

Réseaux de Neurones et mémoire : rôle de l'hippocampe

par Bernard Soumireu-Mourat

Laboratoire de Neurobiologie des comportements, PRÉ 2076 CNRS-Université de Provence, IBHOP, Traverse Charles Susini, 13388 Marseille Cedex 13

Reçu le 2 avril 2001

RÉSUMÉ

Les processus mnésiques relèvent à la fois du domaine de la cognition (par le contenu des souvenirs) et de mécanismes neurobiologiques. La pathologie a révélé le rôle de l'hippocampe, et l'expérimentation animale a précisé ses implications. L'hypothèse la plus largement admise est que les traces mnésiques sont sous-tendues par des réseaux neuronaux distribués mais parfaitement spécifiés, servant de support à des patrons spatio-temporels d'activités neuronales. Le marquage de ces réseaux au cours de la mémorisation serait rendu possible grâce à la plasticité synaptique, et le mécanisme le plus souvent évoqué est la transposition au niveau physiologique du phénomène expérimental de potentialisation à long

terme. Au cours de la mémorisation, l'hippocampe jouerait un rôle dans le traitement des informations (analyse de leur nouveauté et de leur signification, par comparaison avec les informations déjà mémorisées), et permettrait le marquage de l'ensemble du réseau, essentiellement cortical. Nous rapportons des données à partir d'une discrimination olfactive chez le Rat étayant ces hypothèses. Considérant la neurochimie des processus mnésiques, il convient de distinguer les changements synaptiques spécifiques et les mécanismes de neuromodulation. Partant de nos travaux sur les effets de la vasopressine au niveau de l'hippocampe, nous illustrons ces deux types de mécanismes.

SUMMARY Neuronal networks and memory: the role of hippocampus

Learning and memory are related both to cognitive processes and to neurobiological mechanisms. The human pathology focused on the role of the hippocampus and animal experiments have analyzed its implications. The most usually admitted hypothesis is that memories are underlied by distributed specific neural networks defined through the strengthening of certain synapses, under the action of the flow of information during learning. The best candidate for this strengthening of the synapses is a change in synaptic plasticity similar to the artificial phenomenon of

long-term potentiation. During memory processes, the hippocampus would play a particular role in information processing (analyzing novelty and significance of the information) and would allow the specification of the neural network, mainly in the cortical territories. We report data in olfactory learning in rats confirming these hypotheses. Considering neurochemistry of memory processes, specific synaptic changes and neuromodulatory processes must be distinguished. We report data about vasopressin illustrating both kinds of mechanisms in the hippocampus.

La mémoire est la conservation de l'information à travers le temps. Cette information a un contenu signifiant dont rend compte Ribot quand il écrit : « la mémoire est par essence un fait biologique et par accident un fait psychologique ». Ceci est à garder à l'esprit lorsque l'on étudie la mémoire chez l'Homme, en particulier en neuropsychologie. Il faut rappeler qu'un souvenir ou trace mnésique n'est jamais appréhendé directement, mais au travers de son évocation (le rappel mnésique) : dès lors qu'il n'est pas correctement restitué, plusieurs interprétations sont possibles (voir *infra*).

Sur un plan fonctionnel, la mémoire n'est pas une entité unique : elle est multiforme, principalement en fonction de deux éléments, le temps et son contenu. Considérant le facteur temporel, on distingue d'une part

la Mémoire à court terme (MCT), à capacité et durée limitées, qui inclue la Mémoire de travail (MT), et d'autre part la Mémoire à long terme (MLT). Cette dernière a donné lieu dans la période récente à une étude approfondie en psychologie et neuropsychologie, qui a débouché sur une fragmentation en différents types de mémoire selon le contenu informationnel des traces mnésiques. Différentes conceptions coexistent, mais l'analyse qui paraît à ce jour la plus pertinente est celle de Larry Squire (Squire & Zola-Morgan, 1996 ; Squire & Kandel, 1999) qui distingue une mémoire déclarative et une mémoire non déclarative (qui recouvre essentiellement la mémoire procédurale). Cet auteur a tenté de relier chacun de ces types de MLT à une structure cérébrale (ou un ensemble de structures) qui serait principalement

