi par une excitation trop importante des récepteurs glutamatergiques dans l'hippocampe. L'exposition excessive au calcium qui en résulte conduirait à un phénomène d'excitotoxicité, contribuant à la mort des neurones hippocampiques. La seule molécule de cette classe, la **Mémantine**, se lie au canaux NMDAR pour en bloquer la conductance de façon non-compétitive et limiter cette excitotoxicité. Ses effets bénéfiques sont un peu moins grands que ceux procurés par les AChEI mais elle est beaucoup mieux tolérée.

BOX CLINIQUE :

Lecanemab, Donanemab et Aducanumab ont donné des résultats prometteurs chez les patients à des stades précoces de la maladie dans des essais cliniques de phase III. Ces anticorps sont non seulement capables de nettoyer le cerveau des plaques d'amyloïdes mais semble avoir un effet sur le déclin cognitif et la transition entre le stade MCI et la démence. De plus, l'étude des biomarqueurs sous traitement a montré qu'ils réduisent certains marqueurs de la pathologie tau ce qui semble valider l'hypothèse amyloïde qui place la pathologie amyloïde en amont de l'accumulation de tau dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.



4.3.2 Encéphalopathie par déficit en vitamine B1 et Syndrome de Wernicke-Korsakoff

La **vitamine B1 (thiamine)** est une coenzyme essentielle pour une panoplie de réactions enzymatiques au sein des cellules, en particulier pour le déroulement du cycle de Krebs et la voie du pentose phosphate. Un déficit en thiamine conduit à une accumulation intracellulaire de lactate et de pyruvate. Cette accumulation est particulièrement neurotoxique et entraîne la mort neuronale au sein des structures impliquées dans la consolidation de la mémoire déclarative (corps mamillaires, thalamus, voir Figure 29). D'autres structures sont atteintes, dont les vermis cérébelleux, et certains noyaux du tronc cérébral (notamment le dorsal du vague) : ces lésions forment ensemble la manifestation d'une encéphalopathie qui s'inscrit sur un spectre de sévérité.



Fig. 29 : La carence chronique en thiamine entraîne des lésions dans le diencéphale. Coupe coronale.

Les corps mamillaires et certains noyaux du thalamus présentent des foyers hémorragiques et nécrotiques, typiques dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff.

L'**encéphalopathie de Wernicke** illustre le stade clinique initial de la carence en thiamine, qui est caractérisée par la survenue souvent soudaine des symptômes suivants :

- Une ataxie
- Une ophtalmoplégie avec nystagmus
- Un état confusionnel et des troubles de la mémoire à court terme

Dans les cas non traités, elle risque d'évoluer vers une forme irréversible : le **syndrome de Korsakoff**, dont les symptômes cardinaux sont une amnésie antérograde (de la mémoire explicite), un état confusionnel avancé, la survenue de délires et le recours à la **confabulation**. Ce dernier terme décrit un trouble mnésique particulier où le patient – sans s'en rendre compte – fabrique des souvenirs de toutes pièces afin de remplacer ceux qui ont été perdus par une pathologie amnésiante. Cela le conduit donc à avoir la certitude d'avoir vécu certains événements qui n'ont en réalité jamais eu lieu.

La cause la plus fréquente du syndrome de Korsakoff est l'alcoolisme chronique. En effet l'abus d'alcool entraîne à la longue une carence en vitamine B1 par plusieurs mécanismes, à la fois directs et indirects car il inhibe:

- Le stockage et l'activation de la thiamine en forme active
- L'absorption de la thiamine en provoquant une inflammation chronique de la muqueuse gastrique

D'autres causes peuvent aboutir à ce syndrome, comme par exemple la malnutrition ou l'hyperémèse ainsi que la gastrite chronique. L'imagerie cérébrale (CT, IRM) de ces patients montrera des lésions au niveau des corps mamillaires, des noyaux thalamiques ainsi qu'un amincissement du cortex cérébral et une dilatation ventriculaire (Figure 30). L'imagerie fonctionnelle quant à elle montrera une diminution du métabolisme au niveau hippocampique et cingulaire.

