



## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

#### Étude des perturbations de la mémoire induites par hypoxie et potentialité protectrice du piracetam

Waegeneer, Nathalie

*Award date:*  
1990

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix  
FACULTE DES SCIENCES  
Rue de Bruxelles 61 - 5000 NAMUR  
Tél.081/22.90.61 - Telex 59222 facnam-b - Téléfax 081/23.03.91

## Etude des perturbations de la mémoire induites par hypoxie et potentialité protectrice du piracetam.

WAEGENEER Nathalie

### Résumé

Une déplétion dans l'apport d'oxygène au cerveau est fréquemment invoquée pour rendre compte des perturbations mnésiques observées chez certains patients.

Le modèle de l'hypoxie est largement utilisé chez l'animal pour mimer les conditions cliniques de l'amnésie oxyprive. Il permet aussi d'approfondir les recherches gériatriques, puisqu'il semble engendrer des perturbations mnésiques similaires à celles observées au cours du processus de vieillissement.

Dans ce travail, des rats, soumis à un apprentissage opérant complexe basé sur la régulation temporelle, ont été hypoxiés quotidiennement (3,5% oxygène - 10 min). Les effets de ce traitement ont été mesurés sur les capacités d'apprentissage durant une période de 27 jours. Les résultats obtenus permettent de mettre en évidence une perturbation effective des processus de mémorisation et d'écarter d'éventuels effets non spécifiques tels que anxiété, rythme circadien d'activité générale, désinhibition comportementale,...

Dans un deuxième temps, l'action protectrice du piracetam (Nootropil-UCB) vis-à-vis des effets délétères de l'hypoxie a été investiguée. Les résultats révèlent que cette molécule fournit une protection efficace en permettant à l'animal d'apprendre la régulation temporelle mais aussi de stabiliser la performance acquise. Il semble cependant qu'elle n'agisse pas sur la vitesse d'établissement de l'apprentissage.

Mémoire de licence en sciences Biologiques

Septembre 1990

Promoteur : M. Mercier

A mes parents et à Sophie  
A mon professeur de biologie d'humanités supérieures

*Avant de commencer l'exposé du travail, je tiens à adresser mes plus vifs remerciements*

*à Monsieur le Professeur MERCIER, pour l'accueil qu'il m'a réservé au sein du Département de Psychologie Expérimentale ainsi que pour les précieux conseils et l'intérêt qu'il a apporté à mes recherches,*

*à Jacques BRUHWYLER, pour son appui scientifique, ses encouragements et sa grande sympathie,*

*à Eric CHLEIDE, pour ses conseils judicieux,*

*à Messieurs Jean-Pierre PETERS et Vincent MINEUR, qui m'ont considérablement aidée dans le recueil informatique des données,*

*à Monsieur DE SCHRIJVER, pour les cours de pharmacologie et de neurophysiologie qu'il m'a enseignés ainsi que pour les renseignements bibliographiques qu'il m'a aimablement fournis,*

*à Monsieur FEYTMANS, pour ses conseils en statistiques,*

*à Guy HOUBEAU, pour sa sympathie et sa constante disponibilité,*

*à tous les membres du Département de Psychologie, pour l'ambiance de travail qu'ils y créent,*

*à Laurent, pour son soutien moral,*

*à Cécile et Daniel, pour l'exécution de la mise en page de ce travail.*

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	1
<b>PREMIERE PARTIE : APPROCHES THEORIQUES</b>	4
<b>CHAPITRE I MEMOIRE ET APPRENTISSAGE</b>	5
1. PROCESSUS DE MEMORISATION	5
1.1. Acquisition des informations	6
1.2. Fixation mnésique	6
1.2.1. La mémoire à "court terme"	7
1.2.2. La mémoire à "long terme"	7
1.3. Evocation mnésique	8
2. MECANISMES CELLULAIRES ET MOLECULAIRES DE LA MEMOIRE	8
3. PHENOMENE DE REMINISCENCE	10
4. ACTION DES AGENTS AMNESIANTS	11
4.1. Hypothèse de la consolidation	11
4.2. Hypothèse du "retrieval"	12
<b>CHAPITRE II HYPOXIE : AGENT AMNESIANT</b>	14
1. INTRODUCTION	14
2. MECANISMES DES DOMMAGES CELLULAIRES LORS D'UNE HYPOXIE	17
2.1. Acidose et dommages au cerveau	17
2.2. Déficience de l'homéostasie du calcium	17
3. IMPACT DE L'HYPOXIE SUR LA NEUROTRANSMISSION	18
3.1. Action sur le système cholinergique	18
3.1.1. Manipulation cholinergique	19
3.1.2. Etude d'un régime différentiel en choline	20
3.1.3. Processus de récupération	21
3.2. Action sur le système catécholaminergique	22
3.2.1. Action sur la dopamine- $\beta$ -hydrolase	22
3.2.2. Action sur les phospholipides membranaires	23
4. INTERET DU MODELE DE L'HYPOXIE DANS L'ETUDE DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL	23
4.1. Introduction	23
4.2. Déficit du système cholinergique lors du vieillissement	24
4.3. Déficit du système monoaminergique lors du vieillissement	25
4.4. Altérations des capacités d'apprentissage lors du vieillissement	27
5. IMPACT DE L'HYPOXIE SUR LES ADAPTATIONS TEMPORELLES DE L'ORGANISME	27
5.1. Rythmes circadiens	27
5.2. Régulation temporelle	28

<b>CHAPITRE III NOOTROPES :</b>	
<b>TRAITEMENT DU DEFICIT MNESIQUE</b>	30
1. INTRODUCTION	30
2. FACILITATION DE LA MEMOIRE ET DE L'APPRENTISSAGE	30
2.1. Effet du piracetam sur l'acquisition	31
2.2. Effet du piracetam sur la rétention	31
2.3. Augmentation de la résistance aux facteurs amnésiants	31
3. MODE D'ACTION DU PIRACETAM	33
<b>HYPOTHESES DE TRAVAIL</b>	35
<b>DEUXIEME PARTIE : SUJETS, MATERIEL ET METHODE</b>	36
I. EXPERIENCES 1 ET 2 : effets d'un traitement hypoxique chronique sur la mémoire et action protectrice du piracetam contre ces effets	37
1. SUJETS	37
2. MATERIEL	37
2.1. La cage de Skinner	37
2.2. La cage à hypoxie	38
3. METHODE	38
3.1. Programme de conditionnement	38
3.1.1. La familiarisation	38
3.1.2. Le dressage	39
3.1.3. Le renforcement continu	39
3.1.4. Le programme à intervalle fixe	39
3.2. Traitement hypoxique	40
3.2.1. Groupe traité	40
3.2.2. Groupe contrôle	40
3.3. Traitement pharmacologique	41
3.3.1. Groupe piracetam	41
3.3.2. Groupe placebo	41
4. ENREGISTREMENT DES DONNEES	42
5. TRAITEMENTS STATISTIQUES	43
II. EXPERIENCE 3 : effet de l'hypoxie sur le rythme circadien d'activité générale	43
1. SUJETS	43
2. MATERIEL	43
3. METHODE	44
3.1. Groupe traité	44
3.2. Groupe contrôle	44
3.3. Planification de l'expérience	44
4. TRAITEMENTS STATISTIQUES	44

<b>TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSIONS</b>	45
INTRODUCTION	46
I. EXPERIENCE 1 : effet d'une hypoxie chronique induite chez des rats en cours d'apprentissage	47
1. RESULTATS	47
1.1. Analyse séparée des quatre paramètres caractérisant la performance des rats	47
1.1.1. Temps de pause	47
1.1.2. Taux de réponses	47
1.1.3. Index de courbure	48
1.1.4. Distribution temporelle	48
1.2. Analyse d'ensemble des quatre paramètres	49
2. DISCUSSION	51
II. EXPERIENCE 2 : effets protecteurs du piracetam contre les perturbations induites par hypoxie chronique chez des rats en cours d'apprentissage	57
1. RESULTATS	57
1.1. Analyse séparée des quatre paramètres caractérisant la performance des rats	57
1.1.1. Temps de pause	57
1.1.2. Taux de réponses	57
1.1.3. Index de courbure	58
1.1.4. Distribution temporelle	58
1.2. Analyse d'ensemble des quatre paramètres	59
2. DISCUSSION	60
III. EXPERIENCE 3 : effets d'une hypoxie chronique sur le rythme d'activité générale des rats	61
1. RESULTATS	61
2. DISCUSSION	61
<b>CONCLUSIONS GENERALES</b>	63
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	

# INTRODUCTION GENERALE

Depuis longtemps déjà les scientifiques portent un intérêt certain au fonctionnement de la mémoire, et de nombreuses expériences sont menées afin d'approfondir les connaissances concernant les mécanismes gouvernant son élaboration et son fonctionnement.

L'apprentissage et la mémoire interviennent en effet sans cesse chez l'homme, puisque pratiquement toutes ses activités sont basées sur ces deux principes.

De plus, on constate que la moyenne d'âge dans nos pays occidentaux tend à s'élever. Or, un des problèmes majeurs accompagnant le vieillissement est celui des altérations cognitives parmi lesquelles les perturbations mnésiques prédominent largement. On comprend dès lors aisément qu'il est vital d'appréhender les processus mis en jeu dans l'élaboration de la mémoire afin de pouvoir y remédier en cas de pathologie.

Mais l'étude d'un tel sujet trouve également d'autres applications. C'est ainsi que parmi les pilotes d'avions, les plongeurs sous-marins, les alpinistes, les astronautes, les nourrissons, les patients présentant des problèmes vasculaires ou pulmonaires,... on peut également voir se produire, pour des raisons diverses, une diminution dans l'apport d'oxygène au niveau du cerveau, ce qui a pour conséquence d'induire des perturbations mnésiques.

Devant la complexité des phénomènes liés à la mémoire, de nombreuses techniques d'étude ont été proposées. L'investigation clinique concernant des patients atteints de lésions cérébrales au niveau des zones du cerveau intervenant dans les processus de mémorisation, ou encore l'étude d'ablations chirurgicales, ont fourni des données précieuses dans ce domaine. Mais l'expérimentation animale reste de loin la plus utilisée et la plus prometteuse.

Plusieurs modèles animaux ont été proposés et le plus fréquemment utilisé est le modèle de l'hypoxie. Le traitement hypoxique, consistant en un amoindrissement de l'apport en oxygène à l'organisme, a effectivement comme effet de produire des altérations au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, zones du cerveau dont on connaît l'importante contribution dans les processus mnésiques.

L'approche d'un problème aussi complexe requiert, plus que tout autre, pour être complète, une analyse pluridisciplinaire. Différentes disciplines agissent déjà de concert en vue de fournir une vision intégrée du fonctionnement de la mémoire. Les biochimistes et les neurophysiologistes se penchent sur les processus mnésiques pour analyser les mécanismes internes qui régissent la mémoire. A ce propos, ils ont pu mettre en évidence que l'hippocampe est la zone clef du cerveau intervenant dans l'élaboration de la mémoire, que la synthèse des protéines est indispensable à la consolidation de l'information, que l'acétylcholine est le

neurotransmetteur prépondérant dans ces processus, et enfin, que des structures physiques apparaissent dans le cerveau lorsqu'est acquis un apprentissage.

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de la psychopharmacologie expérimentale et se veut complémentaire des autres approches. Il consiste d'abord à étudier les impacts comportementaux de l'hypoxie sur la mémoire et l'apprentissage chez le rat. Ce type d'étude devrait fournir de précieux renseignements sur les processus mnésiques puisque, contrairement aux autres disciplines, il permet de préserver une intégrité maximale à l'animal et de ce fait autorise une adaptation des stratégies comportementales aux circonstances amnésiques, ce qui la plupart du temps s'observe également chez l'homme. La méthodologie employée consiste à soumettre le rat à une hypoxie chronique faisant suite à chaque séance d'apprentissage. Cet apprentissage est complexe et conditionne le sujet à estimer un intervalle temporel de 60 secondes.

Ensuite, la potentialité antagoniste du piracetam vis-à-vis des effets de l'hypoxie sera testée. Selon les hypothèses actuelles, cette molécule, appartenant à la classe des nootropes, pourrait améliorer la mémoire et augmenter la résistance aux facteurs amnésiants.

Avant de conclure à une action réelle de l'hypoxie sur la mémoire et à une action antagoniste de la part du piracetam, des effets non spécifiques tels que le stress, des problèmes moteurs, une modification des rythmes circadiens d'activité générale... seront à envisager en même temps que l'analyse approfondie de la performance des sujets expérimentaux, pour permettre d'exclure leur impact au plan comportemental.

PREMIERE PARTIE

APPROCHES THEORIQUES

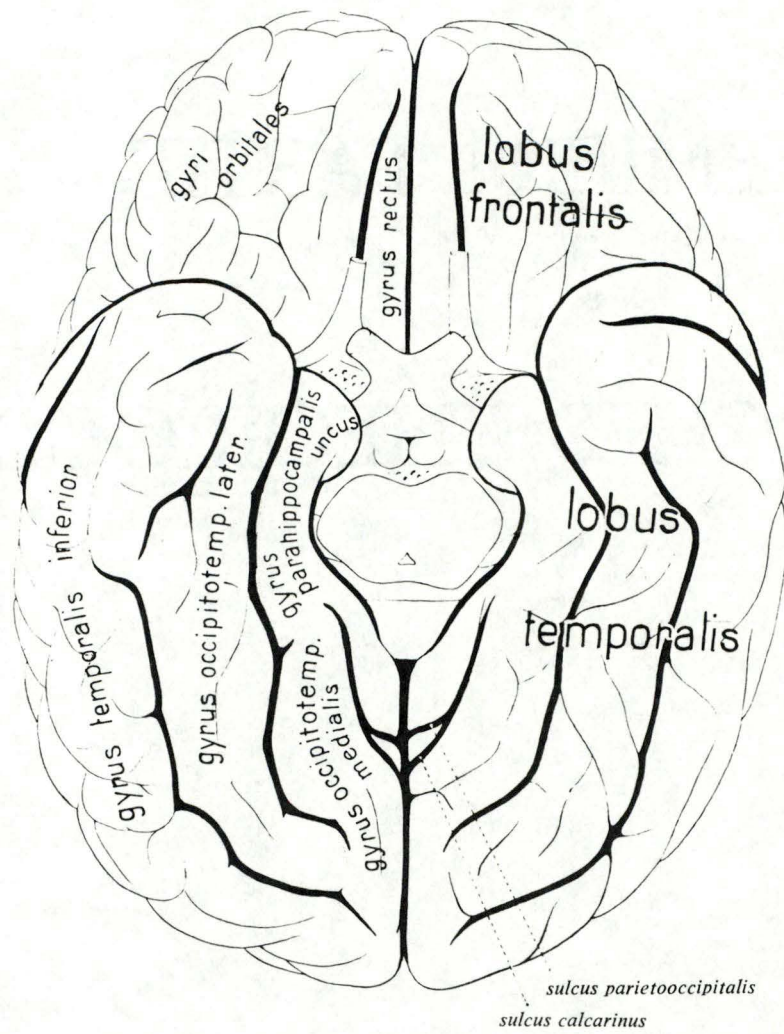
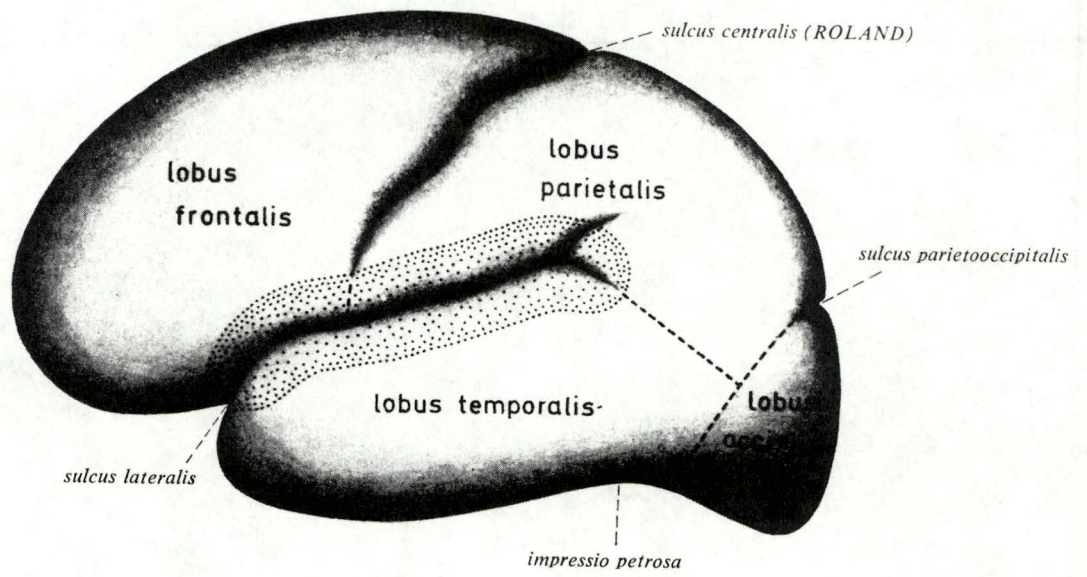


Fig 1 Localisation des lobes frontal et temporal. (Ferner et Staubesand).

# CHAPITRE I: MEMOIRE ET APPRENTISSAGE

## 1. PROCESSUS DE MEMORISATION

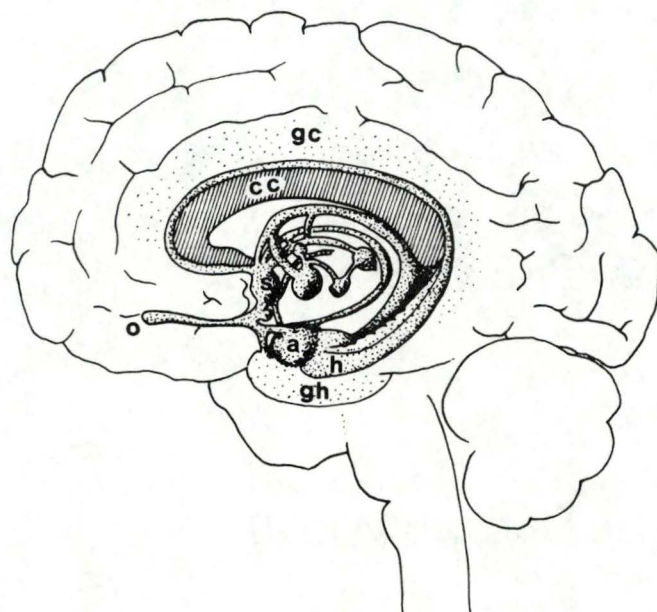
D'après la conception de Luria (1977), le premier élément fonctionnel du cerveau est une unité d'entrée, de codage et de stockage des informations provenant de l'organisme lui-même et du monde extérieur. Chaque fois qu'un stimulus approprié intervient, l'excitation est transmise par l'intermédiaire de relais synaptiques bien déterminé au cortex cérébral. L'information est alors codée et stockée pour un laps de temps pouvant varier.

Le lobe temporal (fig.1) ainsi que l'hippocampe (fig.2) participent aux phénomènes d'apprentissage et de mémorisation (Isaacson et Pribram, 1975; Giurgea, 1985). Le cas d'un sujet (HM) ayant subi l'ablation bilatérale de l'hippocampe (fig.3) afin de diminuer la fréquence et la sévérité de ses crises d'épilepsie, montre combien cette partie du cerveau intervient dans les processus de mémorisation (Cardo, 1977). "HM" mena une vie à peu près normale, sans troubles perceptifs ni intellectuels. Par contre, des troubles massifs de la mémoire apparurent. Il gardait une bonne mémoire immédiate, c'est-à-dire qu'il pouvait restituer immédiatement une information reçue. De même il se souvenait normalement d'évènements antérieurs à l'opération. Par contre, il ne semblait plus constituer de nouveaux souvenirs.

Il ressort de ce cas clinique que la prise en charge et la conservation d'une information par le cerveau résulteraient d'opérations différentes, à savoir, dans l'ordre chronologique des évènements (Cardo, 1977):

- une mémorisation immédiate de courte durée (non perturbée par l'ablation de l'hippocampe).
- une phase intermédiaire, appelée phase de consolidation (c'est cette phase qui serait atteinte chez HM).
- enfin, une mémorisation stable de longue durée qui, elle non plus, n'est pas atteinte par les lésions hippocampiques.

a)



-Reptile

-Mammifère primitif  
marsupial

-Homme

b)

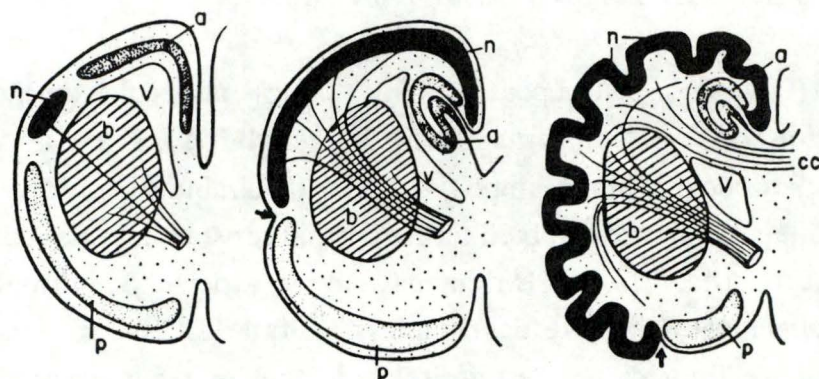


Fig 2 Système limbique.

a) représentation d'ensemble.

Il s'agit d'un ensemble complexe de noyaux et de voies nerveuses, richement relié à l'hypothalamus, au tronc cérébral et, évidemment, au néocortex.

S : septum  
A : amygdale (dans le lobe temporal)  
H : hippocampe  
G C : gyrus cingulaire  
G H : gyrus hippocampique

Les corps mammillaires de l'hypothalamus en font également partie.  
(Changeux, 1983).

b) diagramme illustrant l'apparition de l'hippocampe dans la phylogénèse.

L'hippocampe est le "vieux cortex" correspondant aux hémisphères du cerveau des reptiles et des mammifères primitifs, internalisés à la suite de l'expansion du néocortex. (Changeux, 1983).

Au-delà de la clinique, des expériences ont également été réalisées en laboratoire. Kimble (1970) apprend à des rats témoins et à des rats sans hippocampe à choisir une allée éclairée et à négliger une allée obscure. Les animaux sont assoiffés et ne trouvent de l'eau qu'à l'extrémité de l'allée éclairée. Les rats opérés apprennent aussi vite que les rats témoins. Après apprentissage, les animaux, toujours assoiffés, sont introduits à nouveau dans l'appareil, mais on retire la boisson à l'extrémité de l'allée éclairée. Au cours des essais successifs dans cette nouvelle situation, l'animal normal met de plus en plus de temps à aller jusqu'au bout de l'allée éclairée et même finit par ne plus y aller du tout. En l'absence de la récompense, il inhibe le comportement acquis antérieurement (extinction). Par contre, les animaux sans hippocampe continuent à aller jusqu'au bout de l'allée dépourvue de récompense, à la même vitesse, et cela pendant 5 jours consécutifs. Les animaux ne sont plus capables de supprimer ou d'inhiber le premier comportement acquis. En d'autres termes, ils présentent une désinhibition comportementale.

Le lobe frontal (fig.1), quant à lui, assure le contrôle de l'accomplissement d'un programme d'activité. C'est ainsi qu'il contribue plus à la mémoire à court terme, tandis que l'hippocampe contribue plus à la mémoire à long terme (Giurgea, 1985).

Du point de vue neurophysiologique et surtout psychopharmacologique, on considère habituellement trois niveaux dans la mémoire: l'acquisition, la fixation et l'évocation (Giurgea, 1985; Delacour, 1987).

### 1.1. Acquisition des informations

Pour qu'une mémoire se forme, il faut que les stimuli soient enregistrés. Lors du trajet entre le récepteur sensoriel et le cortex, la plupart des informations se perdent. Ces pertes sont bénéfiques, car enregistrer toutes les variations du milieu, ne permettraient pas de présenter un comportement organisé et adaptatif (Giurgea, 1985).

Les structures impliquées dans la phase d'acquisition ou d'enregistrement sont les récepteurs et les voies afférentes qui, à travers les relais sous corticaux, véhiculent l'information jusqu'au cortex cérébral. C'est l'interaction entre l'excitation et l'inhibition à chaque niveau du système nerveux central qui détermine l'accès de l'information aux centres supérieurs (Giurgea, 1985).

### 1.2. Fixation mnésique

Une fois l'information enregistrée, il faut, pour que se forme une mémoire, que cette information soit retenue et consolidée. Deux grands types de mémoires sont reconnus

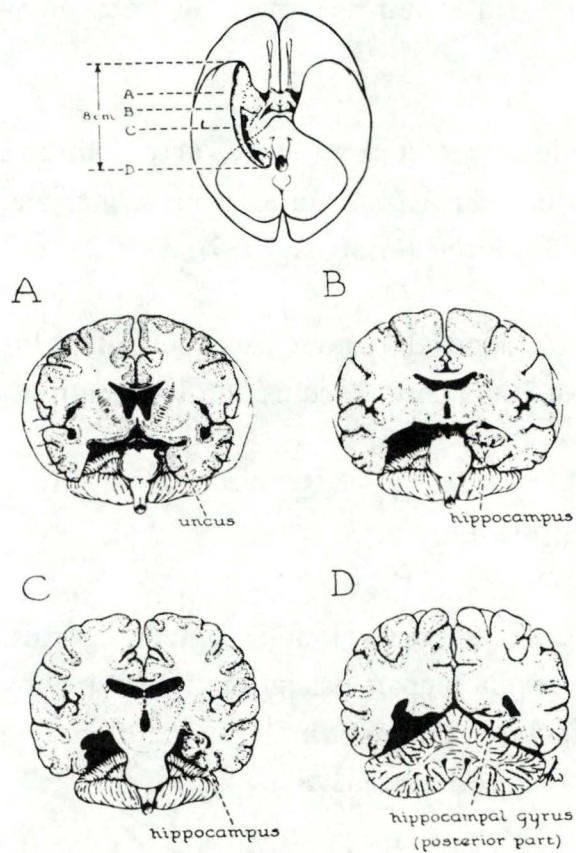


Fig 3 Section dans un cerveau humain montrant la partie du cerveau retirée lors de l'ablation effectuée par le Dr. Scoville sur le patient H.M.

L'opération fut bilatérale, mais le schéma présenté garde un côté intacte. (Milner, 1972).

actuellement (Giurgea, 1985):

- la mémoire à "court terme"
- la mémoire à "long terme"

### 1.2.1. La mémoire à "court terme" (Giurgea, 1985)

Certaines mémoires ne persistent que pendant quelques fractions de secondes, quelques minutes, au maximum une heure. Elles assurent la rétention pour un bref instant de ce qui se passe autour de l'organisme et l'autorisent à prendre une décision (agir ou ne pas agir), puis à oublier afin de focaliser l'attention sur d'autres informations. La principale structure impliquée dans cet aspect de la mémoire est le lobe frontal. Le mécanisme neurophysiologique de la mémoire à court terme semble être dû principalement à la persistance de l'excitation sur des circuits réverbérants (fig.4).

### 1.2.2. La mémoire à "long terme" (Giurgea, 1985)

Certaines mémoires, une fois fixées, persistent pratiquement toute la vie. La mémoire à long terme est donc très stable. On ne parlera plus d'effacement, mais plutôt d'inhibition des mémoires à long terme. Déjà en 1927, Pavlov avait montré que si après une performance stabilisée il y a extinction, c'est-à-dire disparition du réflexe conditionné à la suite de la répétition du stimulus conditionné non suivi du stimulus inconditionné, ce réflexe, apparemment oublié, pourrait réapparaître spontanément.