impliquée dans sa mise en place. Enfin, il ne faut pas oublier que la mémoire humaine (et au-delà la mémoire biologique) est fluctuante (« métastable »), du fait de l'intervention dans la mémorisation de facteurs internes (domaines fonctionnels cérébraux tels que niveaux de vigilance, états émotionnels, facteurs motivationnels, l'état physiologique général du sujet, et plus particulièrement son état hormonal) et de facteurs externes (le contexte).

La pathologie humaine a apporté des données essentielles pour la compréhension du fonctionnement cérébral au cours de l'apprentissage et de la mémorisation. À côté de l'approfondissement de la typologie des différentes formes de mémoire, elle a permis de préciser les structures cérébrales en cause. Deux tableaux cliniques ont particulièrement été étudiés : le Syndrome de Korsakoff, classiquement lié à l'alcoolisme chronique, et les séquelles après ablation bilatérale du bord interne du lobe temporal pour épilepsie temporale, avec le cas célèbre HM. On a ainsi pu mettre en évidence le rôle de différentes structures qui se trouvent appartenir au système limbique de Broca, et en particulier le circuit de Papez, ou circuit hippocampo-mamillo-thalamique. Ce dernier constitue une boucle partant de l'hippocampe, à la face interne du lobe temporal, qui rejoint le cortex cingulaire *via* le fornix, les corps mamilloires, le faisceau mamillo-thalamique et les noyaux antérieurs du thalamus. Les fibres issues du cortex cingulaire sont drainées de façon diffuse par l'arrière du corps calleux pour revenir vers l'hippocampe, mais le cortex cingulaire permet des relations avec l'ensemble des territoires néocorticaux.

L'analyse des tableaux cliniques a permis d'avancer l'hypothèse qu'une atteinte de l'hippocampe perturbe la mise en mémoire et empêche ainsi la conservation des souvenirs dans le registre à long terme. On a parlé d'amnésie de fixation : absence de consolidation mnésique, ne touchant pas ou peu la MCT mais empêchant l'alimentation de la MLT, tout en laissant intacts les souvenirs les plus anciens, antérieurs à la cause du trouble. Plusieurs interprétations co-existent, sans que le débat soit réellement tranché : absence réelle de fixation, déficit de codage sémantique, ou trouble de l'évocation (= du rappel mnésique). Ce débat a des implications théoriques importantes, qui ont pu aller jusqu'à remettre en cause l'existence d'une période d'élaboration de la trace mnésique après la prise d'information, mais on doit reconnaître que ces interprétations ne sont pas exclusives et peuvent co-exister. On peut envisager qu'un patient qui présente des déficits mnésiques ait à la fois des troubles de la fixation, et – liés ou non – des difficultés de rappel. Au-delà de ce débat, la question qui se pose et qui n'est pas clairement résolue est de savoir si l'hippocampe, en relation avec les structures qui lui sont connectées, est impliqué de façon générale dans la mise en mémoire des informations, ou s'il ne l'est que pour certains types de mémoire : un courant actuel est de considérer que seule la mémoire déclarative est concernée par l'hippocampe. Le rôle essentiel de l'hippocampe dans la mémoire est confirmé par l'analyse de la maladie d'Alzheimer, dont le début est marqué par un trouble

de mémoire, et qui se traduit par des manifestations dégénératives cérébrales qui débutent dans l'hippocampe.

L'expérimentation animale a apporté de très nombreuses données, dont il est difficile de faire une synthèse. À côté des différences liées à l'espèce utilisée, les modèles comportementaux introduisent une très grande variabilité, et les comparaisons avec les données chez l'Homme, tant sur le plan fonctionnel que du point de vue anatomique, sont à faire avec prudence.