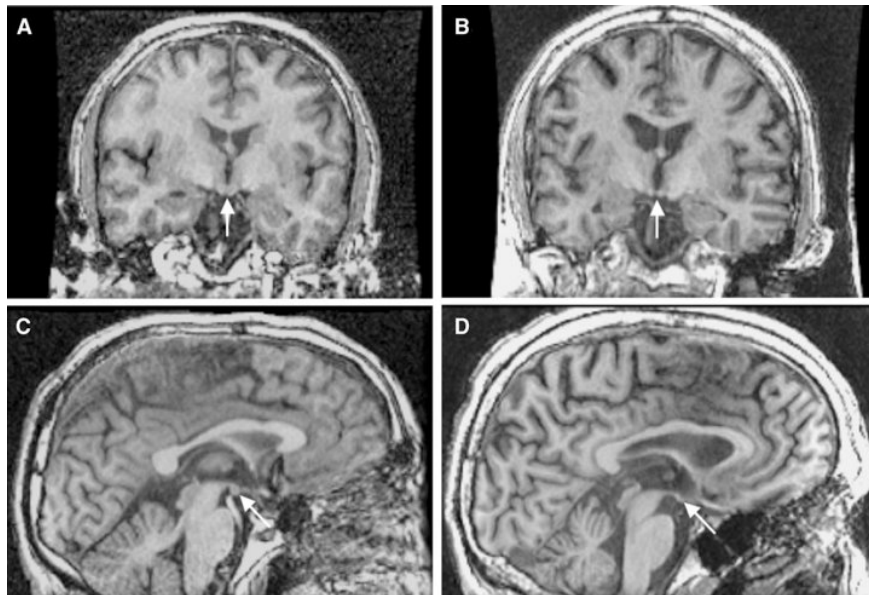


Fig. 30 : Morphologie d'un syndrome de Korsakoff. IRM : **Gauche** : patient sain, **Droite** : patient malade.

A,B : IRM coupes coronale
C,D : IRM coupes sagittales.

Les flèches pointent vers les corps mamillaires. Chez le patient malade, notez un élargissement des sillons aussi bien à travers le cortex qu'au niveau du vermis cérébelleux. Les corps mamillaires sont atrophiés et les ventricules sont élargis.

Classiquement, le syndrome de Korsakoff est décrit comme un syndrome amnésique diencephalique avec une impossibilité d'apprendre des événements récents. En réalité, on observe une impossibilité d'établir une stratégie, d'organiser un comportement (syndrome dysexécutif), une conservation de la mémoire du langage (mémoire sémantique) et de la mémoire procédurale avec possibilité d'apprendre des comportements procéduraux (comme faire du vélo) mais sans le souvenir d'avoir appris ces comportements.

Il existerait ainsi un continuum allant de l'encéphalopathie de Wernicke au syndrome de Korsakoff en passant par un syndrome intermédiaire, le **syndrome de Wernicke-Korsakoff**. Cette théorie du continuum postule que l'alcool affecte le cerveau et la cognition de manière légère à modérée chez les alcooliques non-Korsakoff jusqu'aux déficits sévères du syndrome de Korsakoff. Dans ce cas-là, en absence d'assistance médicale, les individus risquent d'évoluer vers un coma puis le décès.

4.3.3 Pour en savoir plus : d'autres formes de démences

La **démence vasculaire** est le deuxième type de démence par fréquence. Du moment que la démence vasculaire s'accompagne de multiples AVC de taille réduite (touchant le cortex cérébral et les méninges mais pas la substance blanche), on parle d'angiopathie amyloïde cérébrale. Contrairement aux AVC causés par les facteurs de risques cardiovasculaires classiques, les AVC qui caractérisent l'angiopathie amyloïde passent inaperçus et la maladie se déclare quand plusieurs ischémies répétées ont touché le cerveau. Au microscope, on observe des microinfarctus corticaux multiples avec nécrose laminaire du cortex. Comme expliqué plus tôt, ce type d'angiopathie accompagne presque toujours la maladie d'Alzheimer, mais peut être présente sans cette dernière.

La **démence à corps de Lewy** est caractérisée par des inclusions de protéine α -synucléine au niveau cortical et du tronc cérébral également. Les symptômes classiques sont des troubles du sommeil REM, des hallucinations vives, un état de conscience fluctuants, et des symptômes de la maladie de Parkinson, mais pas nécessairement l'ensemble de la triade (rigidité, tremblements, bradykinésie). Contrairement à la démence qui accompagne souvent les patients atteints de la maladie de Parkinson, les troubles cognitifs de la démence à corps de Lewy se manifestent avant les troubles moteurs. Effectivement, la maladie de Parkinson débute toujours par des symptômes moteurs, et touche seulement plus tardivement les fonctions cognitives.