Si les mémoires à court terme ne se transforment pas systématiquement en mémoires à long terme, au contraire toutes les mémoires à long terme sont au départ des mémoires à court terme. Selon l'hypothèse de la consolidation mnésique (Thinès et Lempereur, 1984; Delacour, 1987), c'est pendant cette phase transitoire de la consolidation que les mémoires en cours de formation sont particulièrement sensibles aux facteurs amnésiants.

D'après Scoville et Correll (1973), l'hippocampe ne serait pas un lieu de stockage, mais plutôt un lieu de passage permettant la consolidation des traces au niveau cortical.

La mémoire à long terme paraît se consolider dans le cortex cérébral de façon diffuse et bilatérale (Laborit, 1981). Les deux hémisphères semblent cependant avoir des fonctions relativement distinctes (ex. informations visuelles ou verbales dont l'engrammation mnésique semble séparée) (Laborit, 1981).

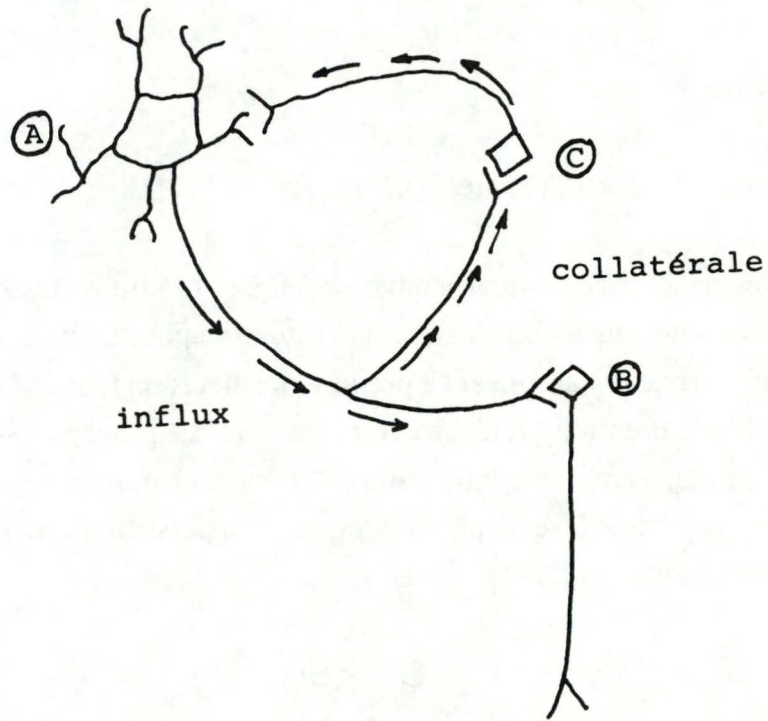


Fig 4 Circuit réverbérant.

L'axone A génère un potentiel d'action qui arrive au neurone B, mais également au neurone C via des collatérales. L'excitation de C retourne vers A, ce qui maintient ainsi l'excitation pendant un certain temps sur un circuit, appelé réverbérant. Compte tenu du fait qu'un circuit réverbérant peut toucher des milliers de neurones, on comprend que l'excitation en question peut se maintenir assez longtemps. (Giurgia, 1985).

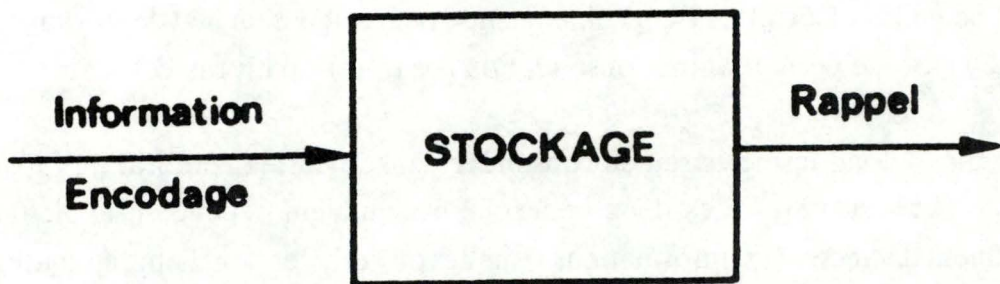


Fig 5 Modèle de base des représentations de la mémoire distinguant une phase d'entrée, d'encodage, une phase de stockage et une phase de rappel, de re-lecture de l'information mémorisée. (Delacour, 1987).

Le mécanisme physiologique de la consolidation mnésique à long terme est essentiellement neuro-chimique et lié à la capacité du système nerveux central de synthétiser de nouvelles protéines. L'ARN et la synthèse protéique y jouent donc un rôle important (Hyden et Lange, 1970; Laborit, 1973).

De nombreux travaux ont montré l'impossibilité d'établir la mémoire à long terme lorsque la synthèse des protéines est bloquée (McGaugh et Herz, 1972; Agranoff et al., 1978; Dunn, 1980; Squire, 1980). Les bases théoriques de ces études ont été discutées par Agranoff (1967) et Agranoff et al. (1978). On a montré également l'accroissement de l'incorporation d'a.a. marqués dans l'hippocampe à la suite de l'apprentissage. Barondes (1970) a clairement montré que la mémoire à court terme, quant à elle, ne dépend pas de la capacité de néo-synthèse de protéines.

Par ailleurs, Gordon (1971) a émis l'hypothèse que les détériorations de la mémoire liées à l'âge pouvaient être dues, au moins partiellement, au ralentissement des synthèses d'ARN et des protéines inhérent au vieillissement. Par conséquent, des médicaments capables de compenser les déficits mnésiques dus à des inhibitions de la synthèse de protéines pourraient être utiles chez des patients psychogériatriques souffrant de déficits mnésiques (Giurgea, 1982).

Kesner et Conner (1972) mettent en évidence expérimentalement que les mécanismes de la mémoire à court terme et à long terme font appel à des mécanismes indépendants, l'un pouvant être supprimé sans alteration de l'autre.

### 1.3. Evocation mnésique

Il ne suffit pas d'avoir quelque part dans le cerveau une information convenablement stockée, encore faut-il pouvoir y accéder en temps voulu (fig.5). Au point de vue neurophysiologique, c'est l'aspect le moins bien connu. En effet, on ne sait pratiquement rien quant aux mécanismes impliqués dans l'évocation mnésique. L'hippocampe est à nouveau l'une des structures clés évoquées dans ce domaine (Giurgea, 1985).

## 2. MECANISMES CELLULAIRES ET MOLECULAIRES DE LA MEMOIRE

Alkon (1989) a étudié la mémorisation et la nature chimique de la mémoire associative chez le lapin à l'aide d'une procédure de conditionnement pavlovien. Les circuits neuronaux et les modifications cellulaires responsables de l'apprentissage et de la mémoire ont été déterminés pour cette espèce. L'auteur a étudié plus particulièrement les neurones appelés cellules

pyramidales CA<sub>1</sub> dans l'hippocampe. L'association temporelle de stimuli, répétée au cours du conditionnement, modifie durablement ces neurones cibles: le débit des ions K<sup>+</sup> à travers les canaux membranaires diminue.

Ces modifications semblent résulter du déplacement de la protéine kinase C, "calcium dépendant", depuis le cytoplasme vers la membrane plasmique, ce qui augmente ainsi l'excitabilité de ces cellules. Chez les animaux témoins, qui n'ont pas été soumis aux stimuli ou qui ont été exposés à des stimuli aléatoires, le débit d'ions K<sup>+</sup> n'est pas réduit. La diminution du débit ionique n'est donc pas due aux stimuli eux-mêmes, mais à leur relation temporelle.

Il est possible de déclencher artificiellement le déplacement et l'activation de la protéine kinase C au moyen d'une substance chimique, l'ester de phorbol. Quand on ajoute cette substance à des cellules pyramidales CA<sub>1</sub>, la protéine kinase C se déplace vers la membrane et le débit de K<sup>+</sup> diminue. On a découvert que le déplacement de la protéine kinase C survient durant les jours qui suivent le conditionnement des lapins.

Des expériences du même type ont été réalisées sur l'escargot de mer Hermisenda crassicornis. A ce propos, Alkon (1989) montre que la protéine kinase C qui a migré vers la membrane, subsiste aussi longtemps que l'escargot conserve le souvenir de l'association des stimuli du conditionnement. L'auteur a prouvé que le conditionnement d'Hermisenda régit les mouvements de la protéine kinase C et l'excitabilité des cellules, en mesurant la concentration en protéines auxquelles la protéine kinase C ajoute des groupes phosphates. Pour une de ces protéines cibles, le nombre de groupes phosphates augmente lors du conditionnement. Alkon et Nelson ont proposé une participation de cette protéine à la régulation des canaux ioniques. Le mode d'action de la protéine kinase C est sans doute particulièrement approprié à la mémorisation car cette enzyme semble capable de déclencher des modifications cellulaires durables voire permanentes. On remarque également que la mémorisation s'accompagne d'une modification caractéristique des concentrations intracellulaires en diverses protéines. De plus les modifications de la synthèse protéique s'accompagnent de remaniements de l'arborisation dans une zone particulière du cerveau. Cinq jours après que les escargots aient subi un apprentissage, on observe que les dendrites de cette zone sont moins ramifiées chez les escargots entraînés que chez les escargots témoins. Cette modification de structure incite à penser que les branches participant aux interactions synaptiques qui déclenchent l'association sont conservées ou multipliées, alors que les branches provoquant d'autres réactions au stimulus sont éliminées. C'est l'hypothèse de concentration.

Cependant, on sait que les animaux que l'on stimule fortement ont des neurones corticaux plus ramifiés que les animaux peu exposés aux stimuli sensoriels, mais la concentration observée

chez Hermissenda, après la mémorisation de l'association est bien différente des modifications structurelles observées lors des apprentissages non associatifs. Les réarrangements observés ne résultent donc pas de la stimulation sensorielle elle-même, mais de l'ordre chronologique des stimuli. Changeux et Edelman ont attribué à l'apprentissage et à la mémoire ce mécanisme de "Darwinisme neuronal", initialement observé lors du développement d'un individu.

Ainsi, Alkon (1989) insiste sur le fait que les neurones participant à la mémorisation ont des propriétés dynamiques; quand ils sont matures, ces neurones ne se divisent plus, mais peuvent encore se transformer de façon spectaculaire.

Chez Hermissenda, ces transformations se déroulent à diverses échelles de temps, de la seconde à la journée, voire davantage, et elles concernent des zones cellulaires différentes. En effet, on a récemment observé qu'un jour après une séance de conditionnement, la concentration en protéine kinase C augmente surtout dans les parties de la membrane situées près des corps cellulaires des neurones pyramidaux  $CA_1$ , et un peu moins à proximité des dendrites qui ont reçu l'information sensorielle. Deux jours plus tard, la répartition de l'enzyme est complètement différente: on trouve beaucoup plus de protéine kinase C près des dendrites que dans les corps cellulaires.

### 3. PHENOMENE DE REMINISCENCE

Cardo (1977) a choisi l'épreuve de la cage de Skinner pour mettre ce phénomène en évidence. Si l'on sépare la première séance d'apprentissage (15 minutes) de la deuxième par un intervalle de 24 heures, les souris blanches (de souche balb/c) présentent une amélioration des performances dès le début de la deuxième séance. Cette brusque augmentation des performances montre que l'animal a continué à apprendre pendant le repos de 24 heures. Pour savoir si cet apprentissage est progressif, des performances ont été contrôlées après des intervalles de repos variant de 0 à 24 heures. On remarque alors que la progression n'est pas linéaire: il y a d'abord une détérioration des performances durant la première heure; trois heures après, on observe un début d'amélioration des performances; au temps  $t=6h$ , l'amélioration est égale à celle obtenue au temps  $t=24h$  et ne varie plus.

Durant la séance initiale, lorsque l'animal ne maîtrise pas encore le problème posé, certaines conduites aléatoires sont récompensées après coup par l'arrivée de nourriture; d'autres, par contre, ne le sont pas. Si l'on considère l'apprentissage lui-même comme une amélioration des performances, le mécanisme le plus simple que l'on puisse envisager pour en rendre compte, est une opération de sélection entre deux types de conduites: ceux ayant abouti à une

récompense seraient conservés, ceux n'ayant pas conduit à la récompense seraient au contraire inhibés. La reminiscence peut se comprendre par la mise en oeuvre du même processus de sélection, mais la différence avec l'apprentissage normal est que cette opération, au lieu de se faire sur des informations immédiatement reçues, s'effectue sur des informations stockées, mémorisées (Cardo, 1977).

#### **4. ACTION DES AGENTS AMNESIANTS**

L'amnésie est une diminution ou une perte totale de la mémoire, qui peut être due à diverses causes. Les agents amnésiants, par exemple, sont capables d'induire artificiellement une amnésie chez l'animal. Ils sont d'ailleurs largement utilisés en laboratoire pour l'étude des processus de mémorisation et d'apprentissage (D'Andrea et Kesner, 1973; David-Remacle, 1973; Sara, 1974; Anderson et Robichaud, 1975).

Deux types d'amnésies peuvent survenir (Giurgea, 1985). D'une part l'amnésie rétrograde, pour laquelle on observe une perte des informations qui auraient dû être enregistrées avant un traitement ou un accident amnésiant. La commotion cérébrale en est un exemple: bien que le sujet soit parfaitement conscient après l'accident, les informations reçues quelques minutes avant la commotion sont oubliées. La commotion a empêché la fixation. D'autre part l'amnésie antérograde, pour laquelle les mémoires anciennes restent disponibles et reviennent même spontanément, alors que former de nouvelles mémoires stables devient de plus en plus difficile.

Il existe deux hypothèses différentes en ce qui concerne l'action des agents amnésiants: l'hypothèse de la consolidation et l'hypothèse du "retrieval". Ces deux hypothèses conduisent à des prédictions différentes au sujet des caractéristiques de l'amnésie rétrograde. Ces prédictions concernent la permanence de l'amnésie, la dépendance en fonction du temps des effets du traitement amnésique, et l'influence de situations pré ou post-apprentissage sur le degré de l'amnésie

##### **4.1. Hypothèse de la consolidation**

L'hypothèse de la consolidation propose que l'information reçue passe d'un état fragile, facilement effaçable par des perturbations du SN, à un état plus tardif, dans lequel elle est beaucoup plus résistante et solide (Squire et Cohen, 1984). Le transfert d'un état à l'autre est un processus dépendant du temps.

Selon cette hypothèse, c'est durant cette étape que les agents amnésiants perturberaient, voire détruiraient, l'information (Thinès et Lempereur, 1984; Delacour, 1987). Cette phase labile peut être modifiée par des procédures expérimentales qui modifient l'activité neuronale. Cependant, en examinant les résultats disponibles sur l'amnésie rétrograde induite par manque d'O<sub>2</sub>, ces suppositions apparaissent controversées. Il n'a en effet pas été établi à 100% que de courtes périodes de ce traitement amnésiant causent réellement une amnésie rétrograde (Flohr, 1979).

Bloch (1970) a proposé que le processus de consolidation requerrait un niveau minime d'éveil et qu'il pourrait se faire beaucoup plus tard que l'enregistrement de la nouvelle information, peut être lors du sommeil paradoxal.

#### 4.2. Hypothèse du "retrieval" (récupération)

Cette hypothèse part du principe que les processus de fixation sont de courte durée, conduisant à une structure stable en quelques fractions de seconde. Cela signifie que la consolidation est finie avant que n'agisse suffisamment l'agent amnésiant (Flohr, 1979). Il est donc suggéré que ce n'est pas le processus de fixation qui est perturbé par les agents amnésiants, mais plutôt le processus de retrieval, c'est-à-dire, le processus permettant d'aller rechercher l'information stockée (Flohr, 1979; Thinès et Lempereur, 1984).

Selon l'hypothèse de la consolidation, l'amnésie devrait être permanente. Le recouvrement de la mémoire supporterait plutôt l'hypothèse du retrieval (Quartermain et al., 1970; Flohr, 1979). Certains auteurs ont montré que le recouvrement de la mémoire peut être le résultat d'utilisation de "pré-test reminders" (Flohr, 1979), c'est-à-dire d'éléments remémorisants précédant directement le test. Ainsi, Sara (1973) observe pour l'amnésie rétrograde induite expérimentalement par hypoxie, qu'un recouvrement est possible. Une simple réexposition à l'environnement d'apprentissage avant le test de rétention est suffisante pour entraîner un recouvrement. Celui-ci ne peut être empêché par une deuxième hypoxie, de même durée et de même intensité que la première, effectuée immédiatement après la réexposition. Ces résultats ne sont pas en concordance avec le concept de la consolidation et renforcent plutôt l'hypothèse du retrieval.

Dans le cas du patient "HM", cité précédemment (Cardo, 1977), il est probablement inexact d'avancer qu'il ne peut plus du tout constituer de souvenirs de longue durée. "HM" a pu acquérir certaines informations et les restituer correctement plusieurs jours après. L'observation de Starr et Phillips (1970) semble indiquer que le déficit n'est pas dans l'opération de stockage, mais réside plutôt dans l'impossibilité de retrouver une information. Il s'agirait donc d'un déficit de rappel.

Différents auteurs, dont Weiskrantz (1973), ont observé que les fausses réponses des sujets amnésiques sont en réalité des réponses qui concernent des apprentissages effectués les jours précédents. Il semble que ces sujets mélangent des informations d'origines différentes et qu'ils sont dans l'impossibilité d'extraire l'information pertinente de l'ensemble des informations stockées. D'où l'hypothèse selon laquelle le déficit mnésique résulterait en fait d'un excès d'interférences (Weiskrantz, 1973).

L'absence de l'hippocampe entraînerait une augmentation des interférences. Cette augmentation résultant elle-même, de l'impossibilité d'inhiber des informations antérieurement acquises (Weiskrantz, 1973).

Chleide et al. (soumis pour publication) ont étudié l'effet d'un traitement hypoxique amnésiant sur les processus de retrieval chez des rats pour lesquels une performance est déjà stabilisée. Dans ce cas, l'hypothèse de la consolidation ne peut être évoquée pour expliquer les résultats obtenus puisque l'information est déjà stockée lorsqu'on fait subir le traitement hypoxique aux rats.

La méthode que les auteurs ont utilisée repose sur le programme du renforcement à intervalle fixe (FI), programme qui permet de rendre compte de l'estimation temporelle du rat soumis à l'expérience. Dans ce conditionnement opérant, le renforcement dépend de la première réponse qui est émise après qu'un intervalle de temps spécifique se soit écoulé depuis le renforcement précédent. Les réponses émises durant ce délai ne sont pas renforcées mais n'interrompent pas l'écoulement temporel (Macar, 1980; Richelle et Lejeune, 1980). Les auteurs envisagent également la possibilité que la dégradation de la performance puisse être interprétée en terme de perturbations des mécanismes d'estimation temporelle eux-mêmes plutôt qu'en une atteinte du processus de mémorisation.

Les résultats montrent que la rétention est perturbée après la première session d'hypoxie. Celle-ci se caractérise par une forte chute du taux de réponses et par un changement dans la distribution temporelle des réponses.

Cependant, les auteurs restent prudents avant d'attribuer ces changements à une perturbation du processus de retrieval. Néanmoins, des contrôles réalisés en parallèle prouvent que les effets ne sont pas dus à des facteurs non spécifiques tels que stress, peur, changements motivationnels, abaissement du niveau d'activité générale ou de la performance motrice.

## CHAPITRE II: HYPOXIE: AGENT AMNESIANT

### 1. INTRODUCTION

1.1. L'hypoxie consiste en un amoindrissement de l'apport en oxygène à l'organisme, chaque organe étant plus ou moins atteint selon sa propre sensibilité.

La sensibilité du cerveau à l'hypoxie est plus grande que celle des autres organes, car il a une haute demande en  $O_2$  et que peu d'énergie est produite de façon anaérobie (Smith et Sokoloff, 1981). Bien qu'il n'y ait pas d'apparentes alterations du métabolisme de l'énergie du cerveau lors d'une hypoxie normobarique de 7% d' $O_2$  (Mac Millan et Siesjö, 1971; Duffy et al., 1972; Davis et al., 1973; Bachelard et al., 1974; Norberg et Siesjö, 1975), il se produit quand même des perturbations du comportement chez les animaux expérimentés (Brown et Engel, 1973; Brown et al., 1973, 1975).

L'hypoxie est fréquemment invoquée pour rendre compte des altérations des fonctions mentales (Luft, 1965; Siesjö, 1978; Freeman et al., 1986), particulièrement chez les patients qui ont des problèmes cardiaques ou pulmonaires (Gibson et al., 1981). En effet, elle cause des changements dans le comportement qui sont accompagnés par de sévères perturbations des fonctions cognitives.

Au niveau neuronal, l'hypoxie peut être due à une chute du flux sanguin cérébral -ischémie- ou à une chute critique dans le contenu en oxygène -hypoxie artérielle- (Siesjö, 1985).

L'hypoxie artérielle peut elle-même être due à:

- une diminution de la pression partielle en oxygène ( $PO_2$ ), ou une chute de saturation de l'hémoglobine en oxygène (hypoxie hypoxique)
- une faible concentration en hémoglobine (hypoxie anémique) (Siesjö, 1985).

On parlera d'hypoxie hypobarique lorsque la  $PO_2$  est réduite suite à une diminution de la pression barométrique, et d'hypoxie normobarique lorsque la concentration en oxygène est diminuée (Dora et Kovach, 1987).

Les conditions hypoxiques peuvent être induites par différents types de traitements. En voici quelques exemples:

- compression de la poitrine (Hayes, 1953),
- simulation d'altitude (Trouvin et al., 1986; Alybaev et al., 1987),
- mélange  $O_2-N_2$  appauvri en  $O_2$  (Anderson et Robichaud, 1975; Flohr, 1979; Chleide et al., 1989).
- ischémie cérébrale provoquée par blocage du flux sanguin à travers les carotides (Baldwin et Soltysik, 1965, 1966, 1969; Nielson, 1968).
- injection de nitrite de sodium (Gibson et Blass, 1976; Freeman et al., 1986), transformant l'hémoglobine en méthémoglobine, ce qui a pour effet de diminuer le transport d' $O_2$ .
- injection de cyanure de potassium, dissociant la cytochrome oxydase et donc diminuant la possibilité d'utilisation de l' $O_2$  (Gibson et Blass, 1976).
- intoxication au monoxyde de carbone (Siesjö, 1985).

On a pu mettre en évidence que les effets de l'hypoxie varient en fonction de son moment d'application (Flohr, 1979). Dans une tâche d'évitement en un essai, Flohr (1979) affirme que l'application de l'hypoxie avant ou juste après l'apprentissage ne produit pas d'amnésie. Cependant, s'il soumet l'animal à l'hypoxie entre 5 et 420 minutes après l'apprentissage, il observe une amnésie significative. Pendant ce laps de temps, l'effet n'est pas gradué, c'est-à-dire, qu'il n'y a pas de corrélation entre le déficit de rétention et l'intervalle de temps écoulé depuis l'apprentissage jusqu'au traitement hypoxique.

Bien qu'un recouvrement spontané de la mémoire ne soit pas observé, l'amnésie rétrograde induite par hypoxie n'est pas nécessairement permanente et peut être modifiée par des expériences pré ou post-apprentissage (Sara, 1973).

Dans des expériences multi-essais, les effets amnésiques peuvent disparaître si l'hypoxie est appliquée répétitivement (Ledwith, 1967; Flohr, 1979).

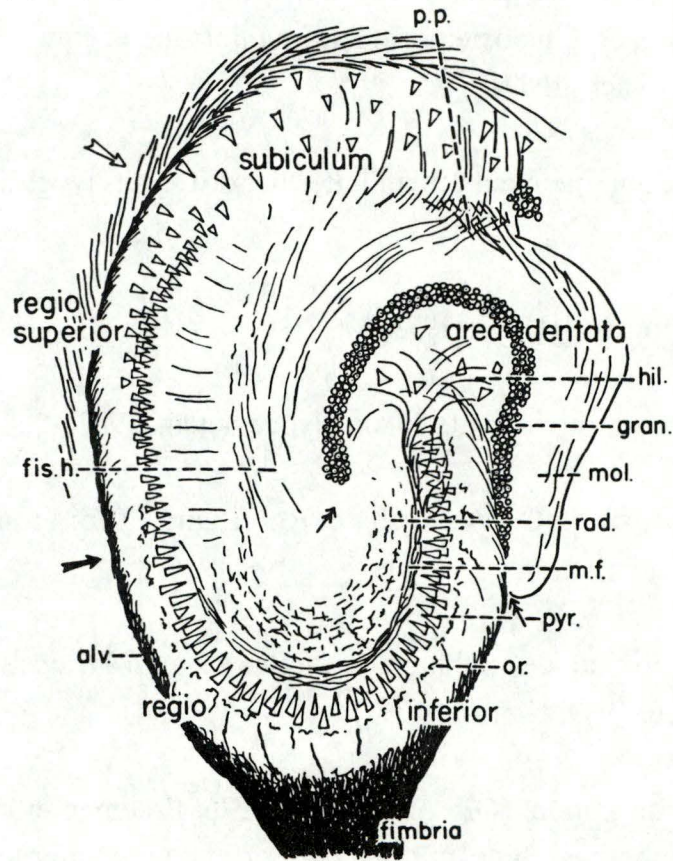
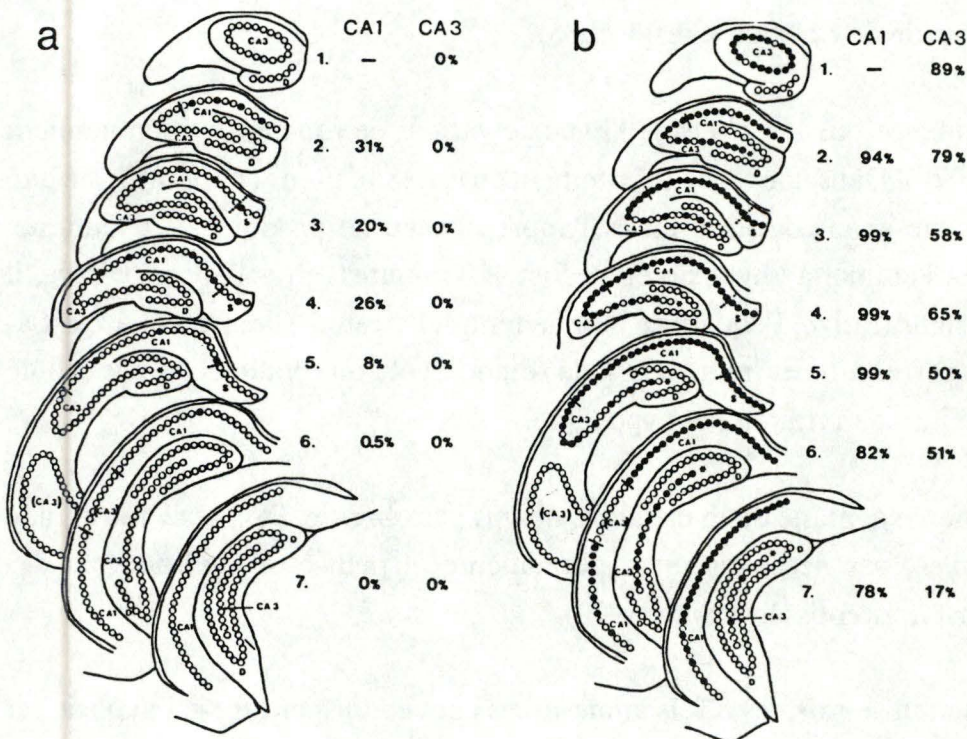


Fig 6 Section de l'hippocampe et des structures adjacentes chez le rat (Isaacson et Pribram, 1975).