Les protocoles utilisés ont permis de retrouver des amnésies de type antérograde ou rétrograde. Ces dernières ont permis d'étudier la phase consécutive à la prise d'information (recouvrant la classique phase ou période de consolidation mnésique de Muller et Pilzecker). Par des interventions très variées administrées après apprentissage, et perturbant ou facilitant la rétention mnésique, on a pu confirmer l'implication de l'hippocampe dans l'élaboration des traces à long terme. L'administration à délai variable d'un traitement agissant sur l'hippocampe selon le protocole de gradient temporel d'efficacité a permis de préciser une intervention précoce de cette structure dans les processus de mémorisation au cours de la phase de consolidation. Mais la complexité des données et de leurs interprétations conduit à envisager pour la formation hippocampique une série d'implications fonctionnelles qui ne sont pas forcément exclusives l'une de l'autre. À côté d'un rôle direct dans la mémorisation, on a évoqué une implication de l'hippocampe dans divers axes fonctionnels (réactivité émotionnelle, contrôle de l'inhibition, niveaux d'activité locomotrice, exploration, curiosité, ...) qui, à leur tour, peuvent retentir sur les modalités de mise en mémoire ou sur les performances lors de l'évocation. Depuis les travaux de O'Keefe & Nadel (1978), on l'a impliqué dans l'analyse de l'espace et des cellules de lieu ont été mises en évidence dans l'hippocampe (voir article de Poucet dans ce volume), confortant le rôle de l'hippocampe dans ce domaine, en relation avec le concept de carte cognitive avancé par Tolman. Ainsi, le rôle de l'hippocampe pourrait être relativement général dans la mémorisation ou au contraire plus ciblé sur certains types de souvenirs selon leur contenu, c'est-à-dire les traits qu'ils incluent : éléments spatiaux, odeurs bien sûr compte tenu de la place de l'hippocampe dans le rhinencéphale, ...

Une hypothèse intéressante a été avancée par Vinogradova (1975) en termes de détection de nouveauté, facteur qui fait partie du traitement initial de l'information indispensable afin de permettre la mise en mémoire de celle-ci. Elle a mis en évidence, au niveau du champ CA3 de l'hippocampe, dans des expériences d'habituation chez le Lapin, des cellules qui répondent les unes à la nouveauté du stimulus, les autres à l'identité du stimulus par rapport aux éléments déjà mémorisés. Au fil de la répétition du stimulus au cours de l'habituation, ces cellules modifient leur rythme de réponse, et pourraient ainsi constituer un double système de détection de nouveauté.

Sur un plan neurobiologique, les hypothèses de codage spécifique intra-neuronale des informations ne sont plus

admisses aujourd'hui, et l'hypothèse la plus répandue est celle issue des travaux de Hebb (1949) consistant à envisager que le support neurobiologique des traces mnésiques repose, grâce à la plasticité synaptique, sur le marquage de réseaux de neurones distribués dans tout le cerveau en fonction des informations qui constituent ces traces, et sous-tendant des patrons spatio-temporels d'activité bien définis. De telles assemblées neuronales sont spécifiques en ce sens qu'à un souvenir donné correspondrait un ensemble neuronal donné et un seul, vaste matrice activée depuis ses entrées par un ou plusieurs éléments d'information faisant partie du souvenir, et permettant ainsi d'évoquer celui-ci (Bloch & Laroche, 1984; Squire, 1986). Dès lors, la question qui s'est posée est celle du mécanisme permettant au niveau cellulaire le marquage du réseau, c'est-à-dire permettant le marquage des synapses entre neurones du réseau afin d'identifier celui-ci de façon unique parmi tous les réseaux possibles. A ce jour, le meilleur candidat pour expliquer le marquage synaptique est le phénomène de potentialisation à long terme mis en évidence en 1973 par Bliss et Lomo (Bliss & Lomo, 1973; Bliss & Collingridge, 1993). Il s'agit d'une facilitation de la transmission synaptique consistant en une capacité accrue de réponse d'un neurone à une stimulation test après une stimulation tétanisante (salve à haute fréquence). Cette facilitation est à la fois spécifique de la synapse potentialisée, et durable. Ce phénomène a d'abord été mis en évidence au niveau de l'hippocampe mais a depuis été retrouvé dans d'autres structures, notamment au niveau cortical.

Ainsi, dans notre laboratoire, nous avons pu l'étudier chez le Rat lors de l'apprentissage d'une discrimination olfactive, tâche initialement développée par François Roman dans le laboratoire de Gary Lynch et Irvine (Roman, Staubli & Lynch, 1987). Le rat apprend en quelques jours à répondre à une odeur dite positive (car associée à un renforcement hydrique) et à ne pas répondre à une autre odeur dite négative (associée à un flash). Une des deux odeurs peut être remplacée par une stimulation électrique du faisceau olfactif latéral (FOL), permettant d'obtenir les mêmes performances en apprentissage qu'avec les deux odeurs naturelles, et les réponses à cette stimulation peuvent être enregistrées au niveau du cortex piriforme et du gyrus denté de l'hippocampe. Sur le plan comportemental, cette tâche permet selon le protocole utilisé de dissocier la mémoire déclarative et la mémoire procédurale. De plus, un de ses avantages réside dans la relative simplicité anatomique des voies concernées : il y a une seule synapse entre le bulbe olfactif et le cortex piriforme ou le cortex entorhinal, et celui-ci est directement connecté à la formation hippocampique par la voie perforante. Cette disposition permet après stimulation du FOL d'enregistrer une réponse monosynaptique au niveau du cortex piriforme et une réponse polysynaptique au niveau du gyrus denté de l'hippocampe. Les résultats montrent qu'une potentialisation à long terme apparaît progressivement au fil de l'apprentissage sur 5 jours au niveau du cortex piriforme, et ceci seulement lorsqu'il y a effectivement progression des performances (Chaillan *et al.*, 1996). Une facilitation

de la réponse polysynaptique à longue latence au niveau du gyrus denté apparaît plus précocement après la deuxième séance dès lors que les performances comportementales commencent à s'améliorer (Chaillan *et al.*, 1999). L'analyse fine des données électrophysiologiques, semble montrer que l'activation de la voie olfactive dans des conditions d'apprentissage (association entre un stimulus olfactif et le renforcement) produirait une activation séquentielle prenant place dans le cortex piriforme sous l'influence de boucles en retour traversant la formation hippocampique. La seule activation du cortex piriforme en dehors de tout apprentissage ne suffit pas à y induire une PLT. Une interruption de la boucle en retour de l'hippocampe sur le cortex piriforme *via* la partie horizontale de la bandelette diagonale de Broca perturbe l'apprentissage des associations (mémoire déclarative) mais pas celui de la structure de l'épreuve (mémoire procédurale) (Roman *et al.*, 1993). L'hippocampe serait à l'origine des associations temporelles entre le stimulus et le renforcement au cours de l'apprentissage de la discrimination, permettant ainsi leur stockage durable ailleurs, notamment au niveau du cortex spécifique concerné (Chaillan *et al.*, 1998). En bref, ces résultats semblent indiquer une activation temporelle différentielle de la formation hippocampique et du cortex au cours de l'apprentissage et de la mémorisation. Ainsi, la formation hippocampique serait à l'origine de la sélection et du traitement des informations (les stimuli présentés et leur signification en termes d'association aux autres indices dont le renforcement), permettant dès lors leur mise en mémoire. Ceci rejoint les résultats de Vinogradova qui plaçait l'hippocampe en interface entre deux circuits. Le premier, correspondant au circuit de Papez, mettait l'hippocampe en relation avec le cortex cingulaire, et au-delà l'ensemble des territoires néocorticaux, permettant aux neurones de l'hippocampe de jouer leur rôle dans la détection de la nouveauté. Dans cette perspective, la formation hippocampique se comporterait comme un comparateur entre les informations nouvelles et celles déjà stockées. Le deuxième circuit, moins précis, relierait l'hippocampe à l'hypothalamus, à l'amygdale et à certaines structures du tronc cérébral, et apporterait les informations concernant la prégnance de ces stimuli en termes de charge émotionnelle et d'implication motivationnelle. On peut dès lors envisager que l'hippocampe effectuerait une analyse des signaux présentés pendant l'apprentissage, en termes de leur nouveauté et de leur signification (caractère associatif de la mémoire). A la suite de ce traitement des informations, si l'information est nouvelle et signifiante pour le sujet, l'hippocampe participerait ou même initierait le marquage et la stabilisation du réseau neuronal activé, grâce à la PLT qui apparaîtrait d'abord au niveau hippocampique puis s'étendrait à l'ensemble de la configuration neuronale support du souvenir, essentiellement au niveau cortical.