Schematic figures showing hippocampal damage at seven levels after 4 min (a) and 10 min (b) of ischemia, followed by seven days of restitution. The border between CA1 and CA3 is marked by a line. The parts of CA3 within parentheses at levels 5 and 6 were not counted. A dotted line shows the border between CA1 and subiculum (S). D dentate crest. An asterisk in the dentate hilus denotes CA4 damage. Filled circles neuronal necrosis. Damage in percent of total cells in each level in CA1 and CA3 is given on the right

Fig 7 Coupes s riees représentant les dommages hippocampiques lors d'une ischémie chez le rat. (Smith et Al, 1984).

1.2. Bien que l'ischémie ne soit citée qu'à titre secondaire dans cette étude, il est intéressant d'exposer les résultats obtenus par plusieurs auteurs l'ayant pratiquée, en ce qui concerne la vulnérabilité sélective, l'évolution des dommages et la mort neuronale retardée (Kirino, 1982; Smith et al., 1984; Siesjö, 1985):

1.2.1. Bien que l'agression hypoxique soit uniforme, les dommages cellulaires au cerveau ne sont confinés qu'à quelques régions qui sont caractérisées par une sensibilité accrue. Les neurones sélectionnés sont localisés essentiellement dans les parties du cerveau suivantes:

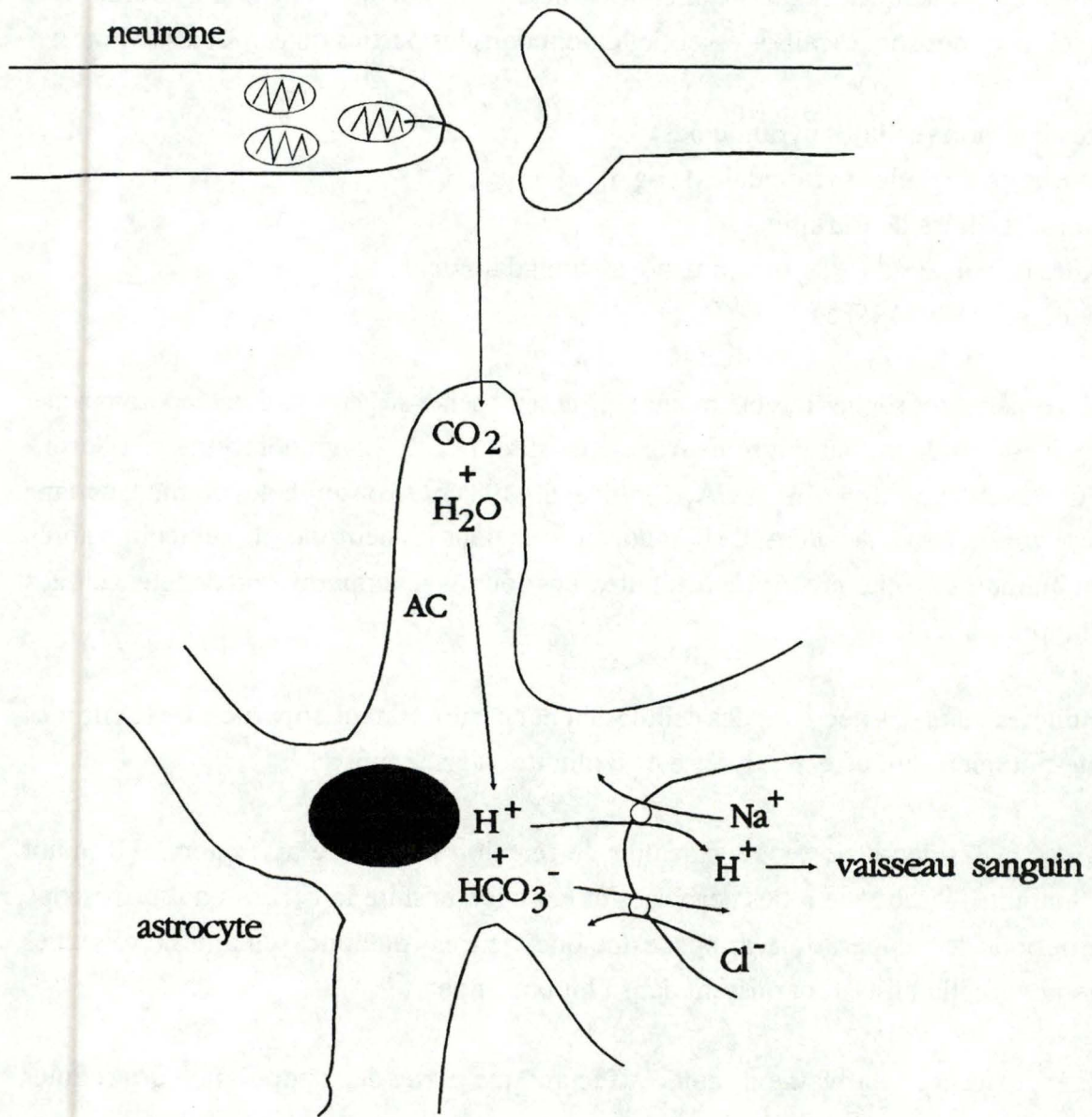
- cortex cérébral (cellules pyramidales)
- hippocampe (cellules pyramidales) (fig 6)
- cervelet (cellules de Purkinje)
- cellules dispersées dans le striatum, noyau amigdaloidé et thalamus (Siesjö, 1985).

De plus, des expériences sur des rats ont montré qu'au sein même de la formation hippocampique, des différences dans la vulnérabilité neuronale existent (fig.7). La vulnérabilité suit l'ordre croissant  $CA_4 > \text{subiculum} > CA_1 > CA_3$  (Smith et al., 1984). On observe des dommages dans les cellules pyramidales  $CA_4$  et  $CA_1$  de l'hippocampe et dans les neurones du subiculum après seulement 2 minutes d'ischémie. Après 6 minutes, des dommages apparaissent dans les cellules  $CA_3$  de l'hippocampe.

Après 4 minutes déjà, des nécroses des cellules du néocortex étaient apparues. Les neurones du caudate-putamen sont affectés après 8 à 10 minutes d'ischémie.

1.2.2. Kirino (1982) décrit un type particulier de réaction neuronale à l'ischémie. Il induit pendant 5 minutes l'ischémie à des gerboises et examine ensuite le cerveau au microscope après une période de récupération variant de quelques heures à quelques semaines. Trois types de changements cellulaires apparaissent dans l'hippocampe:

1. une dégénérescence relativement rapide affectant une partie de la population des cellules pyramidales  $CA_4$ .
2. une modification réversible des cellules  $CA_3$ .
3. une mort neuronale des cellules pyramidales  $CA_1$ . Celles-ci montrent des caractéristiques inhabituelles en ce sens qu'elles apparaissent structurellement normales après un jour de récupération, montrent des changements modérés ou pas de changements du tout après deux jours, et sont nécrosées après quatre jours. Ce phénomène d'évolution des dommages a également été décrit par d'autres auteurs (Ito et al., 1975; Pulsinelli et al., 1982a; Suzuki et al.,



AC = anhydrase carbonique

Fig 8 Régulation du PH par les astrocytes lors d'une activation accrue de la glycolyse.

1983 a,b; Kirino et Sano, 1984 a,b). Siesjö (1985) précise également que lors d'une intoxication au monoxyde de carbone, la mort neuronale retardée pour certaines cellules pyramidales de l'hippocampe était précédée par une hyperactivité cellulaire.

## **2. MECANISMES DES DOMMAGES CELLULAIRES LORS D'UNE HYPOXIE**

Lors d'une hypoxie, deux types de réactions délétères, en relation avec une acidose excessive et une déficience de l'homéostasie du calcium, ont été mises en évidence par Siesjö (1985).

### **2.1. Acidose et dommages au cerveau**

Myers (1979) a suggéré que l'acidose entraîne le développement d'un oedème et Siesjö (1984, 1985) a proposé un lien moléculaire entre l'acidose et la perte du contrôle du volume des cellules gliales. On assiste à une activation accrue de la glycolyse, entraînant une acidification du milieu. Les astrocytes interviennent alors pour réguler le PH, mettant en jeu une anhydrase carbonique et des échangeurs membranaires des couples  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  et  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , ce qui entraîne des flux d'eau (fig.8). Il y aurait ainsi enfllement des astrocytes dont la membrane pourrait éclater.

### **2.2. Déficience de l'homéostasie du calcium**

Lors d'une hypoxie, on observe une augmentation intracellulaire de la concentration en calcium, entraînant une stimulation de certaines phospholipases (C et  $\text{A}_2$ ), et conduisant à l'accumulation d'acides gras, notamment l'acide arachidonique (Wieloch et Siesjö, 1982; Siesjö et Wieloch, 1985; Hoff, 1986).

Une peroxydation des lipides de membranes peut également avoir lieu. Il est donc évident, d'après ces observations, que les membranes cellulaires sont endommagées par hypoxie.

La déficience de l'homéostasie du  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire a d'autres effets, tels que la perturbation du métabolisme des protéines (Siesjö, 1985; Hoff, 1986), la désagrégation de microtubules et/ou une dégradation de neurofilaments (Siesjö, 1985). De tels phénomènes pourraient entraîner la destruction d'une partie essentielle du cytosquelette, et perturber le transport axonal. Si cette altération constitue un événement transitoire, les sous-unités de tubuline se réagrègent et les neurofilaments sont resynthétisés. On assiste alors à une récupération. Toutefois, il arrive que le processus soit déclenché de telle manière que l'on finit par aboutir à la mort cellulaire (Siesjö, 1985). On peut également remarquer la phosphorylation de protéines et l'activation de

protéases autres que celles conduisant à la dégradation de microtubules (Siesjö et Wieloch, 1985).

Chez l'homme, des agents bloquant les canaux au  $Ca^{++}$  peuvent être utilisés comme traitement contre une attaque ischémique globale au cerveau (Allen et Banghart, 1979; Allen et al., 1983; Hoff, 1986).

### **3. IMPACT DE L'HYPOXIE SUR LA NEUROTRANSMISSION**

La diminution de l'apport d'oxygène au cerveau perturbe les activités cérébrales, mais selon certains auteurs, elle n'altérerait pas les mesures globales du métabolisme énergétique (ex. la concentration en ATP), (Gibson et Blass, 1976; Berntman et Siesjö, 1978; Gibson et al., 1981). Dès lors, on doit pouvoir expliquer la sensibilité du cerveau à l'hypoxie autrement que par la simple diminution de la disponibilité en énergie (Gibson et al., 1981).

Par ailleurs, on sait que l'hypoxie agit sur les systèmes de neurotransmission (Gibson et Blass, 1976; Gibson et al., 1981; Trouvin et al., 1986; Dora et Kovach, 1987). Comme le stockage mnésique est fort probablement influencé par la force ou la faiblesse de la transmission neuronale, l'hypoxie agirait comme agent amnésiant.

Il existe plusieurs neurotransmetteurs impliqués dans les processus mnésiques (Gibson et al., 1983). On sait que le traitement par agonistes cholinergiques n'améliore que partiellement les déficits induits par l'hypoxie; cela suggère que le système cholinergique n'est pas le seul en cause dans les processus de la mémoire (Gibson et al., 1983). Cependant, on lui reconnaît un rôle prépondérant (Buresova et al., 1964; Deutsch, 1972; Drachman, 1977).

Quantitativement, la majeure partie de l'oxygène qui arrive au cerveau est utilisée pour l'oxydation du glucose afin de fournir l'énergie nécessaire à son bon fonctionnement. Cependant, l'oxygène joue aussi un rôle, à la fois direct et indirect, dans le métabolisme de neurotransmetteurs (Davis et al., 1979; Gibson et al., 1981). La synthèse des catécholamines et de la sérotonine requiert l'utilisation directe de molécules d' $O_2$  (Gibson et al., 1981). La synthèse des acides aminés impliqués dans la neurotransmission (aspartate, glutamate, glycine,...) et de l'acétylcholine dépend de l'oxydation du glucose (Gibson et al., 1981).

#### **3.1. Action sur le système cholinergique**

Il est reconnu que le système cholinergique est nécessaire à la formation de la mémoire (Buresova, 1964; Deutsch, 1972; Drachman et Leavitt, 1974; Drachman, 1977; Laborit, 1981).

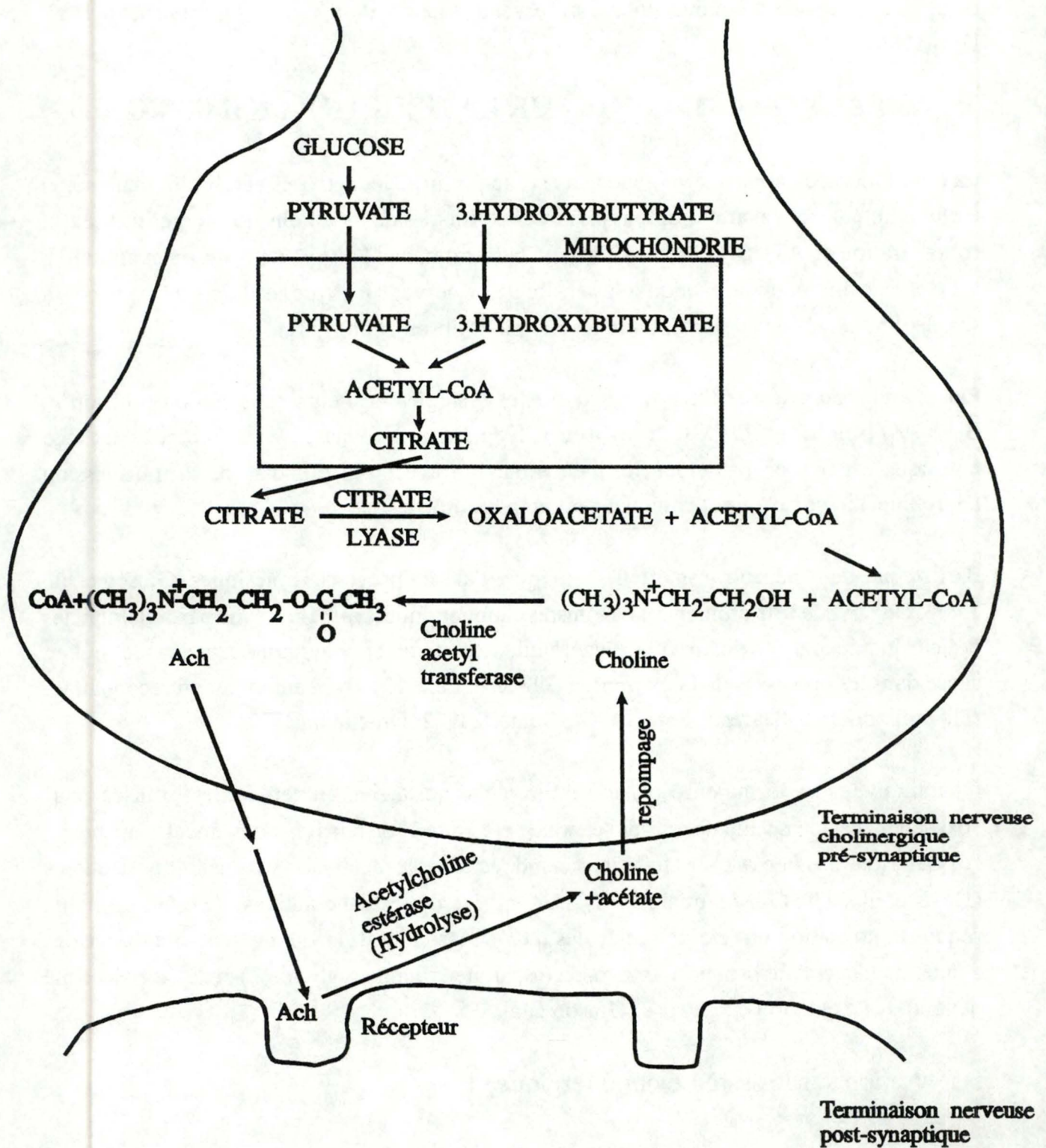


Fig 9 Synthèse de l'acétylcholine.

Un des meilleurs arguments à l'appui de cette hypothèse résulte de la perturbation de la rétention mnésique par des agents anticholinergiques (Drachman,1974).

Le système cholinergique inclut une partie majeure du système limbique, en particulier l'hippocampe (Krnjevic,1969; Fonnun,1970, Pepeu et al., 1973; Deffeudis,1974, Drachman,1974). Celui-ci participe largement à la formation de nouvelles mémoires. D'autre part, une partie importante du cortex cérébral est supposée contenir d'importantes connections cholinergiques (Pepeu et al,1973; Fonnun,1973; Yamamura et al., 1974;Drachman,1974).

Le déroulement de la synthèse d'acétylcholine (ach) (Kruk et Pycock,1983) permet de mieux comprendre comment le manque d'O<sub>2</sub> peut agir sur le système cholinergique (fig.9).

Les meilleurs précurseurs des groupes acétyl pour la synthèse de l'acétylcholine sont le glucose et le pyruvate (Tucek et Cheng,1974; Gibson et Blass,1976). Le pyruvate est oxydé dans la mitochondrie, libérant de cette façon de l'acétyl-CoA. Après plusieurs étapes, le groupe acétyl finit par se combiner à de la choline, formant l'acétylcholine. C'est ainsi qu'il existe un lien très étroit entre l'oxydation du glucose et du pyruvate, et la synthèse d'acétylcholine (Gibson et al.,1976), bien qu'il soit reconnu que moins d'1 % seulement du glucose et du pyruvate soit converti en acétylcholine (Gibson et al.,1975 a,b).

Gibson et Blass (1976) ont clairement démontré que l'hypoxie induite par injection de NaNO<sub>2</sub> réduit la synthèse d'acétylcholine. En effet, suite à l'hypoxie, ils observent que la quantité de choline marquée augmente et donc que l'incorporation de choline diminue, ce qui entraîne, par conséquent, une diminution de la synthèse d'ach.

Par ailleurs, la synthèse d'ach diminue pour des doses de substances hypoxiques qui n'altèrent pas les concentrations en ATP (Gibson et Blass,1976).

### 3.1.1. Manipulation cholinergique

Une injection de scopolamine a pour effet de bloquer les récepteurs muscariniques du système cholinergique. Cette substance pouvant franchir la barrière hémato-encéphalique, elle agira à la fois au niveau central et périphérique. Schindler et al. (1984) ont montré qu'elle agit comme agent amnésiant. Pour ce faire, ils ont procédé à un test d'évitement passif en un essai chez des souris (fig.10). Celles-ci sont divisées en deux groupes: un groupe traité qui reçoit une injection de scopolamine 5 minutes avant la séance, et un groupe contrôle injecté à l'eau physiologique. A tour de rôle, chaque souris est placée dans une chambre éclairée. Après une brève période lui permettant d'explorer les lieux, on ouvre une porte donnant accès à une chambre sombre

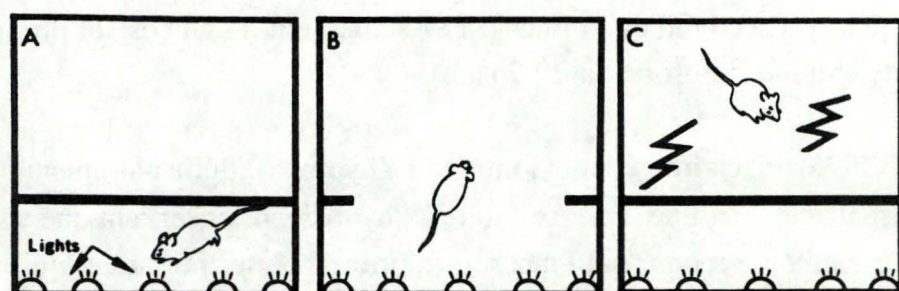


Fig 10 Evitement passif en un essai chez la souris. (Bartus et Al, 1980).

La souris est placée dans la chambre éclairée(A).Après une brève période d'observation, la porte est ouverte et la souris entre dans le compartiment noir(B). La porte est aussitôt refermée et la souris reçoit un choc électrique aux pattes(C).

plus petite que la chambre éclairée. La souris préférant le noir, y pénètre. Aussitôt après, la porte est refermée et la souris reçoit un choc électrique aux pattes. Un test de rétention mnésique est effectué 24 heures plus tard. Le degré de rétention est estimé par le temps que met la souris à pénétrer dans le compartiment obscur. C'est ce qu'on appelle le temps de latence. Les auteurs mettent en évidence que de le temps de latence est considérablement réduit pour les souris traitées à la scopolamine, ce qui leur permettent de conclure que celle-ci à induit une amnésie.

Hamburg et Fulton (1972) ont mis en évidence que l'amnésie induite par la physostigmine (anticholinestérase) peut être supprimée par une réexposition au contexte de l'apprentissage. Il s'agirait donc d'un problème de récupération de l'information plutôt que de consolidation.

### 3.1.2. Etude d'un régime différentiel en choline

Bartus et al. (1980) ont étudié l'effet d'un régime différentiel en choline sur la rétention d'une tâche d'évitement passif à essai unique chez la souris.

Des souris de 13 mois sont divisées en trois groupes:

- le groupe n° 1 reçoit une alimentation normale en choline,
- le groupe n° 2 reçoit une alimentation riche en choline à partir de l'âge de 8,5 mois,
- le groupe n° 3, par contre, reçoit une alimentation pauvre en choline à partir du même âge.

Il ressort des observations que la performance réalisée par le groupe n° 2 est supérieure à celle du groupe n° 1 qui, lui-même, à une performance supérieure à celle du groupe n° 3.

Les différences dans les tests de rétention des trois groupes sont supérieures si ces tests sont effectués 5 jours après l'apprentissage.

D'autre part, Kruk et Pycock (1983) affirment que la choline acétyl transferase n'est pas saturable par les concentrations en choline présentes dans les terminaisons nerveuses et qu'il existe une augmentation parallèle de la concentration en choline dont l'enzyme dispose, et du taux de synthèse de l'ach. Autrement dit, la disponibilité en choline dans le neurone cholinergique détermine la disponibilité d'ach pour sa libération. Ce principe est d'application en thérapie (Kruk et Pycock, 1983).

Par ailleurs, des médicaments qui entreraient en compétition avec la choline pour la pénétration dans les terminaisons nerveuses, réduiraient la synthèse, et de là, la disponibilité en ach. L'hémicholinium et la triéthylcholine agissent tous deux de cette manière (Kruk et Pycock, 1983).

### 3.1.3. Processus de récupération

De nombreux systèmes de neurotransmission, dont le système cholinergique, interviendraient dans les processus de récupération que l'on observe après une anoxie (Alybaev et al., 1987). Cependant, le rôle de ces systèmes dans ces processus n'a pas été étudié.

Des agents cholinergiques ont été utilisés pour mettre en évidence les capacités de résistance et d'adaptation, liées au système cholinergique, suite au manque d'O<sub>2</sub>.

Dans un premier temps, Alybaev et al. (1987) observent que la résistance des rats à l'anoxie hypobarique est augmentée lors d'injection prophylactique de cholinomimétiques et diminuée lors d'injection d'agents cholinolytiques.

Une deuxième expérience consiste à étudier la résistance des souris aux 4<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> heures de la période de récupération consécutive à la première anoxie. La résistance est estimée par le temps de survie des souris, lors d'une deuxième anoxie hypobarique aiguë appliquée à ce moment.

Deux groupes de souris sont constitués:

- un groupe de haute résistance à l'anoxie (HRM)
- un groupe de faible résistance (LRM)

Cette séparation en deux groupes distincts est basée sur le temps d'apparition des convulsions éventuelles lors de la première anoxie.

Il ressort des observations, qu'à la 4<sup>ème</sup> heure de la période de récupération, la résistance des HRM diminue et que certains LRM apparaissent même parmi les HRM. Par contre, la résistance des LRM augmente, et certains HRM apparaissent. A la 24<sup>ème</sup> heure de récupération, on observe une tendance générale à l'augmentation de la résistance de la part des deux groupes.

Enfin, dans une troisième expérience, les auteurs suivent le même schéma expérimental que celui de la deuxième expérience, mais cette fois, quatre substances cholinergiques sont injectées 60 minutes avant le deuxième traitement anoxique:

- injection de physostigmine: inhibiteur de l'acétylcholinestérase
- injection d'atropine: cholinolytique muscarinique total
- injection de metamizil: cholinolytique muscarinique central
- injection d'éterofen: cholinolytique nicotinique central

Drug	Dose, mg/kg	Length of survival at "altitude" of 11 km, min			
		HRM (4 h)	HRM (24 h)	LRM (4 h)	LRM (24 h)
Control		7,53±4,53 (n = 6)	17,9±5,71 (n = 7)	9,14±3,7 (n = 7)	16,8±5,04 (n = 8)
Physostigmine	0,4	30,0±0*** (n = 6)	26,9±3,13 (n = 6)	30,0±0*** (n = 6)	22,5±5,13 (n = 7)
ΔPHRM		+ 0,83	+ 0,26	+ 0,86	+ 0,21
Control		15,3±5,24 (n = 7)	23,5±4,27 (n = 8)	11,3±4,95 (n = 7)	11,5±4,91 (n = 7)
Atropine	10	13,9±5,69 (n = 7)	12,4±4,73 (n = 7)	1,82±0,37 (n = 6)	11,0±4,94 (n = 7)
ΔPHRM		0	- 0,46	- 0,29	0
Control		10,2±5,14 (n = 7)	15,9±5,34 (n = 6)	11,2±5,02 (n = 7)	13,2±6,85 (n = 5)
Metamizil	5	19,2±4,85 (n = 6)	20,2±6,20 (n = 6)	2,74±0,55 (n = 7)	3,02±0,41 (n = 7)
ΔPHRM		+ 0,21	+ 0,17	- 0,29	- 0,4
Control		12,4±5,63 (n = 6)	11,3±5,92 (n = 6)	11,2±5,02 (n = 7)	9,79±4,54 (n = 8)
Eterofen	50	26,4±3,64* (n = 7)	30,0±0** (n = 6)	16,8±5,95 (n = 6)	9,43±3,82 (n = 7)
ΔPHRM		+ 0,52	+ 0,67	+ 0,21	+ 0,11

Fig 11 Effet de substances cholinergiques sur la résistance de HRM et LRM à une anoxie aiguë répétée lors de la période de récupération. (Alybaev et Al, 1987).

La fig.11 montre les résultats obtenus:

La physostigmine augmente la résistance des HRM et LRM à la 4ème heure de la période de récupération, et également à la 24ème heure, mais non significativement.

L'atropine diminue la résistance aux 4ème et 24ème heures de la période de récupération.

Le métamizil augmente la résistance des HRM de 88,2% et de 27,2% pour les 4ème et 24ème heures respectivement, mais diminue fortement la résistance des LRM pour les deux périodes de récupération.

L'éterofen, quant à lui, augmente le taux de survie des HRM pour les deux périodes de récupération et aucun changement significatif n'est observé pour les LRM.

Ainsi, on observe des effets opposés pour un même produit sur des individus différents. En fait, les effets antianoxiques des substances testées dépendent à la fois de la sensibilité individuelle de l'animal à la déficience en O<sub>2</sub> et du temps écoulé entre les deux anoxies. Cette dernière indication suggère que les processus de récupération sont phasiques: des périodes de haute résistance alterneraient avec des périodes de résistance moindre.