Au niveau neurochimique, les mécanismes sous-jacents commencent à être bien identifiés (voir article de Laroche dans ce même volume), même s'ils sont complexes, tout particulièrement au niveau de l'hippocampe où la plupart des médiateurs sont présents. On doit distinguer

deux types de mécanismes. Il y a tout d'abord les mécanismes directement en cause dans la mémorisation et le rappel, impliquant la transmission de l'information d'un neurone à un autre au niveau de la synapse et donc l'intervention des neurotransmetteurs et de tous les mécanismes qui s'y rattachent. Il existe par ailleurs des mécanismes de neuromodulation, qui n'induisent pas par eux-mêmes l'activité du neurone mais la modulent en modifiant le gain de la réponse produite par les neurotransmetteurs ; au niveau fonctionnel, ils font intervenir des phénomènes plus indirects, jouant plus sur l'expression des performances mnésiques que sur le stockage proprement dit.

Nous illustrerons ces deux aspects à partir des données sur la vasopressine obtenues au laboratoire par Béatrice Alescio-Lautier et ses collaborateurs (Alescio-Lautier & Soumireu-Mourat, 1998 ; Alescio-Lautier *et al.*, 2000). Cette substance, au départ hormone neuro-hypophysaire, peut selon les cas être neuromédiateur (notamment dans l'hippocampe, et plus particulièrement l'hippocampe ventral) et neuromodulateur (là encore dans cette même structure). Nous avons montré qu'une microinjection de vasopressine (25 pg) dans l'hippocampe ventral avant une séance de rappel sur une discrimination visuelle chez la Souris améliore très significativement la performance des animaux tant au niveau du rappel que du réapprentissage. Bien plus, l'administration selon le même protocole d'un anticorps anti-vasopressine, qui bloque la vasopressine endogène de l'hippocampe ventral, perturbe au contraire de façon importante le rappel et le réapprentissage. Ceci semble montrer un rôle direct de ce peptide dans la réactivation de la trace lors du rappel mnésique, au niveau de l'hippocampe ventral, où l'on observe des fibres vasopressinergiques dont les corps cellulaires se situent au niveau du noyau médian de l'amygdale (Metzger *et al.*, 1993).

Par ailleurs, l'administration dans l'hippocampe ventral d'antagonistes noradrénergiques couplée avec celle de vasopressine modifie les effets de celle-ci sur les performances en rappel. La phentolamine, antagoniste des récepteurs α , potentialise la facilitation induite par la vasopressine. Au contraire, le propranolol, antagoniste des récepteurs β , bloque l'effet facilitateur de la vasopressine (Metzger *et al.*, 1994). Il y a donc interaction entre la vasopressine et le système noradrénergique, et l'analyse des résultats et de la littérature semble indiquer qu'il s'agirait alors d'un mécanisme de neuromodulation.