### 3.2. Action sur le système catécholaminergique

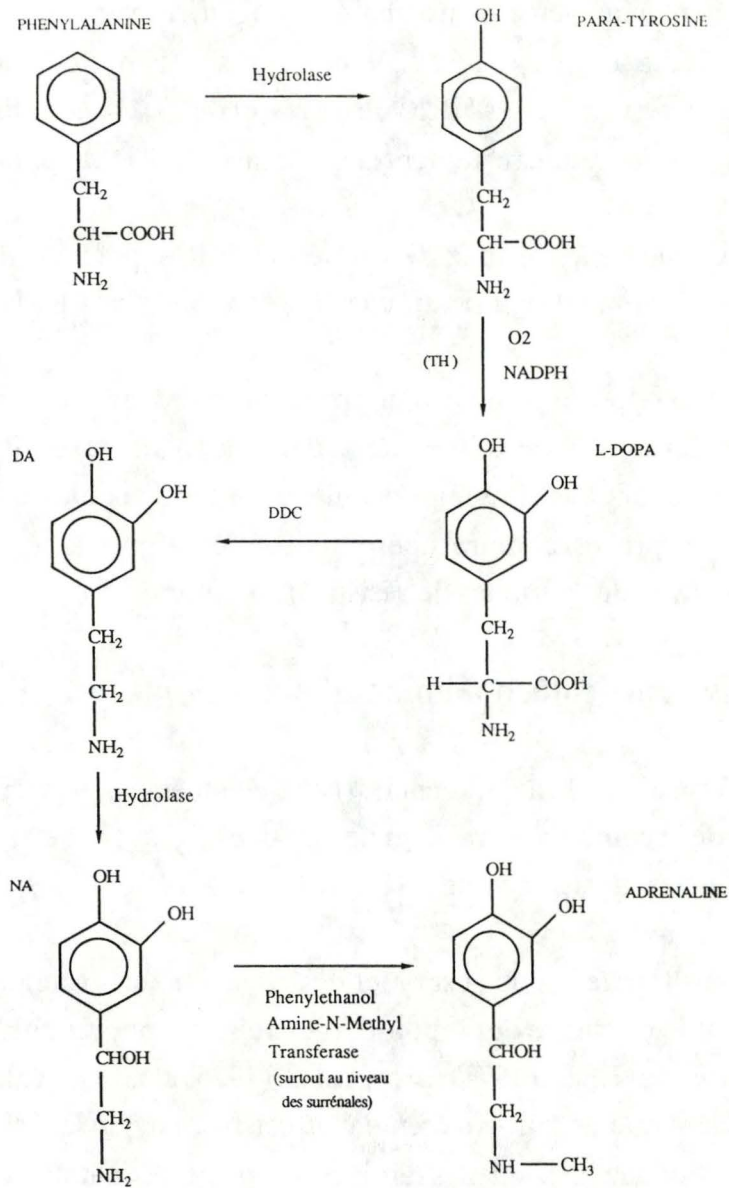
La dopamine (DA), précurseur de la noradrénaline (NA), elle-même précurseur de l'adrénaline, est synthétisée à partir de la combinaison d'O<sub>2</sub> et de tyrosine (fig12) (Kruk et Pycock, 1983). La disponibilité en O<sub>2</sub> en limite ainsi sa synthèse (Davis et al., 1979).

Par des expériences dans lesquelles ils observent des changements comportementaux post-hypoxiques, comprenant le blocage des réponses d'évitement conditionné et la suppression de l'activité motrice, Brown et Engel (1973), Brown et al. (1975) et Gross et al. (1982) montrent que le système dopaminergique est particulièrement affecté par l'hypoxie. D'ailleurs, beaucoup d'études cliniques montrent que les séquelles tardives d'hypoxie périnatale, sont neurologiques et liées, entre autres, à une atteinte à l'intégrité du système dopaminergique, spécialement un manque de capacités motrices (Gustavson et al., 1977; Gross et al., 1982) et un retard dans le développement du cerveau (Lun et al., 1984).

#### 3.2.1. Action sur la dopamine-β-hydrolase

Dans les expériences de Trouvin et al. (1986), des mesures de la quantité de DA et de NA dans plusieurs régions du cerveau ont été effectuées sur des rats exposés à une altitude simulée de 7000 m durant 3 heures (hypoxie hypobarique).

Les résultats vont dans le sens d'une augmentation de DA et d'une diminution parallèle de NA



-TH = Tyrosine Hydrolase  
 -DDC = Dopa - Décarboxylase

Fig. 12a Synthèse des catécholamines.

La tyrosine est prise activement par les terminaisons nerveuses catécholaminergiques. La tyrosine hydrolase, enzyme qui limite le taux de synthèse de la NA, et qui se trouve dans le cytoplasme des neurones catécholaminergique agit sur la tyrosine pour la transformer en L-Dopa. Celle-ci est décarboxylée dans le cytoplasme pour former la DA. La DA est activement prise dans des vésicules de stockage à NA, dans lesquelles elle est hydroxylée afin de former la NA. La NA peut ensuite être convertie en adrénaline par méthylation du groupe amine.

( D'après Kruk et Pycoc, 1983)

dans l'hypothalamus, ceci étant considéré par les auteurs comme le résultat de l'altération de l'activité de la dopamine- $\beta$ -hydrolase. Mais la déficience en  $O_2$  réduit également toutes les réactions énergétiques et cela peut expliquer que l'activité de toute une série d'enzymes autres que la dopamine- $\beta$ -hydrolase, soit également réduite. Il faut noter cependant que certains auteurs n'ont pas observé de changements dans le taux des catécholamines, ni pour l'hypoxie normobarique (Davis et Carlsson, 1973b; Brown et al., 1974), ni pour l'hypoxie hypobarique (Prioux - Guyonneau et al., 1979).

### 3.2.2. Action sur les phospholipides membranaires

Fischer et al. (1984) ont montré qu'une exposition hypobarique de rats adultes pouvait résulter en une inhibition de la libération de DA dans le striatum pendant plusieurs jours. Les auteurs suggèrent que cette inhibition reflète une altération des fonctions membranaires, induite par peroxydation des phospholipides.

Sachant que la libération de DA est "calcium-dépendant" (Kruk et Pycock, 1983), une inhibition de la libération de DA peut également s'expliquer par la perturbation de l'homéostasie du  $Ca^{++}$  induite par hypoxie, comme il l'a été signalé dans le paragraphe 2.2 de ce chapitre.

## 4. INTERET DU MODELE DE L'HYPOXIE DANS L'ETUDE DU VIEILLISSEMENT CEREBRAL

### 4.1. Introduction

L'hypoxie a été utilisée comme modèle expérimental du vieillissement cérébral (Giurgea, 1982; Chleide et al., 1989). En effet, elle provoque certaines perturbations cérébrales que l'on retrouve également dans le processus normal de vieillissement. Ainsi, dans les deux cas, on observe des altérations des fonctions cognitives, notamment des troubles mnésiques (Bartus et al., 1980). Cependant, il faut toujours garder à l'esprit que, par définition, un modèle ne conjugue jamais toutes les dimensions du phénomène qu'il tente de décrire et d'expliquer: il est réducteur (Treit, 1985; Allain et al., 1986; Mercier, 1987).

Le vieillissement se fait sentir à plusieurs niveaux: ainsi la biochimie, la neurophysiologie et le comportement de l'organisme subissent de profondes modifications.

Parmi l'ensemble des organes, le cerveau semble être le plus sensible au vieillissement (Remacle, 1984).

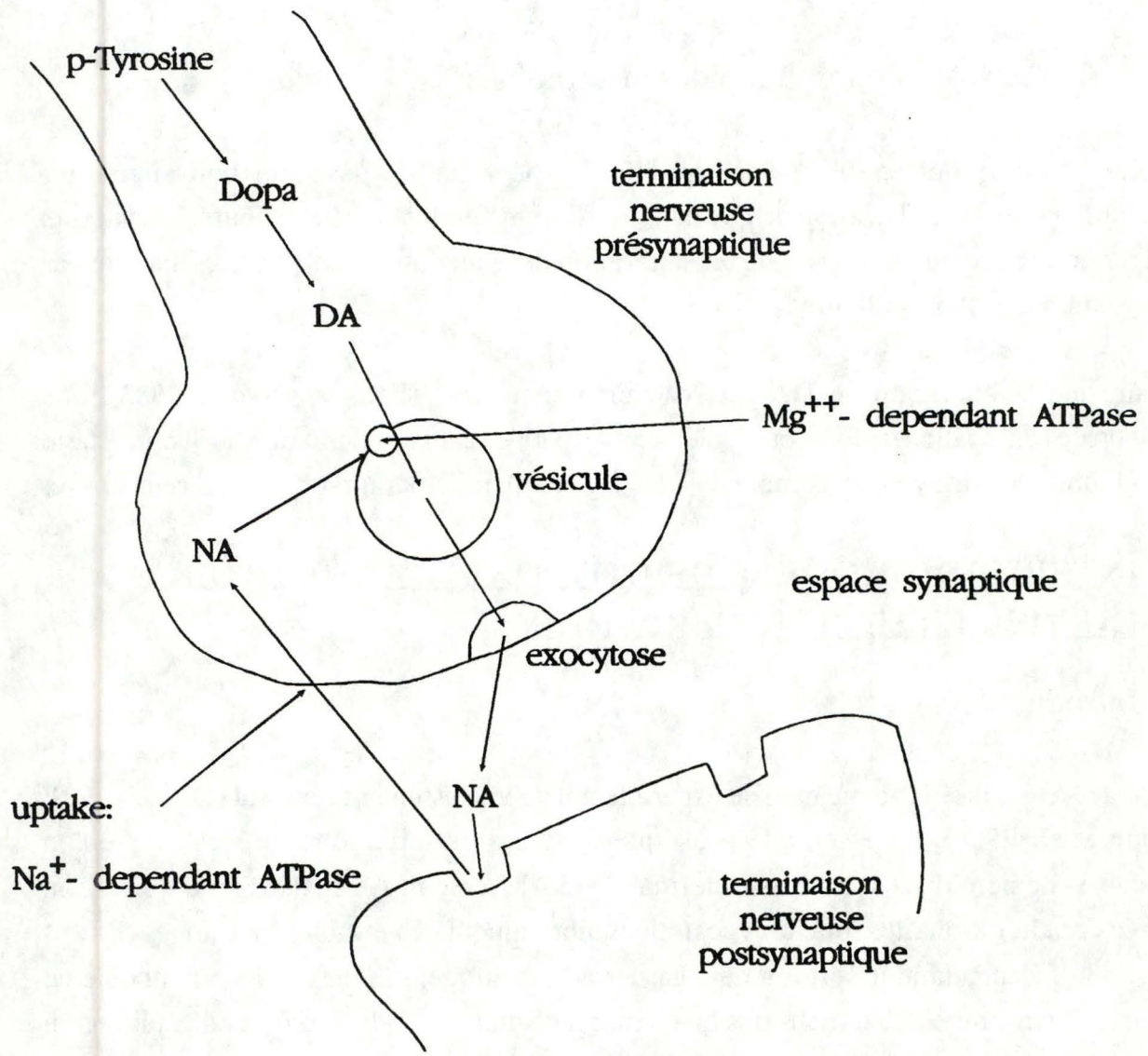


Fig 12b Catécholamines au niveau d'une terminaison nerveuse.

Les animaux les plus fréquemment utilisés pour étudier le vieillissement cérébral sont les rats et les souris (Pepeu et al., 1986). Contrairement à la logique, l'animal âgé ne peut être utilisé sur une large échelle pour l'étude comportementale du vieillissement cérébral (Giurgea, 1982). En effet, un animal âgé peut présenter certaines déficiences sensorielles et motrices. Or, il est difficile de distinguer l'altération des fonctions cognitives d'une part et l'altération de processus moins spécifiques d'autre part (capacités sensorielles et motrices, niveau d'éveil, anxiété, stress, motivation,...) (Goodrick, 1968; Wallace et al., 1980; Ingram et al., 1981; Kametani et al., 1984). C'est pourquoi, au sein d'une population de rats âgés, certains individus seulement pourraient constituer un modèle animal de démence sénile (Pepeu et al., 1986).

Par ailleurs, les animaux âgés ne montrent pas de déficits d'apprentissage dans toutes les situations expérimentales. Tout comme chez l'homme, des rats plus âgés s'en tirent parfois même mieux que les jeunes (Jarvik et al., 1972; Lehmann, 1975; Krusse et Kohler, 1978).

#### 4.2. Déficit du système cholinergique lors du vieillissement

On sait que le système cholinergique central est déterminant dans les altérations cognitives chez les personnes âgées (Nickolson et Wolthuis, 1976; Perry et al., 1978; Bartus, 1980, 1981).

Strong et al. (1980) ont essayé de déterminer si des altérations similaires à celles survenant lors d'un traitement hypoxique ont lieu durant le processus normal de vieillissement dans ce système neurochimique. Leur expérience consiste à doser des marqueurs cholinergiques dans diverses régions du cerveau chez des groupes de rats et de souris d'âges différents et de réaliser une analyse du "binding" aux récepteurs cholinergiques muscariniques.

Trois groupes de souris et de rats d'âges différents sont comparés pour leur aptitude à retenir une tâche d'évitement passif à un essai (cf. § 3.1.1, de ce chapitre). Le test de rétention est effectué 24 heures après l'apprentissage. Les animaux sont alors décapités, et leur cerveau disséqué.

Les observations mettent en évidence une diminution significative de la concentration en marqueurs cholinergiques, chez les souris les plus âgées, dans le cortex cérébral et dans le corpus striatum, et une différence non significative au niveau de l'hippocampe. Selon les auteurs, il s'agirait d'une perte spécifique en récepteurs cholinergiques muscariniques, plutôt que d'un changement de l'affinité des récepteurs pour le ligand. Des résultats similaires sont obtenus chez les rats.

Ceci pourrait expliquer chez l'homme le peu d'efficacité thérapeutique des agents cholinergiques dans les traitements destinés aux personnes âgées.

Le manque de changement significatif dans l'hippocampe est quelque peu surprenant, car des rapports antérieurs (Brizee et Ordry, 1979; Scheibel, 1979) ont suggéré qu'il y a de vastes changements morphologiques et ultrastructuraux dans cette région du cerveau chez les animaux et les hommes âgés.

Des résultats différents ont été obtenus chez les rats et les souris en ce qui concerne l'activité de la choline acétyl transferase (CAT):

- il n'y a pas de changement significatif lié à l'âge pour l'activité de la CAT dans le cortex cérébral et l'hippocampe chez la souris, mais une diminution de 20% dans le corpus striatum est cependant observée chez les souris âgées.
- on observe une diminution significative de l'activité de la CAT dans le cortex cérébral et le striatum du rat.  
Aucune différence significative n'est relevée dans l'hippocampe.

Cette perte d'activité de la CAT pourrait être due à une diminution de la quantité de l'enzyme, à une diminution de l'affinité pour le substrat, ou encore, pourrait refléter une perte de neurones cholinergiques. Une étude antérieure (Mensah, 1979) a constaté une perte de cellules liée à l'âge dans le néostriatum de la souris "C57", avec une réduction apparente de 20% dans les neurones de petite et de moyenne tailles. Il est concevable qu'une large majorité de ces cellules soient cholinergiques.

La diminution de l'activité de la CAT est également observée chez l'homme (Brody, 1982). Des expériences plus récentes réalisées sur l'homme mènent aux mêmes types d'observations (Allain et al., 1986): on constate, surtout au niveau septohippocampique et cortical, une perte de neurones, une diminution de la capture de choline, une diminution de l'activité de la CAT et une diminution de la concentration en ach.

En conclusion on peut dire que, même si les mécanismes détériorant l'activité cholinergique ne sont pas exactement les mêmes chez les animaux âgés et chez les animaux hypoxiés servant de modèle expérimental, les altérations du système cholinergique convergent vers un même résultat, à savoir une diminution des capacités mnésiques.

#### 4.3. Déficit du système monoaminergique lors du vieillissement

Parmi les systèmes monoaminergiques, le système dopaminergique est le plus altéré lors du

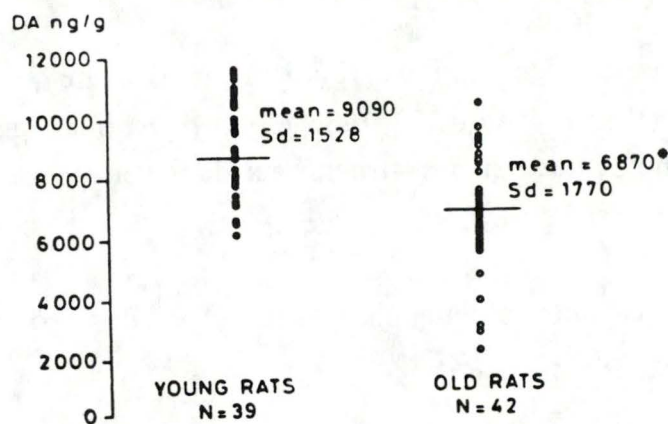


Fig 13a Concentration moyenne en DA striatale chez des rats jeunes (3-5 mois) et des rats vieux (24-29 mois). (Algeri et Al, 1986).

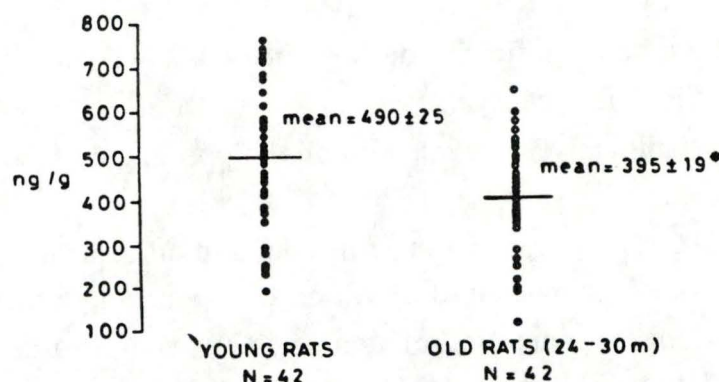


Fig 13b Concentration moyenne en HYA striatale chez des rats jeunes (3-5 mois) et des rats vieux (24-29 mois). (Algeri et Al, 1986).

Strain	exper.date	age (m)	striata (% decrease)	limbic (% decrease)
Sprague Dawley (Biobreeding, Canada)	1980	29	- 32**	- 21**
CD.COBS (Charles River, Italy)	1981	26	- 20	n.d.
the same	1981	27	- 56*	- 18
the same	1982	24	- 12	- 14
the same	1984	27	- 17*	0
the same	1985	25	- 19**	- 20

\* and \*\* decrease statistically significant ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ )  
n.d. = not determined.

Fig 13c Concentration en DA au niveau du striatum et du système limbique pour différentes populations de rats âgés.

Par opposition au striatum, il ne fut pas observé de chute significative de la concentration en DA excepté dans une population étudiée. (Algeri et Al, 1986).

vieillessement. Le métabolisme de ce système est réduit, et on observe également une diminution du nombre de récepteurs (Algeri et al., 1986).

De nombreux travaux ont mis en évidence des altérations des récepteurs dopaminergiques liées à l'âge, limitées cependant au cervelet, au tronc cérébral et aux régions striatales. Par contre, il n'y a pas d'atteinte au cortex.

Bien que les effets de l'âge sur les systèmes noradrénergique et sérotoninergique soient moins clairs, ces mêmes travaux ont montré des altérations des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans les mêmes régions du cerveau.

Par ailleurs, Allain et al. (1986) ont mis en évidence une diminution de la synthèse de l'ensemble des catécholamines liée à l'âge, diminution plus spécialement due à une chute de l'activité des enzymes de synthèse.

Les effets de l'âge sur le système sérotoninergique sont quant à eux contradictoires. On admet cependant généralement que ce système ne subit pas de modifications en fonction de l'âge.

Algeri et al. (1986) ont étudié la concentration des monoamines dans diverses régions du cerveau chez des rats âgés de 24 à 30 mois. Ils trouvent une concentration moyenne de DA striatale plus basse chez tous les animaux âgés comparés aux animaux plus jeunes (fig. 13a). La concentration en acide homo vanillique (HVA), un des métabolites de la DA, est plus basse chez les rats âgés (fig. 13b).

Par contre, aucune chute significative de la concentration en DA n'est détectable dans la région limbique (fig. 13c). D'autre part, aucun changement significatif du contenu en NA et sérotonine, ainsi qu'en leurs métabolites, n'apparaît dans les diverses régions du cerveau.

Finch (1973) également met en évidence une diminution de l'accumulation de DA dans le SNC, surtout dans le striatum. Cet effet, ainsi que d'autres modifications enzymatiques dues à l'âge (Meier - Ruge, 1975), conduisent à des fluctuations désynchronisées dans l'activité de mécanismes d'inhibition et d'excitation dans le SNC.

Les changements neurochimiques qui accompagnent le vieillissement ainsi que la capacité réduite d'utiliser l' $O_2$  et de former de l'ATP, pourraient être à l'origine de la réduction de la locomotion, ainsi que de la mémoire récente (Meier - Ruge, 1975).

Ainsi, ces différentes études permettent de mettre en évidence des perturbations du système dopaminergique chez les animaux âgés, similaires, mais cependant pas exactement identiques,

à celles induites par l'hypoxie.

#### 4.4. Altérations des capacités d'apprentissage lors du vieillissement

Comme chez les rats ayant été soumis à l'hypoxie, on observe chez les rats âgés une altération des capacités d'apprentissage. Plusieurs types de procédures expérimentales ont permis de mettre en évidence ces altérations liées à l'âge. Nous ne détaillerons cependant que la procédure d'estimation temporelle, qui s'intègre au présent travail.

L'estimation temporelle chez le rat peut être mesurée à l'aide du programme de renforcement à intervalle fixe (FI). Dans ce programme de conditionnement opérant, le renforcement dépend de la première réponse qui est émise après qu'un délai de temps spécifique se soit écoulé depuis le renforcement précédent. Les réponses émises pendant ce délai ne sont pas renforcées mais n'interrompent pas l'écoulement temporel (Macar, 1980; Richelle et Lejeune, 1980). Lorsque la performance est stabilisée, on constate une adaptation économique à la situation: l'animal ne commence à répondre qu'à l'approche de la fin de l'intervalle défini par l'expérimentateur.

Lejeune et al. (1986) ont comparé l'estimation temporelle de groupes de rats d'âges différents: 21 jours, 100 jours et 26 mois. Il ressort de ces expériences que les rats les plus âgés ont un taux de réponses inférieur à celui des deux groupes juvéniles et que l'estimation temporelle est moins bonne pour les rats de 100 jours et de 26 mois. Ces résultats confirment l'altération des capacités d'apprentissage chez les individus âgés.

Campbell et Harroutinian (1981) n'ont pas observé de différence dans l'acquisition d'un FI 60 secondes chez trois groupes de rats d'âges différents (6, 12 et 26 mois). Mais, lorsqu'ils réexaminent les performances de ces rats après 16 jours de repos, ils observent une perturbation du FI pour les rats âgés uniquement. Ceux-ci ont donc oublié les caractéristiques temporelles du programme. Cependant, ils ont bien retenu la réponse opérante de base, à savoir, l'appui sur le levier, preuve que les capacités motrices et opérantes n'ont pas été atteintes.

## 5. IMPACT DE L'HYPOXIE SUR LES ADAPTATIONS TEMPORELLES DE L'ORGANISME

### 5.1. Rythmes circadiens

Au cours de notre travail nous nous sommes posé la question de savoir si l'hypoxie pourrait influencer les rythmes circadiens d'activité générale des rats.

Si cela était le cas, les résultats obtenus lors d'une épreuve cherchant à mettre en évidence l'effet de l'hypoxie sur la mémoire pourraient en fait être liés à un déficit de l'activité générale.

Ainsi, dans un programme de FI, une perturbation de la distribution temporelle des réponses présentant, par exemple, un taux de réponses réduit et un temps de pause allongé, pourrait s'expliquer par une baisse d'activité générale liée à la perturbation du rythme circadien d'activité, plutôt que par amnésie.

Peu de travaux ont été effectués dans ce domaine, c'est pourquoi, dans le présent travail, nous incluons une étude à ce sujet (voir 2ème et 3ème parties).

Par ailleurs, l'hypoxie pourrait également agir sur les rythmes propres aux systèmes de neurotransmission dont nous connaissons l'importante contribution dans les processus de mémorisation.

## 5.2. Régulation temporelle

Nous nous sommes également posé la question de savoir si l'hypoxie ne pourrait pas agir sur les processus de régulation temporelle eux-mêmes.

Le système limbique, et plus particulièrement le septum et l'hippocampe, intervient de façon prépondérante dans la régulation temporelle (Richelle et Lejeune, 1980). Des rapports cliniques nous apprennent que des tumeurs ou des perturbations vasculaires localisées dans l'hippocampe peuvent produire des désorientations temporelles en plus des troubles de la mémoire récente. D'autres structures interviennent pour réguler le temps, mais aucune n'est aussi importante que celles du système limbique.

Deux méthodes permettent d'étudier le phénomène: l'étude des troubles causés chez l'homme par des lésions accidentelles d'une part, et les lésions ou ablations cérébrales chez l'animal d'autre part. Des techniques de stimulations électriques sont également utilisées sur les animaux.

Le programme de conditionnement le plus utilisé est le programme DRL (Differential Reinforcement of Low Rates) chez le rat. Dans ce programme, une réponse est renforcée si, et seulement si, elle suit la réponse précédente d'un intervalle de temps spécifique. Les réponses émises avant le délai critique ne sont pas renforcées et ont pour effet de remettre le chrono à 0.

Lors d'ablations cérébrales on constate dans ce type de programme que le pourcentage de renforcements tombe au-dessous de la moyenne et la distribution des réponses au cours du délai révèle une augmentation des réponses trop précoces. Ainsi, l'animal a apparemment des difficultés à "attendre" suffisamment longtemps pour obtenir un renforcement.

Des constatations analogues peuvent être faites dans un programme FI, où elles se traduisent par un raccourcissement du temps de pause. On observe également pour les deux programmes, une augmentation du taux total des réponses.

Trois hypothèses sont avancées pour expliquer ces constatations:

- si l'animal n'attend plus, c'est peut être que la lésion a provoqué une augmentation du niveau de motivation. Etant donné les implications des structures en cause dans les aspects motivationnels, cette hypothèse est à envisager en tout premier lieu (Richelle et Lejeune, 1980).

- il est possible que cette incapacité provienne d'une altération spécifique des processus d'inhibition comportementale (Burkett et Bunnell, 1966; Mc Cleary, 1966). L'hyperactivité est, en effet, d'observation courante après atteinte septale et hippocampale. Or, il est certain que dans un programme D.R.L., l'inhibition motrice est une condition essentielle de réussite: même si l'animal est capable de discriminer la durée imposée, encore faut-il qu'il "inhibe" les appuis sur le levier pour avoir un niveau de performance acceptable.

- les dommages septaux pourraient plutôt entraîner un déficit discriminatif ou attentionnel: l'animal n'arriverait plus à discriminer les indices environnementaux sur lesquels repose le comportement conditionné.

En résumé, l'hypoxie pourrait agir sur les rythmes d'activité des rats ou encore sur les processus de régulation temporelle plutôt que sur la mémoire. Par ailleurs, Richelle et Lejeune (1980) ont proposé que l'horloge biologique interne et les processus d'estimation temporelle pourraient être régis par les mêmes mécanismes. Un traitement hypoxique pourrait donc entraîner une altération simultanée de ces deux processus.

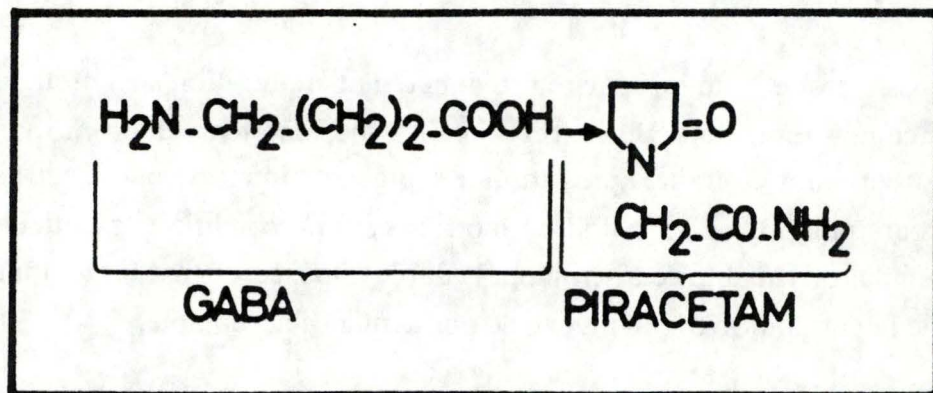


Fig 14 Formule chimique du Piracetam.

Le Piracetam résulte de la cyclisation du GABA avec perte d'une molécule d'eau. (d'après Giurgea, 1986).

## CHAPITRE III: NOOTROPES: TRAITEMENT DU DEFICIT MNESIQUE

### 1. INTRODUCTION

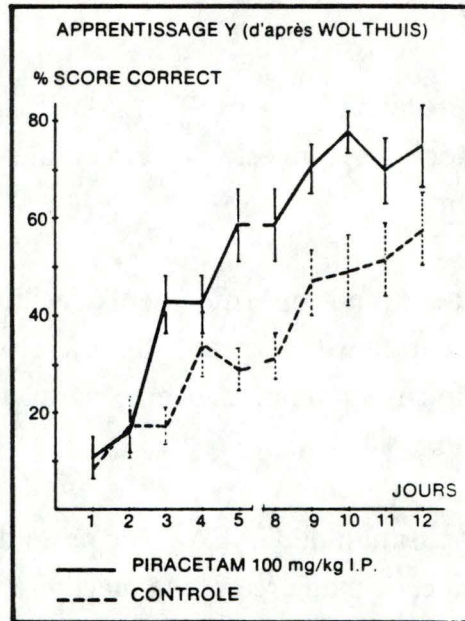
Le terme nootrope fut suggéré par Giurgea (1972) pour regrouper des médicaments qui améliorent la mémoire et atténuent l'amnésie expérimentale: le médicament prototype de cette catégorie est le piracetam.

Il s'agit d'une nouvelle classe de psychotropes qui visent à faciliter l'efficacité des mécanismes fondamentaux de l'activité intégrative du cerveau. Même à fortes doses, de l'ordre du g/kg de poids, il ne provoque ni sédation, ni stimulation, et en général, aucun effet locomoteur. On ne lui connaît aucun effet toxique.

Le piracetam résulte de la cyclisation du GABA, avec perte d'une molécule d'eau (fig.14). Cependant, il n'interfère en aucune manière avec la réactivité des récepteurs GABA et il ne modifie ni le taux, ni le métabolisme de ce neurotransmetteur (Giurgea,1986).

### 2. FACILITATION DE LA MEMOIRE ET DE L'APPRENTISSAGE

De nombreuses études ont mis en évidence une amélioration de la mémoire et de l'apprentissage lors d'un traitement au piracetam, tant chez l'homme que chez l'animal (Wolthuis, 1971; Giurgea et Mouravieff-Lesuisse, 1971,1972; Bryant et al., 1973; Giurgea,1976; Friedman et al., 1981). Par ailleurs, le piracetam est également capable d'augmenter la résistance vis-à-vis de facteurs amnésiants: de nombreuses études pharmacologiques ont montré que le piracetam permet un fonctionnement plus efficace du SNC chez des animaux soumis à l'hypoxie (Giurgea et al. 1971; Giurgea,1972; Sara et Lefevre, 1972; Sara et David-Remacle, 1974; Nickolson et Wolthuis, 1976).



**Fig 15** Expérience de Wolthuis(1971): effet du Piracetam sur l'acquisition chez des rats lors d'un apprentissage dans un labirinthe en Y.

## 2.1. Effet du piracetam sur l'acquisition

L'expérience de Wolthuis (1971) concernant l'amélioration de l'acquisition grâce à l'administration de piracetam consiste à placer un rat à l'intérieur d'un labyrinthe en Y qui présente une lampe à chaque extrémité de la branche. Pour éviter un choc électrique, l'animal doit apprendre à choisir la branche éclairée, la lampe s'allumant de manière aléatoire, tantôt dans la branche de droite, tantôt dans la branche de gauche. Il ressort des résultats que le groupe sous piracetam apprend mieux et plus rapidement que le groupe contrôle (fig.15).

## 2.2. Effet du piracetam sur la rétention

Bryant et al. (1973) utilisent un modèle expérimental similaire à l'expérience d'Agranoff: un poisson apprend que pour éviter un choc électrique, il doit, chaque fois qu'une lampe s'allume, changer de compartiment dans son aquarium. Les animaux sont répartis en deux groupes; d'une part, un groupe pour lequel du piracetam est dissous dans l'aquarium lors de l'apprentissage, et d'autre part, un groupe contrôle, qui ne reçoit rien. Les deux groupes sont soumis au test de rétention 24 heures après l'apprentissage dans l'eau ne contenant pas de piracetam. Les auteurs constatent que la rétention est nettement meilleure pour le groupe ayant appris sous piracetam.

## 2.3. Augmentation de la résistance aux facteurs amnésiants

Les amnésies expérimentales constituent l'approche principale vers le développement de médicaments utiles pour le traitement de problèmes de mémoire, essentiellement chez les personnes âgées (Lefevre et al.,1988). Le modèle utilisé par Giurgea (1986) pour mettre en évidence l'effet protecteur du piracetam contre les perturbations de la mémoire observées lors d'un traitement amnésiant, est l'évitement passif à essai unique (fig.16a).

Des rats normaux, n'ayant pas subi de traitement amnésiant, présentent une bonne rétention 24 heures après la séance d'apprentissage. Par contre, pour des rats ayant été soumis tout de suite après l'acquisition à l'action d'un agent amnésiant (séance d'hypoxie ou électrochoc convulsivant), la consolidation de cette acquisition est empêchée, ou encore l'évocation normale de cette mémoire est perturbée, ce qui se traduit par une nette diminution des performances lors du test de rétention. Les rats traités au piracetam durant l'acquisition, ou même juste avant le test de rétention, montrent une bonne rétention: ils se comportent comme s'ils n'avaient pas été soumis à l'action de l'agent amnésiant (fig.16b).

L'effet anti-amnésique du piracetam a également été testé par Lenègre et al. (1988), dans trois modèles expérimentaux d'amnésie, lors d'un test d'évitement passif chez les souris:

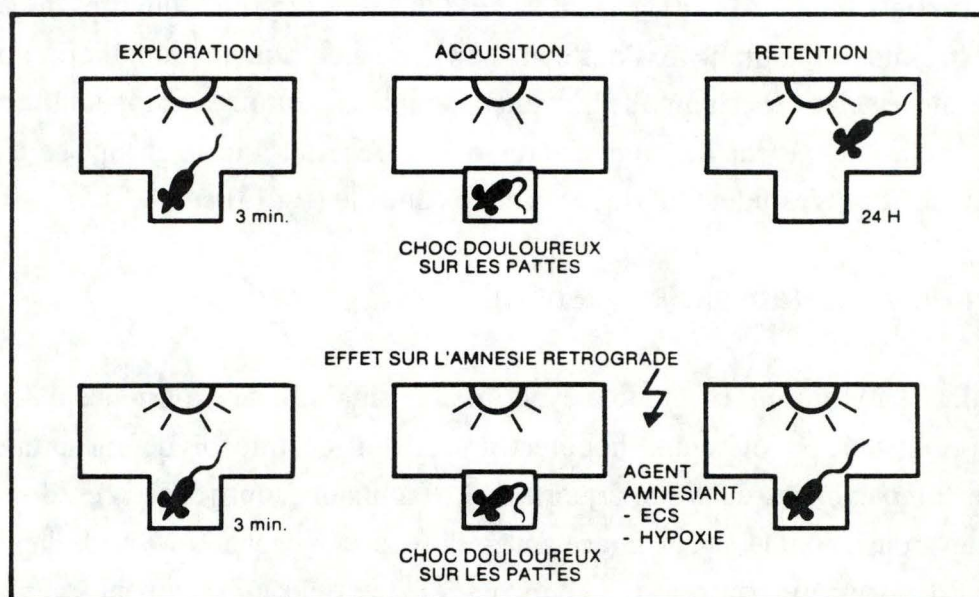


Fig 16a Etude d'un traitement amnésiant par le modèle d'évitement passif à essai unique (Giurgea, 1986).

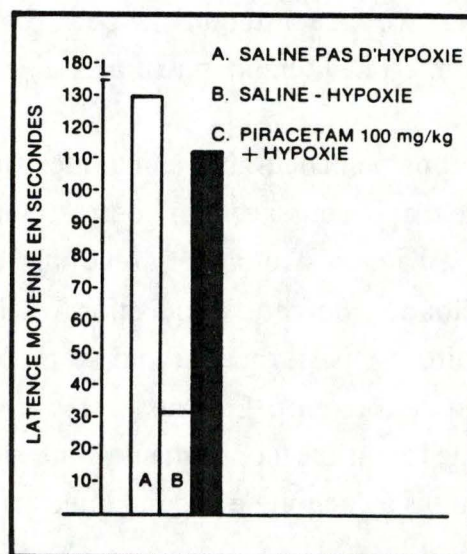


Fig 16b Amélioration des performances grâce à l'administration de Piracetam lors d'un test d'évitement passif à un essai ou juste avant le test de rétention chez des rats ayant été hypoxiés tout de suite après l'apprentissage (Giurgea, 1986).

- amnésie induite par scopolamine
- amnésie induite par diazepam
- amnésie induite par électrochocs

Les injections de scopolamine et de diazepam se font 30 minutes avant la première séance d'apprentissage ( $S_1$ ). Les électrochocs, quant à eux, sont réalisés au niveau du lobe temporal immédiatement après  $S_1$ . Trois doses différentes de piracetam sont administrées 60 minutes avant  $S_1$  (512; 1024; 2048 mg/kg). Le test de rétention s'effectue 24 heures plus tard ( $S_2$ ).

L'analyse des résultats montre que les effets du piracetam sur les amnésies induites par chacune des trois méthodes sont positifs: à savoir, une augmentation des temps de latence observés lors de  $S_2$ , ce qui correspond à une amélioration de la mémoire. On observe également que cette amélioration dépend de la dose de piracetam administrée: l'action antagoniste du piracetam sur l'amnésie induite par le diazepam et la scopolamine, est pratiquement complète pour la dose la plus haute testée. Cependant, pour cette même dose, l'action apparaît moins importante dans le cas de l'amnésie induite par électrochocs. Ces résultats suggèrent que l'action anti-amnésique du piracetam est peu dépendante de la nature des agents qui ont induit l'amnésie.

Par ailleurs, le piracetam n'interfère pas avec les trois principaux effets comportementaux des trois traitements; il n'affecte ni l'hyperactivité induite par la scopolamine, ni la désinhibition comportementale que l'on observe lors de l'administration de diazepam, ni les convulsions que produit l'électrochoc.

Les expériences que nous venons de décrire permettent de mettre en évidence l'effet du piracetam via l'étude du comportement. D'autres expériences permettent, quant à elles, d'analyser cet effet au niveau physiologique et cellulaire. Ainsi des expériences ont été menées afin d'étudier la résistance du cerveau de lapins soumis à l'hypoxie, ainsi que la récupération cérébrale, à l'aide de leur électroencéphalogramme (EEG) (Giurgea et al., 1970; Guirgea et Mouravieff-Lesuisse, 1978).

Les lapins éveillés, porteurs d'électrodes implantées dans le crâne au-dessus du cortex moteur et occipital, sont placés dans une enceinte étanche dans laquelle de l' $N_2$  est introduit (fig.17). Une détérioration progressive de l'EEG, qui va jusqu'à l'apparition du silence électrique, est observée. Après 20 secondes de "silence imposé", l'air normal est réintroduit brusquement et l'EEG est enregistré jusqu'à la récupération d'un tracé normal.

Les animaux sous piracetam sont comparés aux animaux contrôles, en ce qui concerne leur résistance (délai d'apparition du silence électrique) et leur récupération (temps de réapparition

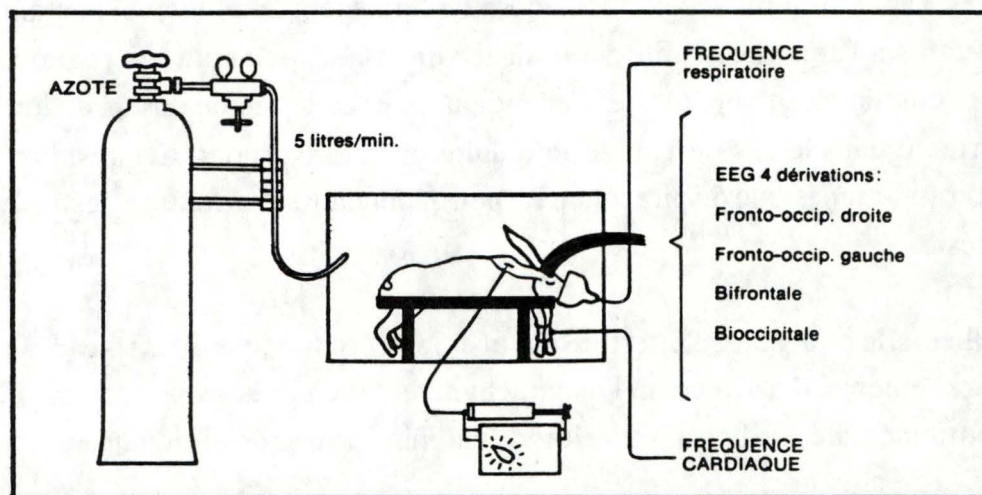


Fig 17 Anoxie oxyprive.

Les produits utilisés sont administrés en perfusion I.V. lente dans la veine marginale de l'oreille. L'injection démarre en même temps que l'administration d'azote et cesse dès la réadmission d'air normal. (Giurgia, 1986).

d'un EEG normal, après le silence imposé). Il ressort de cette étude que le piracetam confère une protection significative pour les deux critères, mais tout spécialement en ce qui concerne la récupération.

Schiller (1974) met également en évidence la résistance procurée par le piracetam aux lésions hypoxiques subcellulaires. Nous n'ignorons pas que l'hypoxie affecte le taux de polysomes des cellules pyramidales de l'hippocampe (Schiller,1974). Or, les animaux hypoxiés, traités au piracetam, présentent un taux de polysomes à peu près normal.

### **3. MODE D'ACTION DU PIRACETAM**

Le mode d'action du piracetam est encore actuellement à l'étude. Le produit montre, au niveau du SNC, une sélectivité fonctionnelle télencéphalique, avec facilitation des processus intégratifs corticaux (Giurgea et Sara,1978).

Dans certaines conditions, le piracetam augmente l'efficacité centrale du système cholinergique (Bartus et al.,1981; Wurtman et al.,1981; Giurgea et al., 1981), sérotoninergique (Valzelli et al., 1980), noradrenergique et dopaminergique (Nybak et al.,1980).

D'après Allain(1986), il agirait au niveau présynaptique en augmentant la libération de l'ach et en activant le système de capture de choline.

Fischer et al. (1984) proposent que le piracetam facilite le transport du glucose et augmente le potentiel de phosphorylation, augmentant ainsi l'efficacité du métabolisme énergétique cérébral (Giurgea 1986). De nombreuses autres études neurochimiques suggèrent elles aussi que le produit facilite la conversion d'ADP en ATP (Gobert et Temmerman, 1973; Nickolson et Wolthuis, 1976; Kabes et al., 1979). Lun et al. (1984) proposent que l'action protectrice du piracetam contre l'hypoxie pourrait être expliquée par une augmentation rapide du niveau d'ATP, suivie par un retour rapide à la normale, indiquant une plus grande utilisation d'ATP par les cellules.

Le piracetam faciliterait également la néosynthèse de protéines (Giurgea,1986) et de phospholipides membranaires (Woelk,1979; Lun et al.,1984). Chez un animal hypoxié, ce seront essentiellement les phospholipides présynaptiques ayant subi une peroxidation inhibant la libération de certains neurotransmetteurs qui bénéficieront de l'action du piracetam. Chez un animal âgé, ce seront plutôt les phospholipides entrant dans la constitution des récepteurs membranaires post-synaptiques qui en tireront profit (Bartus,1980).

Pour atténuer les déficits de mémoire liés à la maladie d'Alzheimer, pour laquelle une réduction du métabolisme du glucose cérébral est observée (Benson et al., 1983; Culter et al., 1985; Friedland et al., 1985), on a proposé l'utilisation de piracetam en combinaison avec des précurseurs d'ach (Bartus et al., 1981; Smith et al., 1984). Les tentatives d'amélioration de la performance mnésique chez l'homme et les animaux âgés, par administration unique de choline, n'ont jamais réussi (Bartus et al., 1978; Hollander et al., 1986). On a suggéré qu'une des raisons de cet échec proviendrait du fait que le cerveau âgé est incapable d'utiliser des quantités supplémentaires de choline pour former de l'ach (Bartus et al., 1980). Ainsi, le piracetam améliorant le métabolisme cérébral du glucose dans la plupart des régions corticales, il y aurait optimisation de l'incorporation des précurseurs. Il est également possible qu'il soit nécessaire d'améliorer d'autres facteurs cérébraux avant que les effets cholinergiques bénéfiques ne soient ressentis. Nous savons par exemple, que plusieurs paramètres qui reflètent la production d'énergie, sont réduits dans le SNC âgé (Meir-Ruge et al., 1978; Sylvia et al., 1979; Sims et al., 1980). Nous savons également que l'activité neuronale de certaines voies cholinergiques est réduite chez les sujets âgés; or la conversion de choline en ach a lieu plus facilement lors d'une haute activité neuronale.

Ces différentes altérations contribueraient à la mise en place, dans le cerveau âgé, d'une situation qui empêcherait la choline administrée d'être effectivement utilisée pour la synthèse d'ach déficitaire. Le piracetam serait alors capable de réduire certaines déficiences métaboliques du cerveau âgé, lesquelles seraient responsables du manque d'effet lors d'administration unique de précurseurs d'ach.

Il apparaît, globalement, que les actions neurochimiques, constatées lors de l'administration de piracetam, peuvent être mise en corrélation avec les effets positifs enregistrés dans les tâches requérant l'utilisation des fonctions mnésiques.

## **HYPOTHESES DE TRAVAIL**

1. L'hypoxie provoque des perturbations mnésiques lorsqu'elle est induite chez des rats en cours d'apprentissage (FI 60).
2. L'hypoxie provoque des modifications du cycle d'activité générale des rats plutôt que des perturbations mnésiques.
3. Le piracetam préserve les processus mnésiques contre les effets délétères de l'hypoxie.

## DEUXIEME PARTIE

### SUJETS, MATERIEL ET METHODE

Notre travail est constitué de deux expériences principales.

Une expérience collatérale (3ème exp.) est réalisée pour étudier l'éventualité de l'action d'une hypoxie chronique sur les rythmes d'activité générale des rats plutôt que sur leur mémoire.

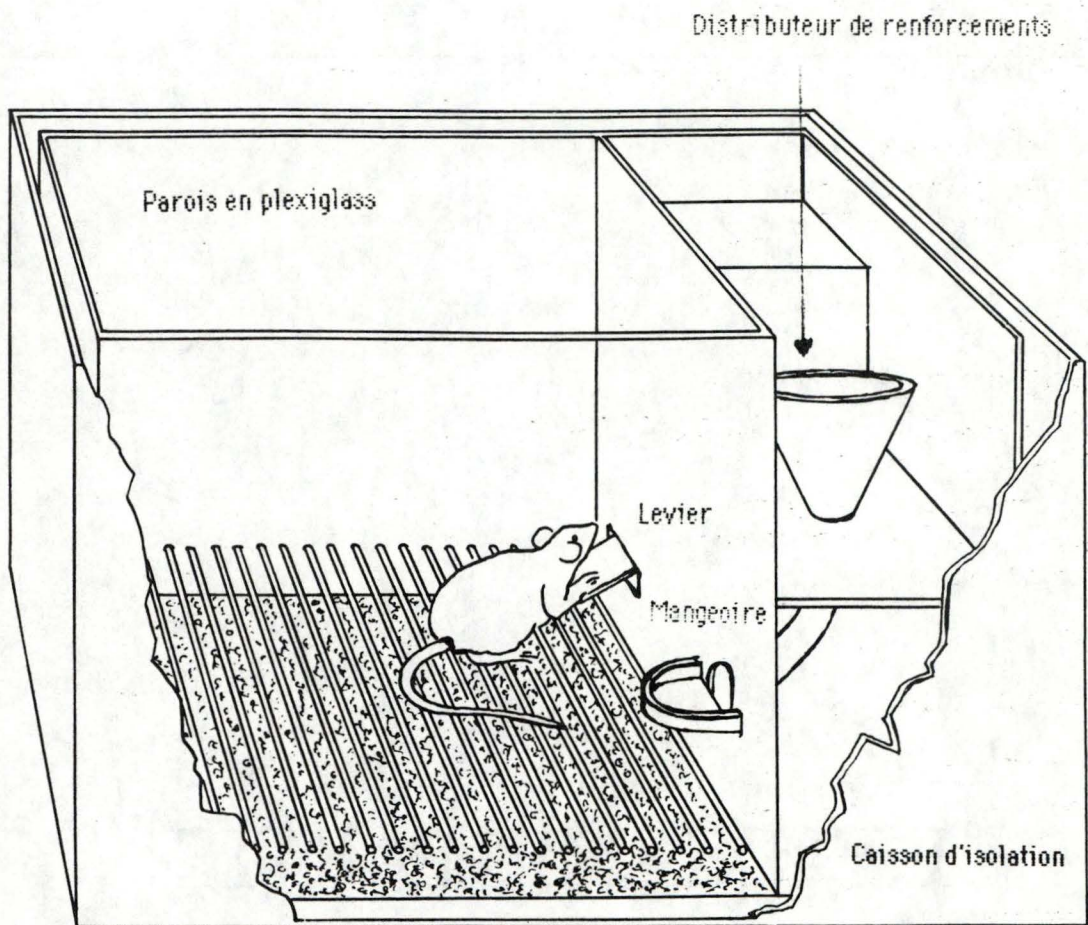


Fig 1 Cage de Skinner.

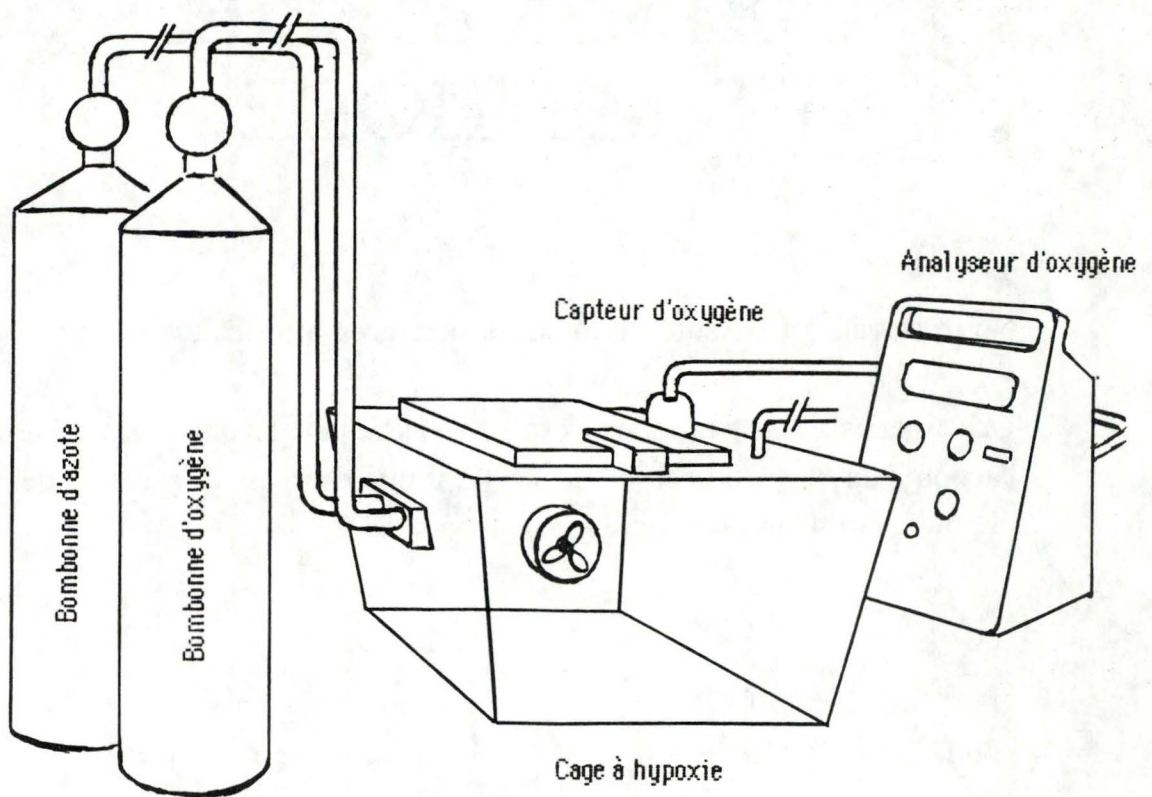


Fig 2 Matériel pour le traitement hypoxique.

## **I. EXPERIENCES 1 ET 2 :**

effets d'un traitement hypoxique chronique sur la mémoire  
et action protectrice du piracetam contre ces effets

### **1. SUJETS**

Des rats Wistar mâles âgés de 3,5 à 4,5 mois et pesant entre 240 et 300g au début de l'expérience ont été utilisés. Les femelles ont été écartées de nos expériences afin de ne pas introduire une variable supplémentaire liée au cycle d'ovulation. Les rats sont maintenus en cages individuelles à partir de deux semaines avant le début de l'expérience et ce pour toute la suite de l'expérience. Afin d'augmenter leur motivation alimentaire, les rats sont mis au régime et leur poids est progressivement abaissé jusqu'à 80 % de sa valeur normale.

Le travail a pu s'accomplir de jour, durant la phase active du rat, grâce à une inversion du cycle d'activité dès le sevrage.

### **2. MATERIEL**

#### **2.1. La cage de Skinner (fig.1)**

Le conditionnement des rats est réalisé dans une cage de Skinner (28x19x39cm). Celle-ci est équipée d'un levier requérant une force de 0,3N pour être actionné. Le levier fait saillie à 3,5cm de la paroi de la cage et se trouve à 5 cm du plancher. Les renforcements que constituent les pellets de nourriture (45mg), très prisées par les rats, sont délivrés à partir d'un distributeur automatique commandé par le levier dans une mangeoire située à 5,5cm à la droite du levier, sur la même paroi que celui-ci, et à 5cm au-dessus du plancher.

Le fond de la cage est constitué de barreaux métalliques, légèrement espacés, sous lesquels se trouve un plateau métallique, recouvert de sciure de bois, destiné à recueillir les défécations et les mictions.

Une des parois verticales est constituée d'une plaque de plexiglas pour permettre une observation directe de l'intérieur, sur un moniteur TV, via une caméra (ITC-Ikegami).

L'ensemble est placé dans un caisson isolant et éclairé par une lampe rouge, de faible intensité (3,5 volts; 0,2 ampères). Un ordinateur (PDP-11/73) contrôle le déroulement des séances expérimentales et enregistre une série de paramètres caractérisant les performances d'apprentissage.