Au total, on dispose aujourd'hui de bases solides et d'hypothèses plausibles pour expliquer à la fois le contenu de la mémoire en termes cognitifs et les mécanismes élémentaires de l'encodage, du stockage et du rappel des souvenirs. Les progrès de la neuropsychologie d'une part, de la biologie cellulaire et moléculaire d'autre part, permettent d'esquisser un schéma global de la neurobiologie de la mémoire. Il faut toutefois convenir qu'il reste de nombreuses zones d'ombre, dans la mesure où un domaine comme la mémoire fait appel à l'ensemble des fonctions les plus complexes du fonctionnement cérébral.

BIBLIOGRAPHIE

- Alescio-Lautier B. & Soumireu-Mourat B., Role of vasopressin in learning and memory in the hippocampus, in Urban I. J. A., Burbach J. P. H. & De Wied D. *Progr. Brain Res.*, 1998, 119, 501-521.
- Alescio-Lautier B. Paban V. & Soumireu-Mourat B., Neuromodulation of memory in the hippocampus by vasopressin. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 405, 63-72.
- Bliss T. V. P. & Collingridge G. L., A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 1993, 361, 31-39.
- Bliss T. V. P. & Lomo T., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (London)*, 1973, 232, 331-356.
- Bloch V. & Laroche S., Facts and hypotheses related to the search for the engram. *Neurobiology of learning and memory*, Lynch G., Mc Gaugh J. L. & Weinberger N. M. Eds, The Guilford Press, 1984, 249-260.
- Chaillan F. A., Roman F. S. & Soumireu-Mourat B., Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus and piriform cortex by physiologically meaningful olfactory cues in an olfactory association task. *J. Physiol. (Paris)*, 1996, 90, 3343-347.
- Chaillan F., Roman F. S. & Soumireu-Mourat B., Apprentissage olfactif : les systèmes de mémoire chez le Rat. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1998, 321, 157-161.
- Chaillan F., Truchet B., Roman F. S. & Soumireu-Mourat B., Early polysynaptic potentiation recorded in dentate gyrus during an associative learning task, *Neuroscience*, 1999, 94, 443-451.
- Hebb D. O., The organization of behavior: a neuropsychological theory. New York : Wiley, 1949.
- Metzger D., Alescio-Lautier B., Bosler O., Devigne C. & Soumireu-Mourat B., Effect of changes in the intrahippocampal vasopressin on memory retrieval and relearning. *Behav. Neural Biol.*, 1993, 59, 29-48.
- Metzger D., Alescio-Lautier B. & Soumireu-Mourat B., Involvement of α - and β -noradrenergic receptors in the effects of hippocampal vasopressinergic treatment on retrieval and relearning. *Behav. Neural Biol.*, 1994, 62, 90-99.
- Milner B., Squire L. R. & Kandel E. R., Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 1998, 20, 445-468.
- O'Keefe J. & Nadel L., The hippocampus as a cognitive map. Oxford : Clarendon Press, 1978.
- Roman F., Staubli U. & Lynch G., Evidence for synaptic potentiation in a cortical network during learning, *Brain Res.*, 1987, 418, 221-226.
- Roman F. S., Simonetto I. & Soumireu-Mourat B., Learning and memory of odor-reward association: selective impairment following horizontal diagonal band lesions. *Behav. Neurosci.*, 1993, 107, 72-81.
- Squire L., Mechanisms of memory. *Science*, 1986, 232, 1612-1619.
- Squire L. R. & Kandel E. R., Memory: from mind to molecules. New York : Scientific American Library, 1999.
- Squire L. R. & Zola-Morgan S. M., Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 13515-13522.
- Vinogradova O. S., Functional organization of the limbic system in the process of registration of information: facts and hypotheses, in Isaacson R. L. & Pribram K. H., the Hippocampus, Vol. 2. New York : Plenum Press, 1975, pp. 3-69.