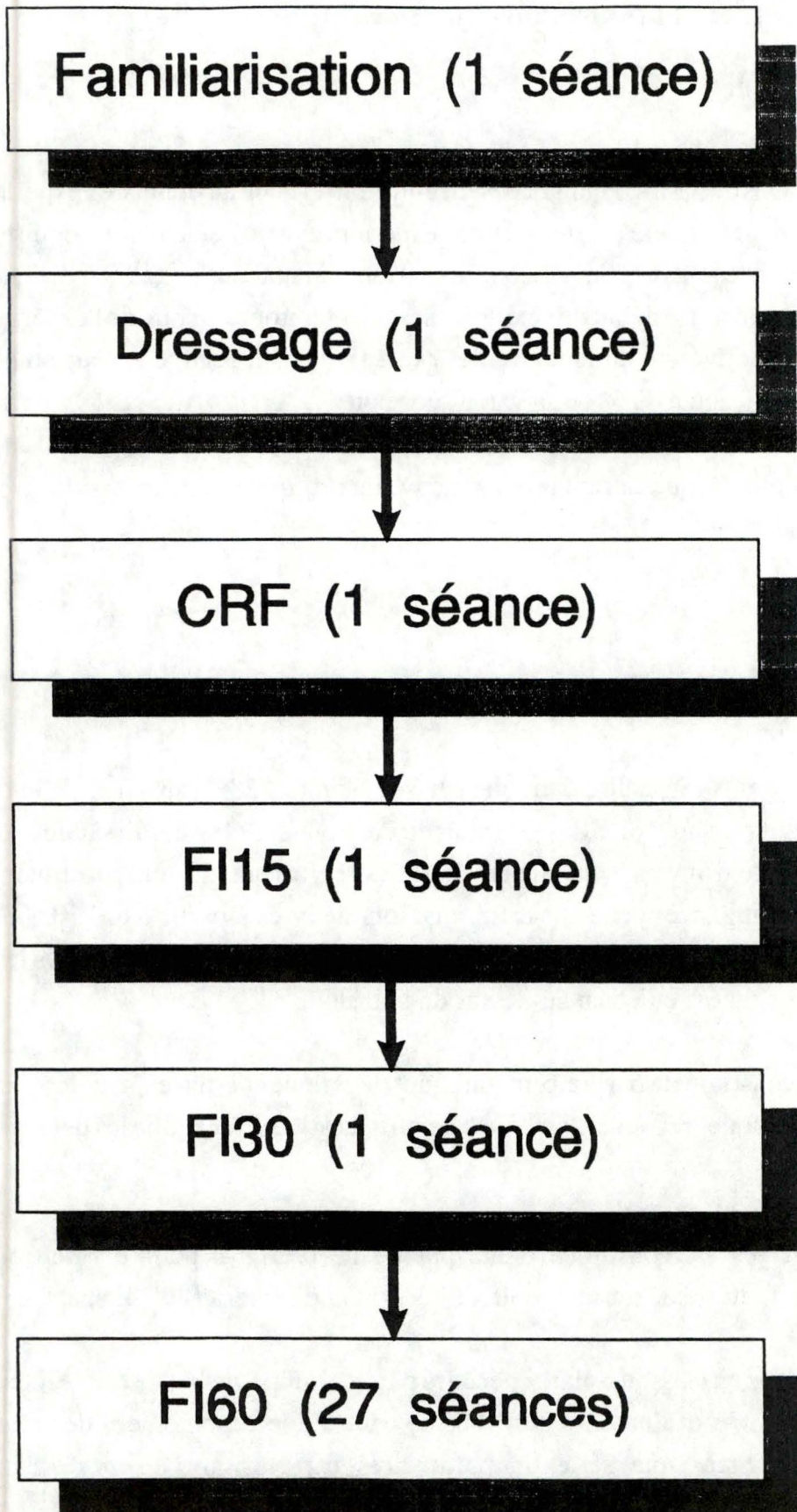


Fig 3 Programme de conditionnement.

## 2.2. La cage à hypoxie

L'appareil permettant d'induire l'hypoxie est illustré à la fig.2. Il consiste en une cage hermétique en plexiglas (28x20x14cm) permettant une observation directe. De l'azote et de l'oxygène, pratiquement purs, sont délivrés dans la cage, afin de former un mélange contenant 3,5 % d'O<sub>2</sub>. L'évacuation du surplus de gaz est réalisée à l'aide d'un tube en caoutchouc. Un analyseur d'O<sub>2</sub> (OM-15 Oxygen Monitor - Sensor Medics) mesure continuellement le pourcentage d'O<sub>2</sub> présent dans la cage.

## 3. METHODE

### 3.1. Programme de conditionnement (fig.3)

Le conditionnement se compose de quatre phases:

- la familiarisation,
- le dressage,
- le renforcement continu,
- le programme à intervalle fixe.

#### 3.1.1. La familiarisation

Pour débiter avec succès la phase de familiarisation, il faut s'assurer de la motivation alimentaire du rat. On considère que le rat est suffisamment motivé lorsqu'il a atteint 80% de son poids normal.

La phase de familiarisation permet à l'animal de s'accoutumer à la cage expérimentale. Lorsque les conduites d'exploration et les réactions émotionnelles résultant du changement de milieu sont atténuées, l'expérimentateur commence à distribuer des renforcements.

Le distributeur émet un bruit caractéristique qui entraîne une réaction d'orientation des rats. Assez rapidement, l'animal associe le bruit du distributeur à la récompense. On passera à la phase suivante lorsque l'association est bonne, c'est-à-dire, lorsque les rats s'orientent et se déplacent vers la mangeoire dès qu'ils entendent le bruit du distributeur. Cette première phase constitue une séance de plus ou moins 30 minutes.

### 3.1.2. Le dressage

Le dressage consiste à apprendre aux rats à appuyer eux-mêmes sur le levier pour recevoir le renforcement alimentaire.

Dans la cage, les rats affamés explorent l'environnement. Chaque fois que l'exploration les amène dans la région du levier, l'expérimentateur délivre une pellet à l'aide d'une commande manuelle externe. Les rats sont ensuite renforcés pour un regard vers le levier ou pour avoir passé la tête au-dessus du levier. L'expérimentateur devient de plus en plus exigeant en ce qui concerne l'action à effectuer pour être renforcé. De plus, une fois qu'un nouveau critère d'action est établi, l'expérimentateur ne renforcera plus les actions plus élémentaires.

L'action suivante pour l'obtention du renforcement est un mouvement de patte vers le levier. L'expérimentateur exigera ensuite que les rats touchent le levier avec la patte. Finalement, les pellets ne seront plus délivrées que lorsque les rats appuieront sur le levier avec la patte. Cette deuxième phase représente 2 ou 3 séances.

### 3.1.3. Le renforcement continu (CRF)

A ce stade du conditionnement, le rat reçoit une pellet chaque fois qu'il appuie sur le levier, et ceci indépendamment du moment d'exécution de l'appui. Cette phase se termine lorsque le rat est capable d'obtenir 25 renforcements en 10 minutes maximum, soit après approximativement une séance.

### 3.1.4. Le programme à intervalle fixe (FI)

Le conditionnement auquel sont soumis les rats est le programme à intervalle fixe de 60 secondes (FI 60).

Dans ce programme, le renforcement dépend de la première réponse qui est émise après qu'un délai d'au moins 60 secondes se soit écoulé depuis le renforcement précédent. Les réponses émises avant 60 secondes ne sont pas renforcées, mais n'interrompent pas l'écoulement temporel.

Afin d'éviter une possible extinction de la réponse de base (appui sur le levier) lors d'un passage trop direct du CRF ou FI 60, on réalise deux étapes intermédiaires:

- un programme à intervalle fixe de 15 secondes (FI 15). Si le dressage a bien été effectué et si les rats sont suffisamment motivés, une seule séance de FI 15 est à réaliser. Le critère d'apprentissage est de 25 renforcements en 15 minutes.

- un programme à intervalle fixe de 30 secondes (FI 30). Si les phases précédentes ont été convenablement réalisées et si les rats sont suffisamment motivés, une seule séance de FI 30 est à réaliser. Le critère d'apprentissage est de 25 renforcements en 30 minutes.

Ces deux étapes ayant été réalisées, on passe alors au FI 60. Afin de motiver suffisamment les rats tout au long de l'apprentissage en cours, leur poids sera maintenu à 90% de sa valeur normale.

### *REMARQUES*

- 1. les rats peuvent obtenir un maximum de 25 renforcements par séance,*
- 2. le temps limite d'une séance est fixé à 40 minutes,*
- 3. la séance prend fin si le rat reste inactif pendant plus de 20 minutes consécutives.*

## 3.2. Traitement hypoxique

### 3.2.1. Groupe traité (H)

Depuis le premier FI 15 jusqu'au dernier FI 60, les rats sont soumis quotidiennement, durant 10 minutes, au traitement hypoxique (3,5% O<sub>2</sub>), immédiatement après leur séance d'apprentissage. Lorsque le traitement hypoxique est terminé, les rats sont placés pendant quelques minutes dans une cage sans sciure, afin d'éviter qu'ils ne s'étouffent. Lorsque les rats ont retrouvé une respiration normale, ils sont replacés dans leur cage individuelle jusqu'au lendemain.

### 3.2.2. Groupe contrôle (NH)

Afin que les conditions expérimentales de ce groupe ne diffèrent de celles du groupe expérimental que par le manque d'O<sub>2</sub>, il est également placé, quotidiennement, dans la cage à hypoxie pendant 10 minutes, immédiatement après la séance d'apprentissage. Le pourcentage d'O<sub>2</sub> est cette fois maintenu à 20,9 %.

## Expérience 1

Effet de l'hypoxie sur l'apprentissage

Groupe contrôle  
(NH)  
N=7

Groupe traité  
(H)  
N=7

## Expérience 2

Effet protecteur du piracetam

Groupe placebo  
(H-NNOO)  
N=6

Groupe piracetam  
(H-NOO)  
N=6

Fig 4 Plan de travail.

### 3.3. Traitement pharmacologique

#### 3.3.1. Groupe piracetam (H-NOO)

Dans l'expérience 2, les rats sont soumis à une injection intrapéritonéale quotidienne de 100 mg/kg de piracetam, 30 minutes avant chaque séance d'apprentissage.

#### 3.3.2. Groupe placebo (H-NNOO)

Le groupe placebo est lui soumis à une injection intrapéritonéale quotidienne d'eau physiologique dont le volume est égal à celui du volume d'injection du piracetam, soit 0,15 ml pour un rat de 300 g.

#### **EN BREF** : ( fig.4 )

La première expérience nous permet d'étudier l'effet d'un traitement hypoxique chronique sur l'apprentissage d'un programme FI 60 chez le rat. 14 sujets sont utilisés dans cette étude. Ceux-ci sont répartis au hasard en deux groupes distincts:

- groupe contrôle (NH): N = 7

- groupe traité (H): N = 7

Les deux groupes ont été soumis chacun à 27 séances d'expérimentation, c'est-à-dire jusqu'au moment où l'expérimentateur a jugé que l'apprentissage des rats non hypoxiés était bien stabilisé.

La deuxième expérience nous permet d'étudier l'effet d'un traitement au piracetam sur un apprentissage en cours chez des rats soumis à une hypoxie chronique, le programme utilisé étant un FI 60. 12 sujets sont utilisés dans cette étude. Ceux-ci sont répartis au hasard en deux groupes distincts:

- groupe placebo (H - NNOO): N = 6

- groupe piracetam (H - NOO): N = 6

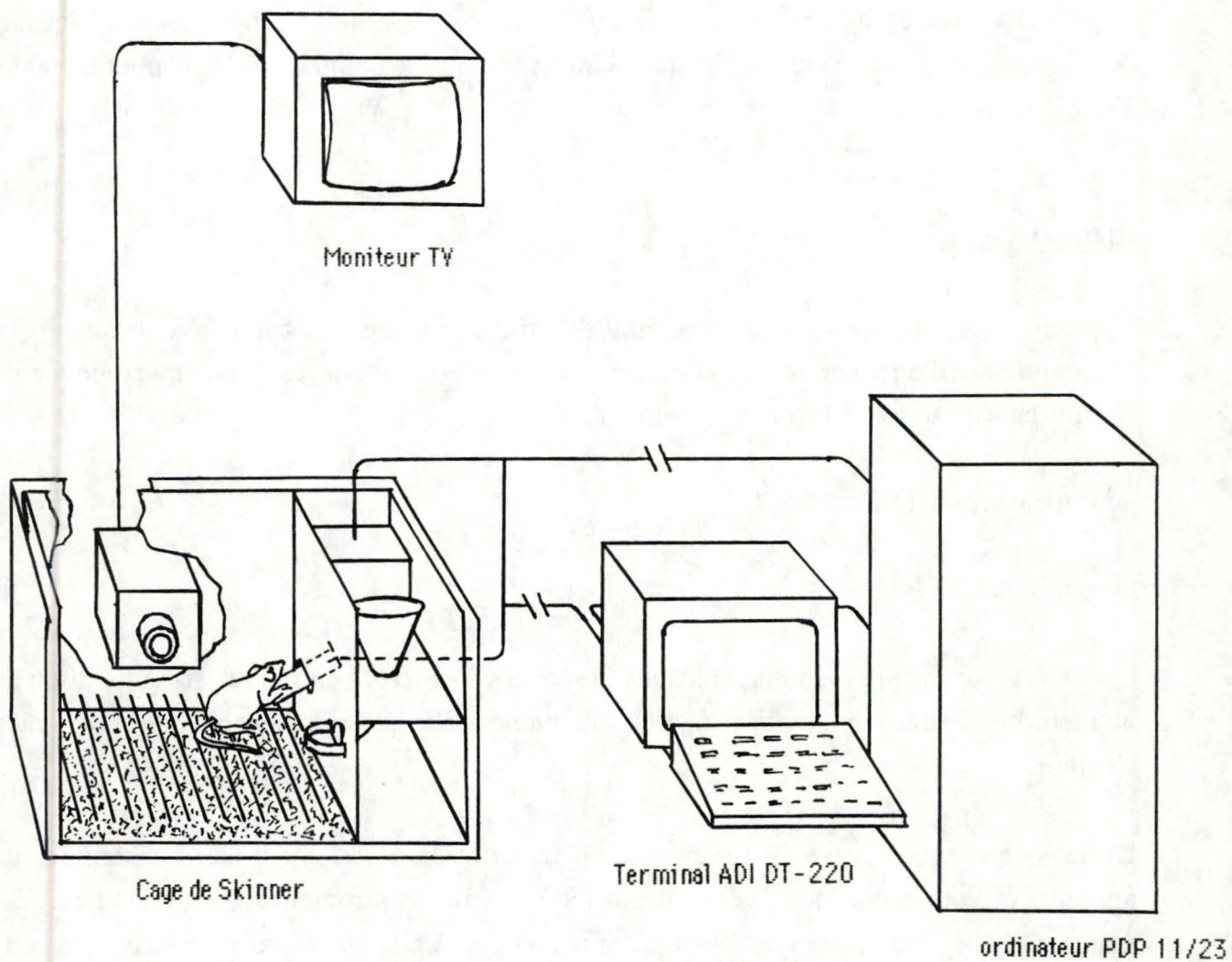


Fig 5 Matériel d'observation et d'enregistrement des données.

#### 4. ENREGISTREMENT DES DONNEES (FIG.5)

L'ordinateur (PDP/11-73) enregistre une série de paramètres permettant de caractériser la performance des rats dans le FI:

- Nombre total de renforcements obtenus par séance

- Temps de pause moyen

Le temps de pause est le laps de temps qui suit une réponse renforcée et pendant lequel aucune réponse n'est émise.

Le temps de pause moyen est calculé en tenant compte du nombre total de renforcements obtenus par séance.

- Taux de réponses

Le taux de réponses est le nombre de réponses émises par minute.

- Index de courbure

L'index de courbure est un paramètre permettant d'estimer la qualité de la régulation temporelle dans un FI.

Dans un tel programme, un intervalle sans réponse suit chaque renforcement. Cet intervalle sans réponse est suivi par des réponses non renforcées dont le taux augmente au fur et à mesure que l'on se rapproche du moment où le renforcement peut être obtenu.

L'index de courbure (Fry et al., 1960) permet de caractériser l'aire sous la fonction de distribution cumulée des réponses (fig.6). Les valeurs extrêmes de l'index de courbure oscillent entre +1 et -1, selon que toutes les réponses sont émises respectivement à la fin ou au début de l'intervalle de temps défini par le FI.

- Réponses tardives

Toutes réponses émises au-delà de la 65<sup>ème</sup> seconde sont des réponses tardives.

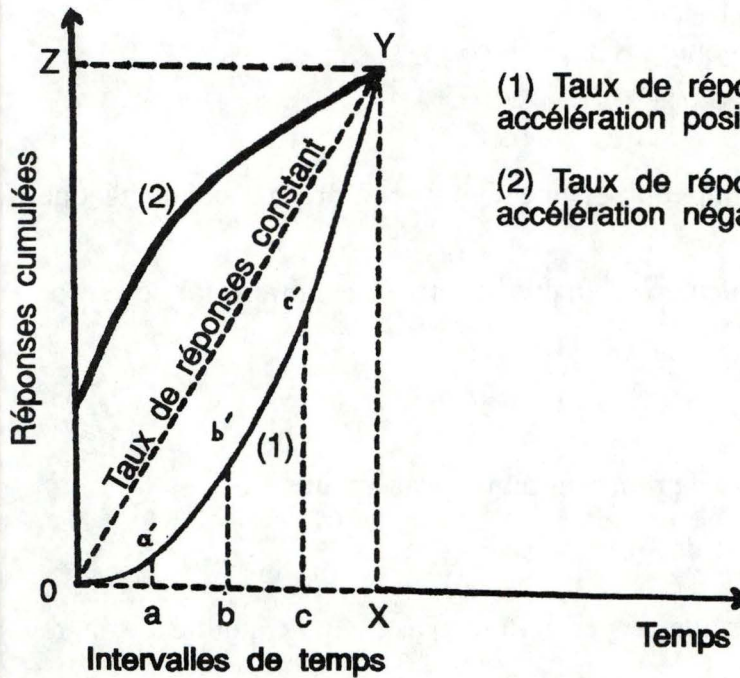
- Distribution temporelle des réponses

La distribution temporelle des réponses représente les pourcentages de réponses émises dans chaque intervalle temporel successif de 5 secondes appelé classe.

#### *REMARQUE*

*Le nombre de défécations, paramètre utilisé dans de nombreuses études comme un signe d'anxiété (Sanberg et al., 1980; Russel et al., 1987; Sanberg et Norman, 1989), a été compté*

### Courbe des réponses cumulées.



(1) Taux de réponses non constant, accélération positive.

(2) Taux de réponses non constant, accélération négative.

L'index de courbure est construit en soustrayant l'aire sous la courbe des réponses cumulées (Oa'b'c'YX) de l'aire du triangle OYX, et en divisant l'aire restante (OYc'b'a') par l'aire du triangle (OYX)

soit - si l'aire sous OY = A  
 - si l'aire sous Oa'b'c'Y = A'

alors  $I = (A - A') / A$

Cas extrême:

- si toutes les réponses tombent dans le dernier intervalle de temps, l'aire sous la courbe des réponses cumulées tend vers 0 et  $I = (A - 0) / A = +1$
- si toutes les réponses tombent dans le premier intervalle de temps, l'aire sous la courbe des réponses cumulées vaut

$OZYX = 2A$  et  $I = (A - 2A) / A = (-A / A) = -1$

- si le taux de réponses est constant alors  $I = (A - A) / A = 0$

Une accélération négative de la courbe produira un index négatif et une accélération positive produira un index positif.

Fig 5 Index de courbure.

*après chaque passage dans la cage de skinner. Ainsi, il nous est possible de vérifier si l'hypoxie induit ou non une augmentation de stress.*

## **5. TRAITEMENTS STATISTIQUES**

Le type de test statistique utilisé afin de confirmer ou d'infirmer les hypothèses est l'ANOVA 3, avec comme critères fixes de classification le jour et le type de traitement, et comme critère aléatoire les rats.

### **II. EXPERIENCE 3 :**

effet de l'hypoxie sur le rythme circadien  
d'activité générale

#### **1. SUJETS**

Des rats Wistar mâles, d'âge compris entre 3,5 et 4,5 mois, sont utilisés dans cette expérience. Les femelles sont écartées afin d'éviter l'introduction d'une variable supplémentaire liée au cycle d'ovulation qui aurait pu influencer leur activité.

Pendant toute la période de l'expérience, les rats sont maintenus en cage individuelle et sont nourris ad libitum.

Afin de faire correspondre la phase d'activité des sujets avec celle du laboratoire, le cycle des rats a été inversé dès leur sevrage: 12 heures d'obscurité pendant la journée- 12 heures de lumière pendant la nuit.

#### **2. MATERIEL**

Pour mesurer l'évolution de l'activité générale au cours du cycle nycthémérale, nous avons utilisé des plateaux capteurs de vibrations (fig.7).

Chaque capteur consiste en deux plateaux superposés en aluminium renforcé (350x195x1,5mm), connectés entre eux par un roulement de quatre billes en acier. L'assemblage et le centrage des différents éléments sont réalisés par l'insertion de fines lamelles de mastic entre les plateaux d'aluminium et les protections en PVC entourant chaque bille.

La cage du rat est posée sur le plateau supérieur et l'activité de l'animal est transmise au plateau. La détection de cette activité est obtenue grâce à un système combinant une diode

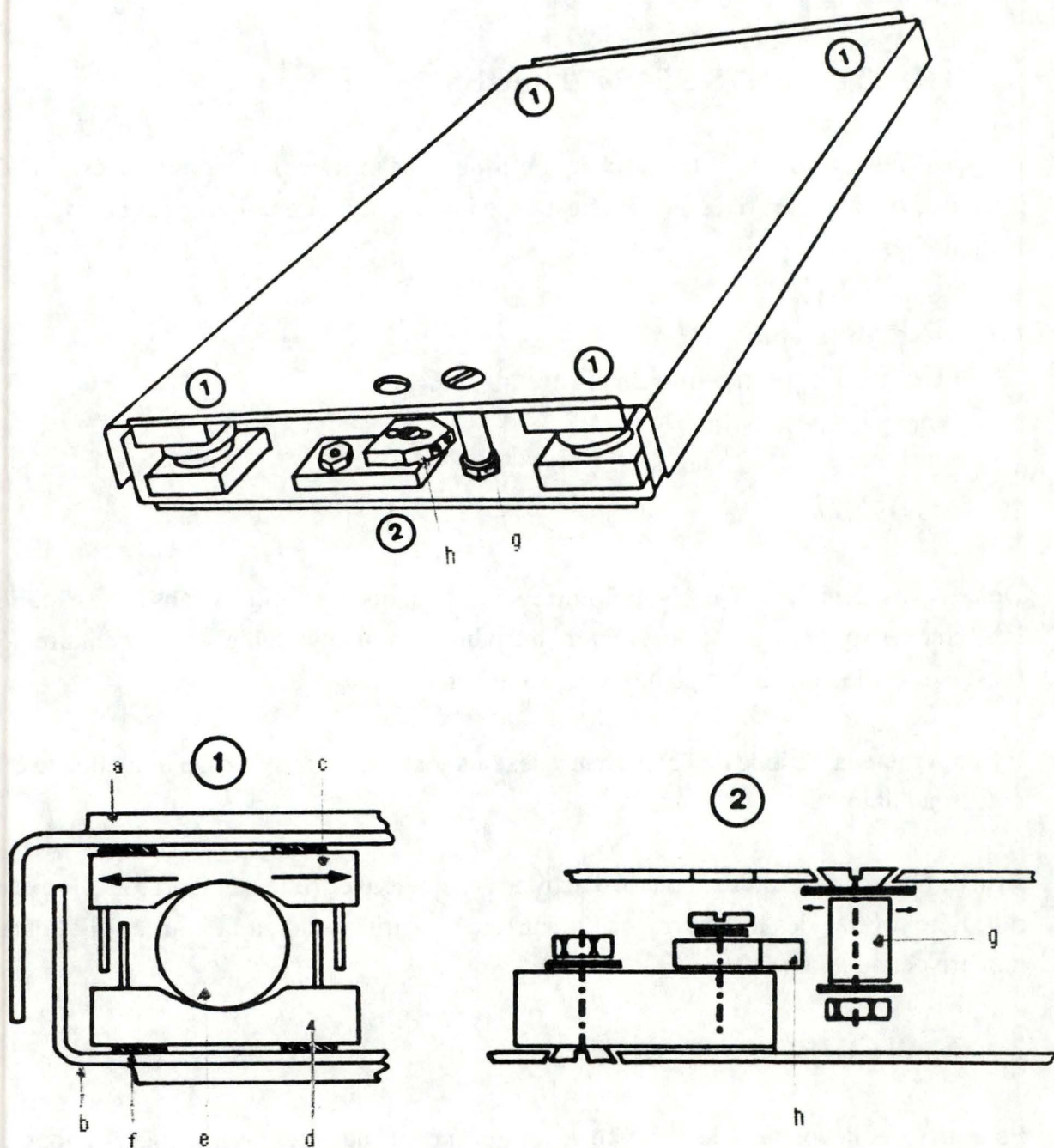


Fig 7 Plateau capteur de vibrations.

1 : roulement à billes.

2 : processus de détection des oscillations

a- plateau supérieur  
 b- plateau inférieur  
 c et d- support en PVC  
 e- bille  
 f- lamelles de plastic

g- miroir amplificateur  
 h- composant combinant une diode émettrice et un phototransistor.

émettrice d'un faisceau de lumière et un photo-transistor. Un cylindre en chrome vissé perpendiculairement sur le plateau supérieur renvoie le rayon émis par la diode vers le photo-transistor.

Ainsi, le cylindre agit comme un miroir et induit des variations de voltage quand l'animal met en mouvement le plateau supérieur. L'ensemble des plateaux est connecté à un ordinateur (PDP/11-23) qui enregistre les impulsions et les intègre sur une heure.

### **3. METHODE**

#### **3.1. Groupe traité**

Afin de détecter les effets à moyen terme de l'hypoxie sur le cycle d'activité générale des rats, le groupe expérimental est soumis quotidiennement, pendant une période de 5 jours, au traitement hypoxique (3,5% O<sub>2</sub> - 10 min). Les séances d'hypoxie ont lieu tous les jours à la même heure.

#### **3.2. Groupe contrôle**

Le groupe contrôle est placé tous les jours, pendant une période de 5 jours, dans la cage à hypoxie, le pourcentage d'O<sub>2</sub> étant maintenu à 20,9%.

#### **3.3. Planification de l'expérience**

Le plan d'une journée de travail est représenté à la fig.8. Le groupe de rats de cette 3ème expérience se compose de 20 sujets. Ceux-ci sont répartis au hasard en deux groupes distincts:

- groupe contrôle: N = 10
- groupe traité: N = 10

### **4. TRAITEMENTS STATISTIQUES**

Le type de test statistique utilisé afin de confirmer ou d'infirmer les hypothèses est l'ANOVA 3, avec comme critères fixes de classification les heures et le type de traitement, et comme critère aléatoire les rats.

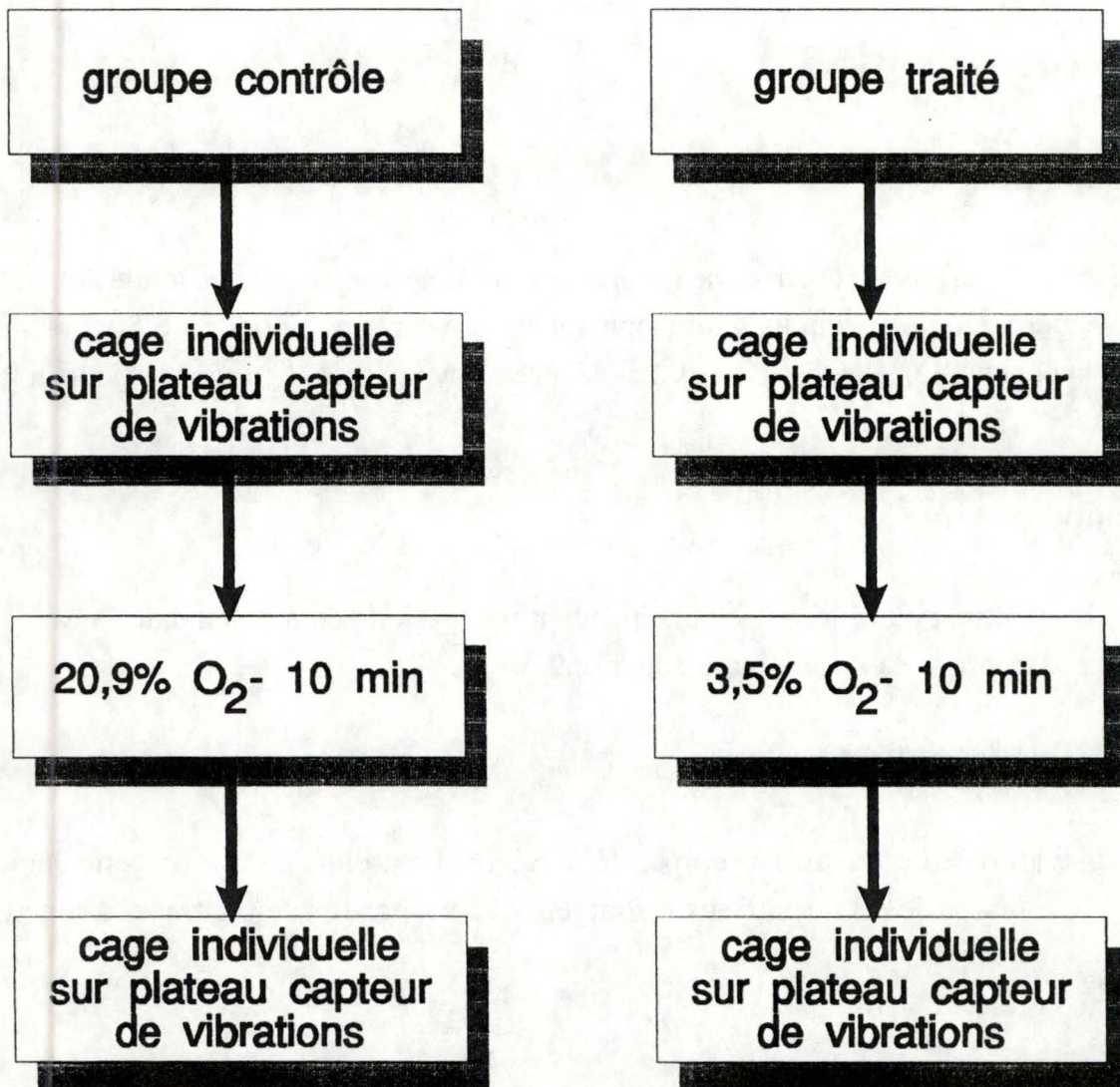


Fig 8 Plan d'une journée de travail.

# TROISIEME PARTIE

## RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. EXPERIENCE 1 : effets d'une hypoxie chronique induite chez des rats en cours d'apprentissage (FI 60).

II. EXPERIENCE 2 : effets protecteurs du piracetam contre les perturbations induites par hypoxie chronique chez des rats en cours d'apprentissage (FI 60).

III. EXPERIENCE 3 : effets d'une hypoxie chronique sur le rythme d'activité générale des rats.

## INTRODUCTION

Les résultats des deux premières expériences seront analysés séparément et selon le même plan:

- Analyse séparée des quatre paramètres caractérisant la performance des rats
  - temps de pause,
  - taux de réponses,
  - index de courbure,
  - distribution temporelle des réponses.
- Analyse d'ensemble des quatre paramètres.

Dans la troisième expérience, nous comparerons le rythme d'activité générale des rats hypoxiés et des rats contrôles.

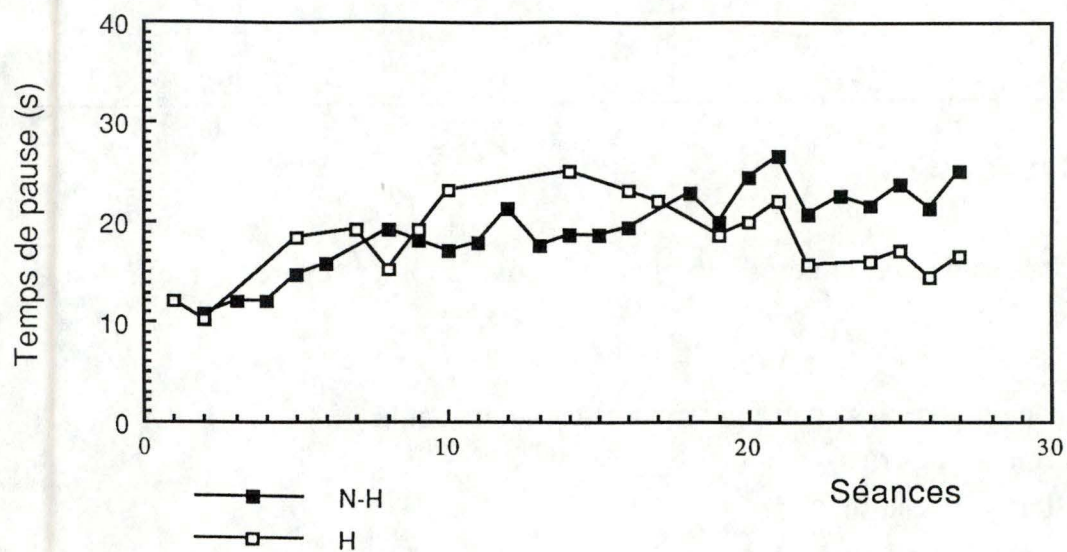


Fig 1 Evolution du temps de pause.

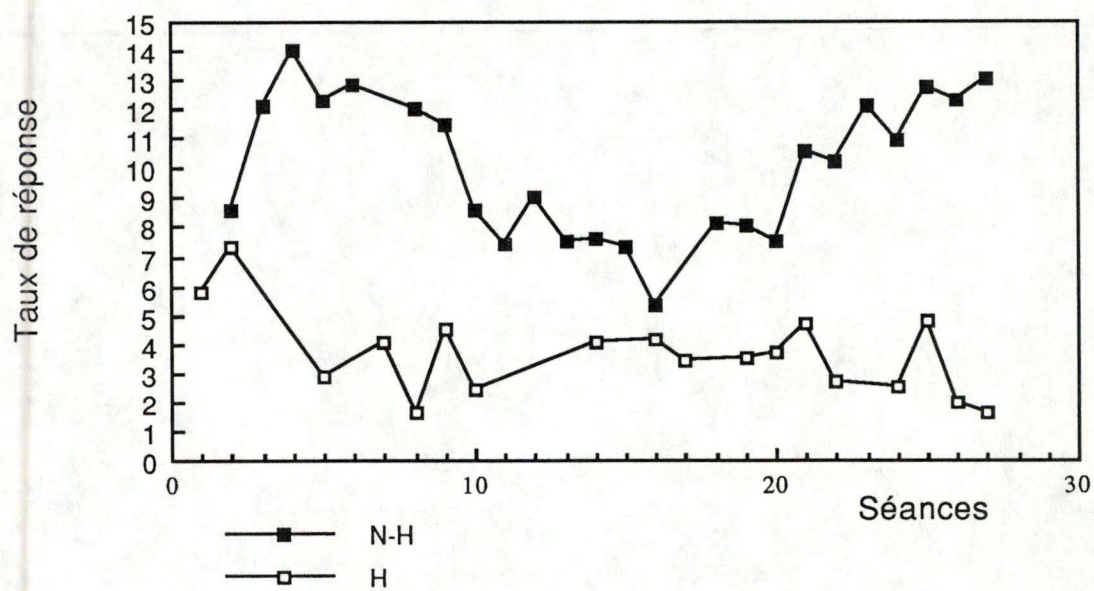


Fig 2 Evolution du taux de réponses.

(NH = groupe non hypoxié,  
H = groupe hypoxié).

## I. EXPERIENCE 1 :

effet d'une hypoxie chronique induite chez des rats en cours d'apprentissage (FI 60)

### 1. RESULTATS

#### 1.1. Analyse séparée des quatre paramètres caractérisant la performance des rats

##### 1.1.1. Temps de pause (fig.1)

L'analyse de la variance nous révèle que l'effet global du jour sur le temps de pause est significatif ( $p < 0,05$ ). L'effet global du traitement est quant à lui non significatif. Cependant, l'interaction est significative ( $p < 0,05$ ), ce qui signifie que le temps de pause n'évolue pas de la même façon en fonction du temps pour le groupe NH et le groupe H.

Pour le groupe contrôle (NH), on observe une augmentation progressive de ce paramètre jusqu'à la 18ème séance à partir de laquelle il semble se stabiliser à une valeur moyenne de 23 secondes.

Le temps de pause du groupe hypoxié (H), quant à lui, tend d'abord à augmenter jusqu'à la 14ème séance où il atteint une valeur supérieure à celle du groupe NH. Mais à partir de la 14ème séance, il diminue progressivement pour se stabiliser vers la 22ème séance à une valeur moyenne de 16 secondes.

##### 1.1.2. Taux de réponses (fig.2)

L'analyse de la variance nous révèle que l'effet global du jour sur le taux de réponses est hautement significatif ( $p < 0,01$ ). Nous avons également pu mettre en évidence un effet hautement significatif ( $p < 0,01$ ) du traitement sur le taux de réponses. De plus l'interaction se révèle elle aussi hautement significative ( $p < 0,01$ ).

Le taux de réponses du groupe NH augmente jusqu'à la 4ème séance (14 réponses/min) pour diminuer ensuite progressivement vers un minimum de 5 réponses/min à la 16ème séance. Enfin, il réaugmente progressivement jusqu'à la 25ème séance où il semble se stabiliser à une valeur moyenne de 13 réponses par minute.

Le taux de réponses du groupe H est d'une façon générale inférieur à celui du groupe NH. Ce paramètre augmente d'abord vers un maximum de 7,3 réponses/min à la 2ème séance puis

diminue et se stabilise à partir de la 5ème séance à une valeur moyenne de 3,3 réponses par minute.

### 1.1.3. Index de courbure (fig.3)

Remarquons d'abord que l'index de courbure ne présente que des valeurs positives au cours des 27 séances pour les deux groupes. Mais l'observation de la figure représentant l'index de courbure permet de mettre en évidence une évolution fort différente de ce paramètre pour les deux groupes.

L'index de courbure du groupe NH augmente progressivement jusqu'à la 19ème séance où il atteint une valeur de 0,43. Le reste de la courbe se stabilise autour d'une valeur moyenne de 0,47. Cette valeur correspond à celle rapportée dans la littérature (+0,5) comme valeur stabilisée pour des rats contrôles (Richelle, 1973; Richelle et Lejeune, 1980; Lejeune et al., 1986).

En ce qui concerne le groupe H, on constate que l'index de courbure progresse beaucoup moins vite. Il arrive à une valeur maximale de 0,38 à la 16ème séance et, contrairement au groupe NH, on n'assiste pas à une stabilisation de ce paramètre, mais il chute à des valeurs d'une moyenne de 0,17 pour les six dernières séances.

### 1.1.4. Distribution temporelle (fig.4)

Les graphes de distribution temporelle des réponses des deux groupes présentent des allures très différentes. L'évolution de cette distribution au cours des séances montre pour le groupe NH un très net déplacement du pourcentage des réponses vers la droite, ce qui atteste d'une amélioration des performances. Ce déplacement semble se stabiliser vers la 19ème séance. On constate également que le pourcentage de réponses émises avant la 25ème seconde est de plus en plus faible et après la 25ème seconde de plus en plus important, pour arriver progressivement, selon une exponentielle, à un maximum dans la classe de 55 à 60 secondes. Le pourcentage de réponses tardives, effectuées au-delà de la 65ème seconde, est relativement faible, et à partir de la 21ème séance, on n'en observe pratiquement plus.

En ce qui concerne le groupe H, on n'observe encore aucune amélioration de la performance à la 5ème séance contrairement au groupe NH. Si on analyse la distribution temporelle en trois séquences, à savoir de 0 à 30 secondes, de 30 à 60 secondes et après 60 secondes, on constate qu'à partir de la 5ème séance:

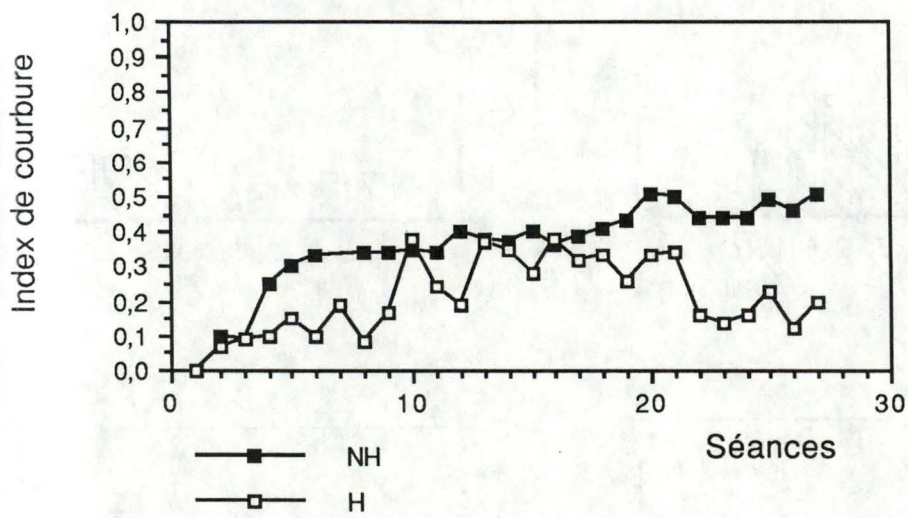


Fig 3 Evolution de l'index de courbure.

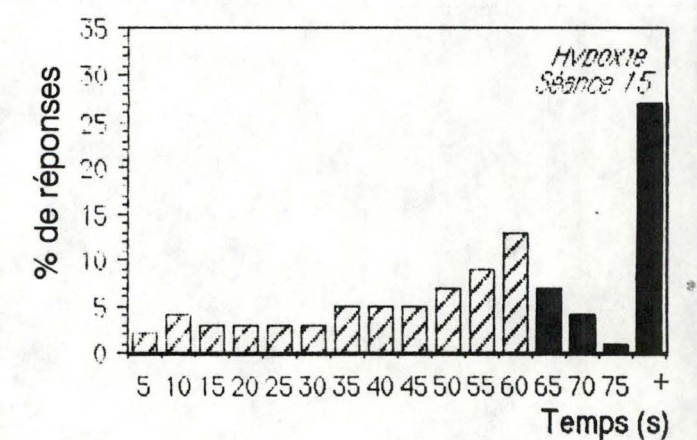
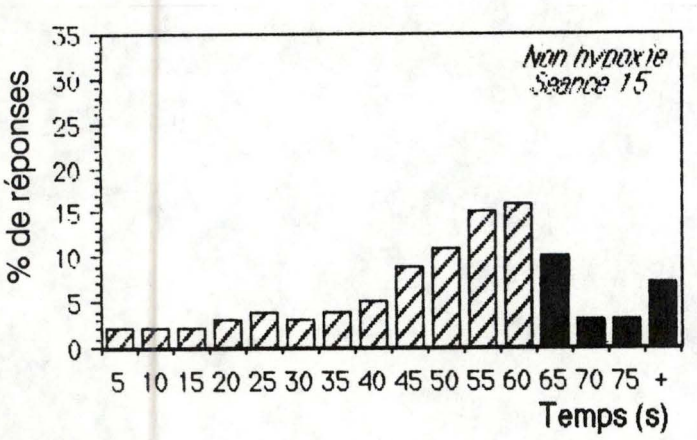
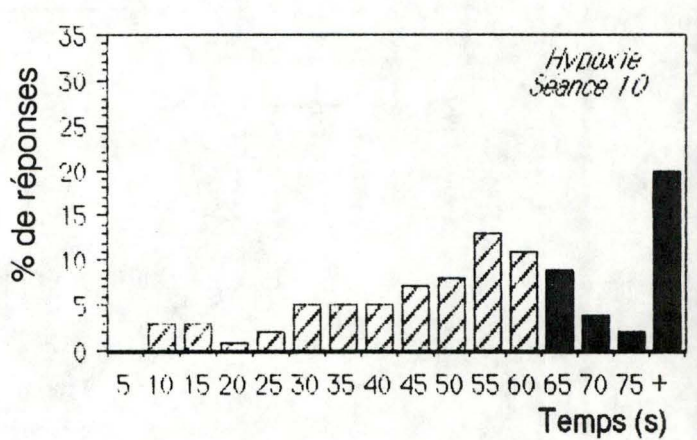
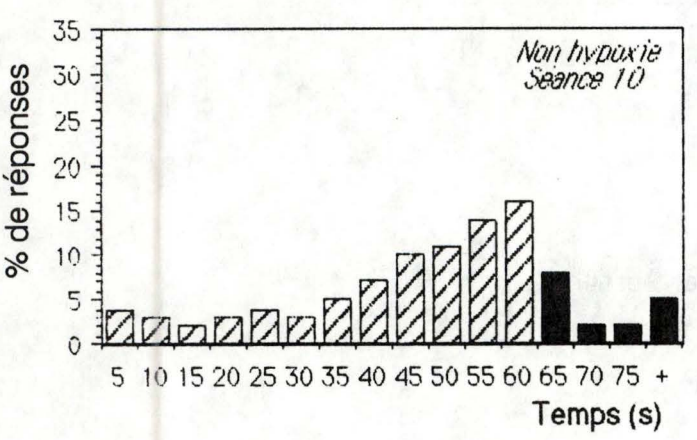
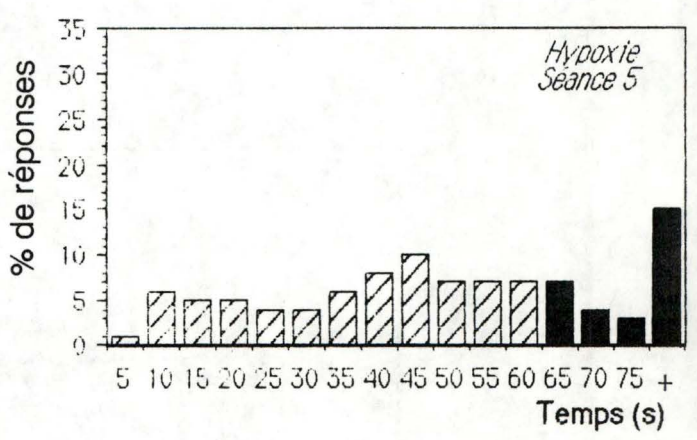
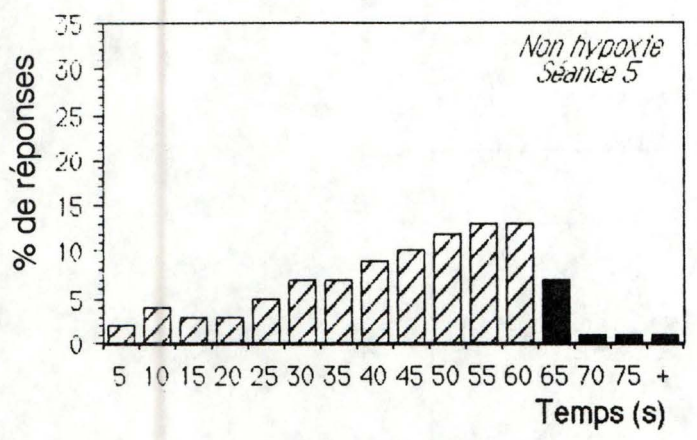
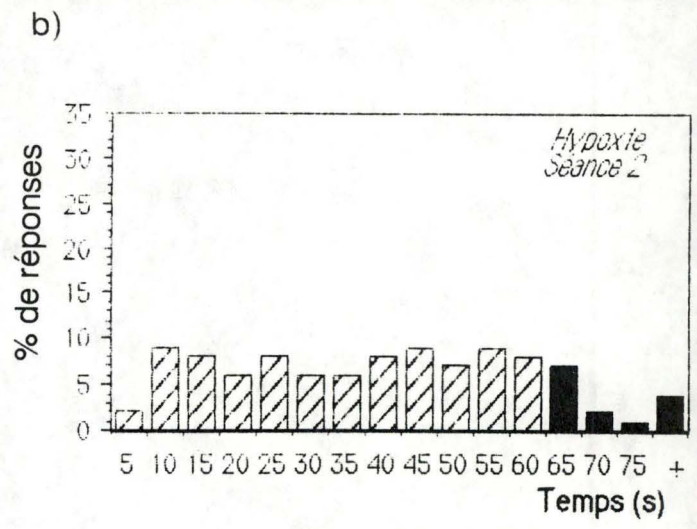
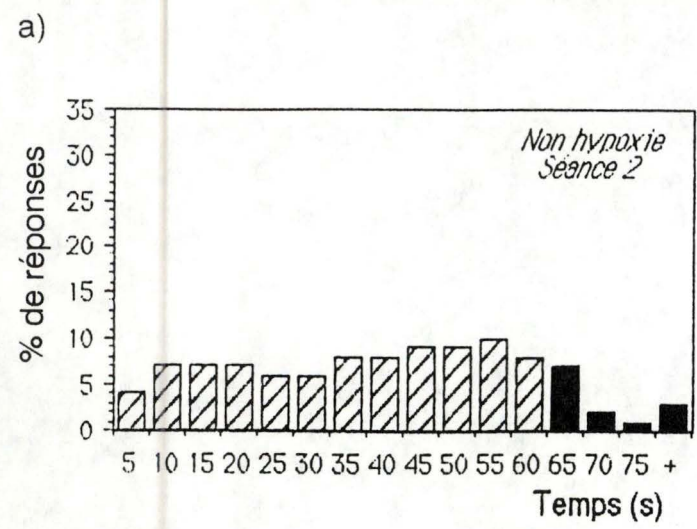


Fig 4

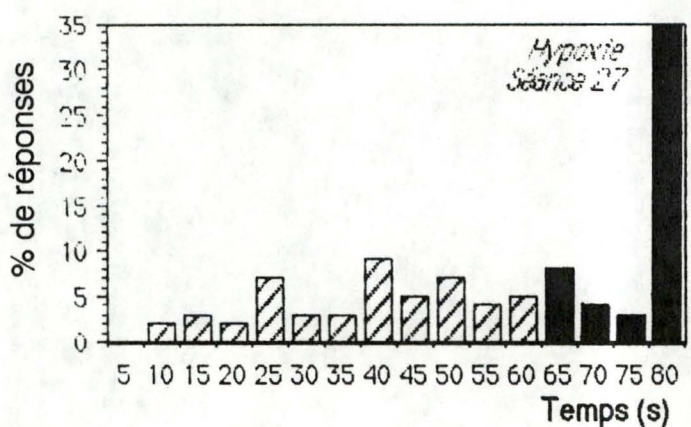
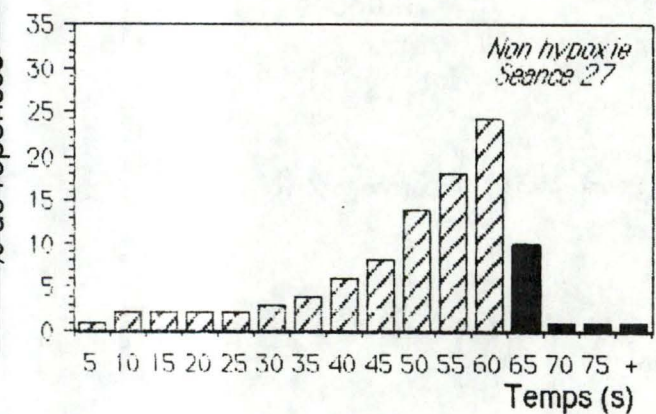
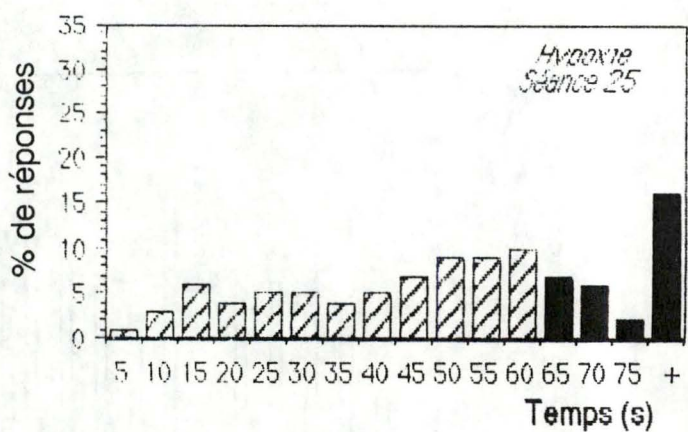
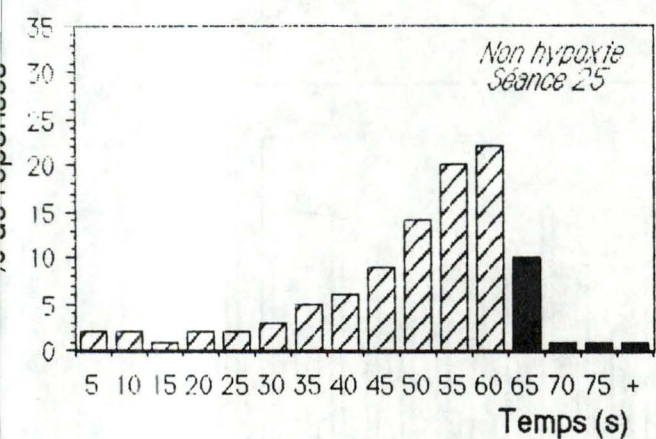
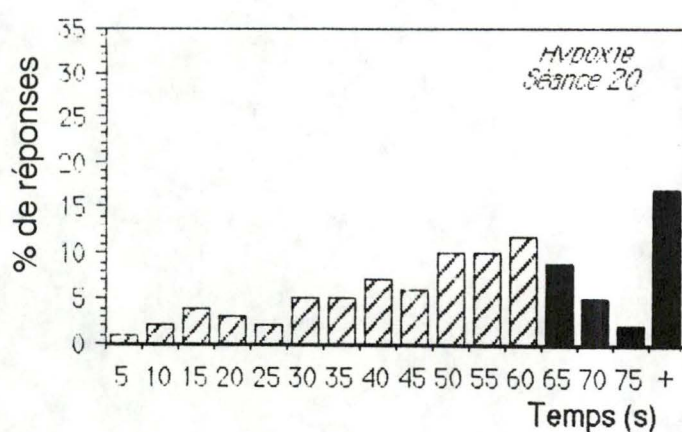
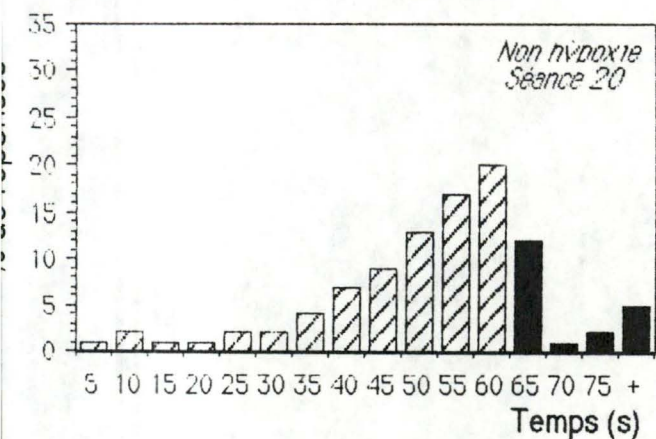
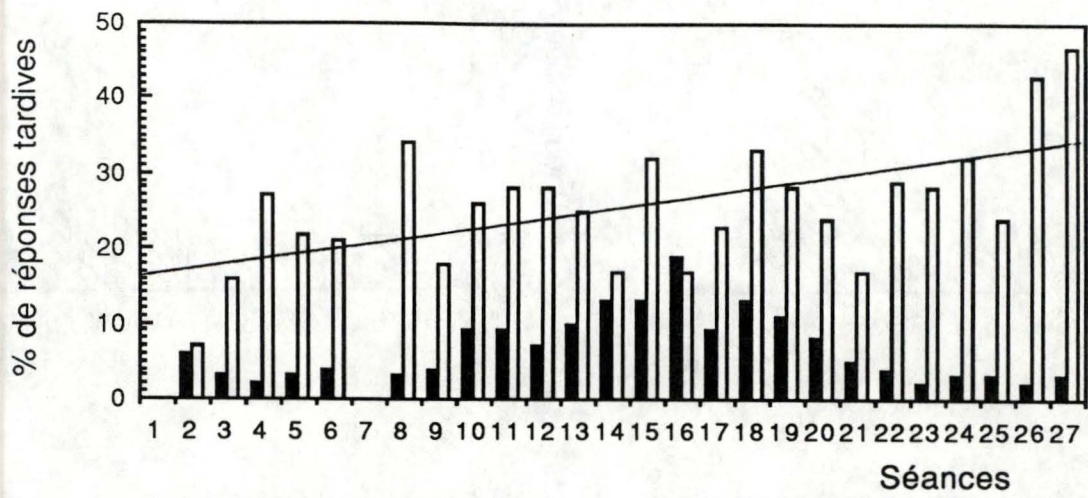


Fig 4 Evolution de la distribution temporelle des réponses.

- ▨ = réponses non renforcées
- = réponses renforcées
- + réponses émises au-delà de la 75ème seconde.

a-groupe NH  
b-groupe H



■ N-H  
□ H

Fig 5 Pourcentage de réponses tardives.

- le nombre de réponses de 0 à 30 secondes est supérieur à celui du groupe NH,
- le nombre de réponses de 30 à 60 secondes est inférieur à celui du groupe NH,
- le nombre de réponses émises au-delà de 60 secondes est nettement supérieur, et on observe pour de nombreuses séances un pourcentage élevé au-delà de 75 secondes.

A partir de la 13ème séance jusqu'à la 21ème séance, lorsqu'on ne considère que la première partie de la courbe, c'est-à-dire de 0 à 60 secondes, on observe une légère allure exponentielle en faveur d'une amélioration de la régulation temporelle.

L'évolution des réponses tardives au cours des 27 séances est représentée à la fig.5. Il ressort de cette figure que le pourcentage de réponses tardives, pour le groupe NH, est faible et plus ou moins constant jusqu'à la 9ème séance (4%). A partir de la 10ème séance, ce pourcentage augmente progressivement pour arriver à un maximum à la 16ème séance. Il rediminue ensuite jusqu'à la 22ème séance vers une valeur minimale de 3%, légèrement inférieure à celle observée lors des neuf premières séances. L'analyse parallèle des distributions temporelles, nous révèle que le pourcentage de réponses tardives observé entre la 10ème et la 22ème séance, se situe essentiellement dans la classe de plus de 75 secondes.

La pente passant au mieux par les points délimitant les extrémités des histogrammes du groupe H (fig.5) est positive (0,63), ce qui représente globalement pour ce groupe une augmentation du pourcentage des réponses tardives en fin d'apprentissage par rapport au début de l'apprentissage. Ces pics de réponses tardives correspondent à des réponses situées dans la classe de plus de 75 secondes. Les faibles valeurs observées, notamment à la 14ème, 16ème et 21ème séances, correspondent à un faible pourcentage des réponses émises dans la classe de plus de 75 secondes.

D'une façon générale, on observe donc que le pourcentage de réponses tardives, pour le groupe NH, revient en fin d'apprentissage à ce qu'il était au début de l'apprentissage. Par contre, pour le groupe H, le pourcentage de réponses tardives est beaucoup plus important en fin d'apprentissage.

## 1.2. Analyse d'ensemble des quatre paramètres

### *RAPPEL*

*Rappelons d'abord que l'index de courbure est un paramètre permettant de caractériser la courbe de distribution temporelle des réponses sous 60 secondes. Les valeurs extrêmes entre*

lesquelles l'index de courbure peut varier sont - 1 et + 1 selon que toutes les réponses sont émises respectivement au tout début ou à la fin de l'intervalle de temps défini par l'expérimentateur. Un index de courbure égal à + 1 est pratiquement impossible à obtenir car cela signifierait que le rat attend les dernières secondes pour répondre, c'est-à-dire, qu'il n'y aurait globalement aucune réponse en dessous de 55 secondes.

Le fait que l'index de courbure se rapproche de plus en plus de + 1 signifie que la distribution temporelle des réponses se déplace vers la droite. Cependant, ce paramètre ne permet pas de situer où se trouve le maximum de réponses sur la totalité du graphe, à savoir, vers la fin de l'intervalle de temps défini par l'expérimentateur (60 secondes) ou bien au-delà de ce délai (réponses tardives).

En effet, l'index de courbure ne donne d'informations que sur les réponses qui sont émises durant les 60 secondes consécutives à chaque réponse renforcée et ne tient pas compte des réponses émises au-delà de 60 secondes. C'est pourquoi ce paramètre ne peut être considéré seul pour caractériser la performance. Ainsi, une analyse convenable et complète requiert des informations supplémentaires et nécessite la combinaison des différents paramètres.

Le taux de réponses observé au tout début du programme de conditionnement à intervalle fixe est très faible pour les deux groupes. Par ailleurs, le temps de pause est petit et n'augmente que très lentement jusqu'à la 4ème séance (ces constatations sont cependant moins évidentes pour le groupe H car des problèmes techniques d'ordre informatique nous ont fait perdre quelques données). Ce faible taux de réponses pourrait s'expliquer par un début d'extinction: le rat se démotive et la relation levier-renforcement est affaiblie après une trop longue période non renforcée. Cependant, au fil des séances, le rat intègre la notion de temps en relation avec les renforcements et appuie alors de plus en plus avec un taux de réponses pratiquement identique pour toutes les classes définies en-dessous de 60 secondes. Il n'y a donc pas encore de régulation temporelle mais on assiste à un accroissement de la motivation.

On constate ensuite, à partir de la 4ème séance jusqu'à la 18ème séance, pour le groupe NH, que le temps de pause augmente progressivement. Le taux de réponses, quant à lui, diminue pendant ce laps de temps et on assiste à une meilleure distribution des réponses sous 60 secondes: index de courbure de plus en plus élevé, c'est-à-dire, déplacement vers la droite. On mesure donc une tendance vers une meilleure régulation temporelle. Mais, on observe également une augmentation des réponses tardives situées au-delà de la classe de 70 à 75 secondes: le rat "tolère" des dépassements de délai et ajuste progressivement sa régulation temporelle en produisant encore des réponses au début de l'intervalle de temps et au-delà des 60 secondes. Le temps de pause se stabilise vers la 18ème séance à une valeur correspondant plus ou moins au 1/3 de l'intervalle de temps défini par l'expérimentateur. A ce stade, l'index

de courbure est également stabilisé. A partir du début de cette stabilisation, le taux de réponses réaugmente et les réponses continuent à être bien distribuées: on retrouve un maximum de réponses dans la classe de 55 à 60 secondes et peu de réponses tardives.

Pour le groupe H, le temps de pause augmente après le début d'extinction jusqu'à la 14<sup>ème</sup> séance. Parallèlement, une très légère amélioration dans la distribution temporelle des réponses est perceptible, ce qui est d'ailleurs confirmé par une augmentation de l'index de courbure. Cette amélioration concerne cependant essentiellement les réponses émises avant 60 secondes puisqu'on observe quand même beaucoup de réponses tardives. La distribution temporelle s'améliore à la 14<sup>ème</sup> séance. Le taux de réponses, quant à lui, est faible et pratiquement constant tout au long de l'apprentissage. Donc, par opposition au groupe NH, les rats H attendent plus longtemps avant de fournir la première réponse consécutive à un renforcement, mais ce paramètre ne peut être considéré seul pour juger de la performance. En effet, bien que le temps de pause soit supérieur, la distribution temporelle des réponses est nettement moins bonne: index de courbure de valeur plus faible et pourcentage de réponses tardives élevé. Globalement, la régulation temporelle est moins bonne que pour le groupe NH. Ensuite, le temps de pause diminue jusqu'à la 22<sup>ème</sup> séance. La distribution temporelle des réponses semble, quant à elle, se détériorer et l'index de courbure diminue. Ces trois paramètres attestent donc d'une perturbation dans la régulation temporelle. Le temps de pause ainsi que l'index de courbure finissent par se stabiliser à une valeur minimale depuis la 22<sup>ème</sup> séance jusqu'à la fin de l'apprentissage et la distribution temporelle des réponses est dégradée. Par ailleurs, on observe de plus en plus de réponses tardives se situant dans la classe de plus de 75 secondes.

En conclusion, l'hypoxie diminue les capacités d'apprentissage en prolongeant le temps nécessaire à l'établissement d'une régulation temporelle qui est, par ailleurs, de moins bonne qualité. De plus, une hypoxie chronique ne permet pas de stabiliser la performance acquise, mais au contraire, elle la perturbe complètement. Il n'y aurait donc pas de processus d'adaptation à l'hypoxie.

## 2. DISCUSSION

2.1. Avant de commencer le conditionnement au programme à intervalle fixe de 60 secondes, il était important de s'assurer que les deux groupes de rats avaient été extraits aléatoirement d'une même et unique population. Ainsi, les conclusions tirées des résultats obtenus s'expliqueraient bien en terme de perturbations dues au traitement hypoxique et non pas en terme de différence de capacité d'apprentissage individuel. Nous avons constaté que cela était

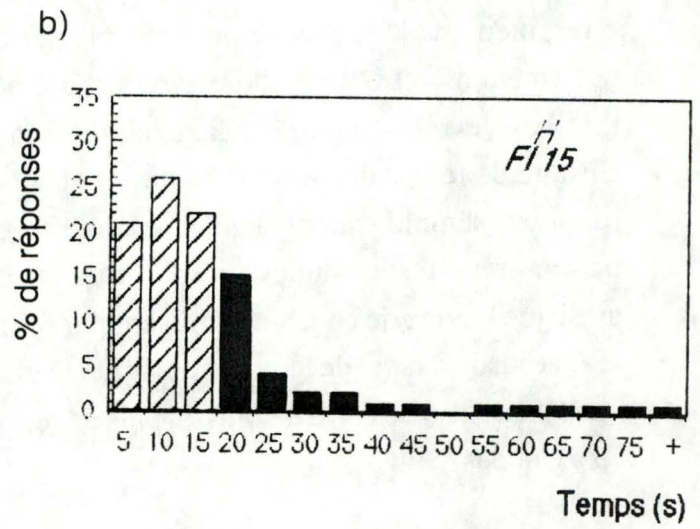
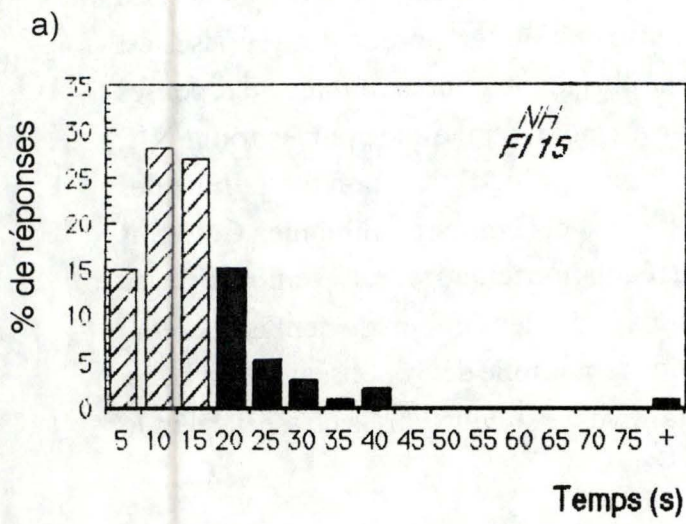


Fig 6 Distribution temporelle des réponses.

a-groupe NH

b-groupe H

(▨ = réponses non renforcées

■ = réponses renforcées

+ réponses émises au-delà de la 75ème seconde).

bien le cas puisque l'acquisition de la réponse opérante de base n'a pas pris plus de temps pour l'un ou l'autre groupe, et que les caractéristiques du FI 15 de chaque groupe étaient les mêmes ( fig.6 ).

2.2. L'apprentissage sembla s'être stabilisé pendant les jours qui suivirent immédiatement la 19ème séance. Pour en être tout à fait sûr, et pour vérifier les effets à plus long terme de l'hypoxie sur l'apprentissage, nous avons cependant continué les expériences jusqu'au 27ème jour.

2.3. L'étude des différents paramètres caractérisant la performance des rats, nous a amenés à en constater la perturbation. Ce traitement, en effet, ralentit et diminue très fortement les capacités d'apprentissage et en empêche toute stabilisation.

2.3.1. Rappelons que l'hypothèse de la consolidation propose que l'information reçue passe d'un état fragile à un état plus tardif, dans lequel elle est beaucoup plus résistante et solide (Squire et Cohen 1984). La consolidation de l'information est dépendante du temps et se fait relativement lentement. Bloch (1970) a d'ailleurs proposé que le processus de consolidation pourrait se faire beaucoup plus tard que l'enregistrement de nouvelles informations, peut-être lors du sommeil paradoxal. Selon cette hypothèse, c'est pendant cette étape que les agents amnésiants perturberaient, voire détruiraient l'information (Thinès et Lempereur, 1984; Delacour, 1987). L'hypothèse de "retrieval" (récupération de l'information) propose, quant à elle, que les processus de fixation conduisant à une structure stable, se font en quelques fractions de seconde.

Dans notre expérience, selon que l'on part du principe que l'information est consolidée rapidement ou plus lentement, les deux hypothèses peuvent être invoquées comme étant celle concernée par l'hypoxie:

- Hypothèse de consolidation

Si l'hypothèse de l'agent amnésiant agissant sur la consolidation est retenue, cela veut dire que l'on suppose que la consolidation est un phénomène lent, non achevé au moment de l'hypoxie. A la séance suivante, le rat repart à zéro, comme s'il n'avait rien appris la veille.

- Hypothèse de retrieval

Si l'hypothèse de l'agent amnésiant agissant sur le retrieval est retenue, cela veut dire que l'on suppose que la consolidation est un phénomène rapide, déjà réalisé au moment de l'hypoxie. Ainsi, à chaque séance d'apprentissage, l'information a été convenablement stockée et consolidée, mais l'hypoxie empêche le rat de récupérer ce qu'il a acquis la veille.

Globalement, les deux processus d'altérations mnésiques ont le même effet sur les performances des rats lors de l'apprentissage en cours, mais les mécanismes atteints sont différents.

Par ailleurs, on pourrait suggérer que l'hypoxie perturberait les processus mnésiques en agissant simultanément sur les processus de consolidation et sur ceux concernant la récupération de l'information.

Pour déterminer lequel des deux processus, la consolidation ou la récupération, est impliqué dans la détérioration mnésique due à l'hypoxie, des expériences complémentaires sont nécessaires ou nos expériences devraient être réalisées en modifiant certaines conditions:

- une atteinte des processus de récupération de l'information a été mise en évidence en réalisant l'hypoxie sur une performance stabilisée (Chleide et al., 1989), c'est-à-dire, déjà consolidée. Puisque l'hypothèse de la consolidation ne peut être invoquée dans ce cas, ce sont forcément les processus de récupération de l'information qui sont impliqués.

- une atteinte des processus de consolidation de l'information pourrait être mise en évidence en réalisant un traitement hypoxique pendant les séances d'apprentissage. Cependant, l'hypoxie telle que nous la pratiquons, ne nous le permettrait pas, l'animal étant plongé dans un état comateux. On envisagerait donc plutôt, pour ce type d'expérience, une méthode d'hypoxie qui permettrait de maintenir l'animal dans une situation physiologique suffisante pour le conditionnement opérant, ou plus simplement, on envisagerait d'utiliser une hypoxie d'un degré plus faible.

2.3.2. L'hypoxie perturbe-t-elle les processus de mémorisation de manière réversible ou au contraire de manière irréversible ? En fait, cela revient à se demander s'il y a recouvrement de la mémoire ou non, c'est-à-dire, si les altérations cellulaires constituent un événement transitoire, comme par exemple une simple perturbation du métabolisme des protéines et des neurotransmetteurs, ou encore si on aboutit à la mort cellulaire. Si une destruction cellulaire était effectivement observée, on opterait plutôt pour un effet non réversible puisque l'on sait que les cellules du cerveau ne se régénèrent pas. Par contre, s'il s'agit simplement d'une déficience dans la synthèse de molécules telles que les protéines, les neurotransmetteurs, ..., un recouvrement de la mémoire est envisageable, du moins si c'est uniquement le processus de récupération qui a été atteint par l'hypoxie. Ce recouvrement s'expliquerait par une reprise de la synthèse des molécules. Des expériences antérieures (Sara, 1973; Gold et King, 1974; Haycock et al., 1973) ont d'ailleurs montré que les effets de l'hypoxie sur un apprentissage stabilisé sont réversibles. S'il se révélait que même la consolidation n'a pas eu lieu, aucun recouvrement de la mémoire ne serait possible, puisqu'aucune trace mnésique n'existerait.

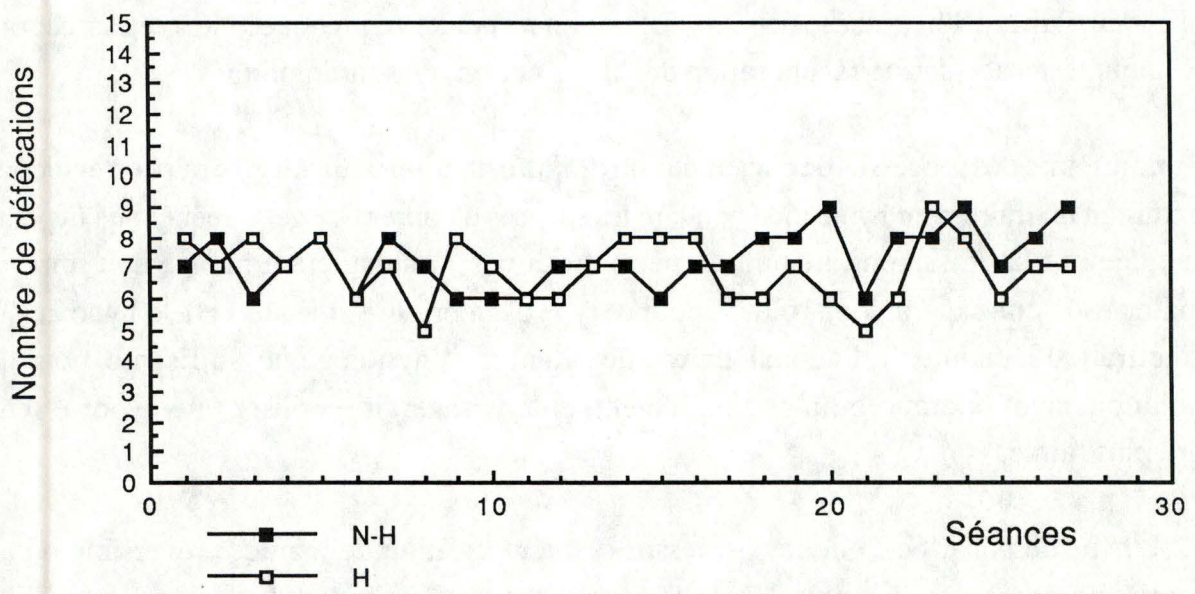


Fig 7 Evolution du nombre de défécations.

2.3.3. Remarquons que si, effectivement, l'hypoxie produit une amnésie, celle-ci est incomplète. En effet, bien que la régulation temporelle soit nettement perturbée, la réponse opérante de base elle-même (appui sur le levier) reste intacte.

2.4. Il est important de souligner que l'efficacité de la mémoire et plus particulièrement de l'évocation mnésique, peut également être fonction de toute une série de facteurs non spécifiques comme la fatigue, l'âge, l'anxiété, ... (Giurgea, 1985). On sait, par ailleurs, qu'il est assez difficile de distinguer l'altération des fonctions cognitives d'une part et l'altération de processus moins spécifiques d'autre part (Goodrick, 1968; Wallace et al., 1980; Laumireau et Marat, 1980; Ingram et al., 1981; Kametani et al., 1984). Considérons séparément les effets éventuels sur certains de ces processus à savoir, l'anxiété, le tonus musculaire, la régulation temporelle et la désinhibition comportementale.

2.4.1. Dans notre expérience, nous avons pu écarter les effets non spécifiques liés à l'anxiété qui auraient pu être induits par l'hypoxie. Ainsi durant les séances d'apprentissage, le nombre de défécations, paramètre utilisé dans de nombreuses études comme un signe d'anxiété (Russel et al., 1987; Sanberg et Norman, 1989), n'est pas significativement plus élevé chez les rats hypoxiés que chez les rats contrôles (fig.7). Nous n'avons également pas pu mettre en évidence une variation du nombre de défécations journalier tout au long des 27 jours d'expérience. Le test ANOVA a également révélé que l'interaction est non significative.

D'un autre côté, on sait que l'hypoxie représente un choc violent pour les animaux (convulsions, coma, ....). Cependant, dans notre expérience, les rats ne sont soumis à leur nouvelle séance d'apprentissage que le lendemain, c'est-à-dire 24 heures après la séance d'hypoxie, ce qui leur laisserait le temps de revenir à un état normal.

Comme nous l'avons précisé auparavant, la séance d'hypoxie se déroule dans une pièce différente de celle où a lieu l'apprentissage. Ainsi, bien que les rats ne soient pas en condition de stress pendant l'apprentissage (pas de défécations supplémentaires, pas de comportement anormalement craintif lors de l'entrée dans la cage de Skinner), il semble qu'une fois introduit dans la pièce à hypoxie, ils soient apeurés (cris et mouvements de fuite) à l'opposé des rats contrôles qui ne manifestaient aucun stress lorsqu'on les placait dans la cage à hypoxie (20,9 % O<sub>2</sub>).

Une expérience d'Open-field pourrait être réalisée à l'avenir afin de confirmer ou d'infirmer notre hypothèse selon laquelle l'hypoxie n'influencerait pas le niveau d'anxiété des rats pendant les séances d'apprentissage. Cette étude consisterait à placer chacun des deux groupes de rats dans un nouvel environnement, ce qui déjà, en soi, est une cause d'augmentation de

stress, et de dénombrer les défécations. Si l'hypoxie augmente effectivement le niveau d'anxiété des rats, les observations devraient aller dans le sens d'une augmentation significative du nombre de défécations pour le groupe hypoxié.

2.4.2. En ce qui concerne l'éventuelle chute du tonus musculaire, qui aurait pu être proposée comme étant responsable de la diminution importante du taux de réponses, nous pouvons dire que nous n'avons observé aucune altération dans la capacité d'appui sur le levier. De plus, nous n'avons remarqué aucune perturbation des mouvements des rats lors de leurs séances d'apprentissage. Les expériences de Sara (1974) et de Flohr (1979) vont également dans le sens de nos observations qualitatives. Par ailleurs, des expériences antérieures reposant sur le test d'agrippement, ont été réalisées dans notre laboratoire (Chleide et al., 1989) et ont montré que le tonus musculaire n'est probablement pas altéré par l'hypoxie.

2.4.3. Nous avons pu constater que l'hypoxie provoque au départ une sous-estimation du temps puisque le temps de pause et le nombre de réponses tardives sont plus importants pour le groupe hypoxié que pour le groupe contrôle. Mais vers la fin du programme d'apprentissage, on ne peut plus parler ni de surestimation ni de sous-estimation du temps, puisque le temps de pause est plus faible alors que le pourcentage de réponses tardives est supérieur. On parlera simplement de perturbation temporelle sans pouvoir en définir ses caractéristiques. Une question peut alors être posée: l'hypoxie a-t-elle agit sur la mémoire ou a-t-elle plutôt agit sur les processus de régulation temporelle eux-mêmes? De nombreux auteurs ont mis en évidence l'action spécifique de l'hypoxie sur la mémoire en utilisant des programmes dans lesquels l'estimation temporelle n'intervenait nullement (exemple: évitement passif à un essai - ou encore, le même type de programme que celui que nous avons utilisé mais avec un signal, sonore ou visuel, émis toutes les 60 secondes: le rat ne serait donc pas obligé de réguler le temps, mais pourrait se contenter d'apprendre la relation signal-renforcement (Bruhwylér et al., 1980)). Nous fiant à ces multiples mises en évidence nous considérons comme quasi certain que l'hypoxie aura perturbé la mémoire de nos rats dans leur apprentissage en cours. Cependant, il se pourrait que les processus de mémorisation et de régulation temporelle soient tous deux atteints simultanément par le traitement hypoxique. On sait en effet que l'hippocampe, partie du cerveau endommagée lors d'une hypoxie, est à la base de ces deux mécanismes (Isaacson et Pribram, 1975; Richelle et Lejeune, 1980). On pourrait, dès lors, envisager l'hypothèse d'une altération simultanée de ces deux processus.

2.4.4. On sait également que les lésions au niveau du septum et de l'hippocampe peuvent provoquer une désinhibition comportementale (Burkett et Bunnell, 1966; Mc Cleary, 1966; Ellen et al., 1971; Rawlins et al., 1983). Dès lors, on pourrait se demander si la perturbation des performances observée chez les rats hypoxiés, ne pourrait pas s'expliquer par cette désinhibition

comportementale. En effet, dans un programme de FI, même si l'animal est capable de discriminer la durée imposée, encore faut-il qu'il inhibe les appuis sur le levier, non pas que cela constitue une condition nécessaire pour l'obtention d'un renforcement, mais bien une condition pour arriver à une performance de régulation temporelle acceptable. Nous pouvons cependant rejeter cette hypothèse de désinhibition comportementale dans notre cas, car bien que la régulation temporelle soit perturbée, c'est une diminution et non pas une augmentation du taux de réponses que nous observons chez le rat. La diminution du taux de réponses s'accompagne par ailleurs d'un déplacement des réponses des classes de temps inférieures vers les classes de temps supérieures, essentiellement vers la classe de plus de 75 secondes.

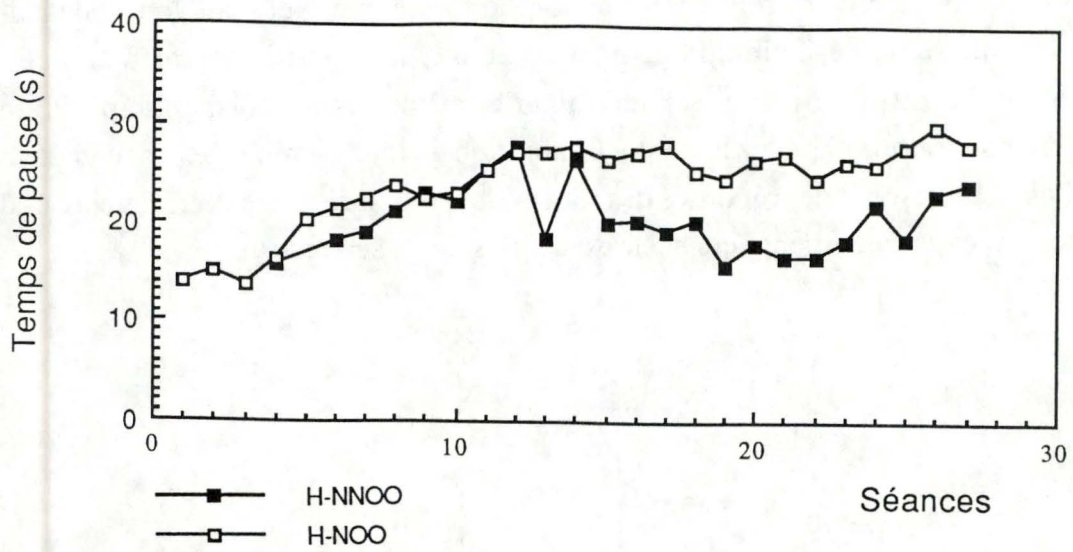


Fig 8 Evolution du temps de pause.

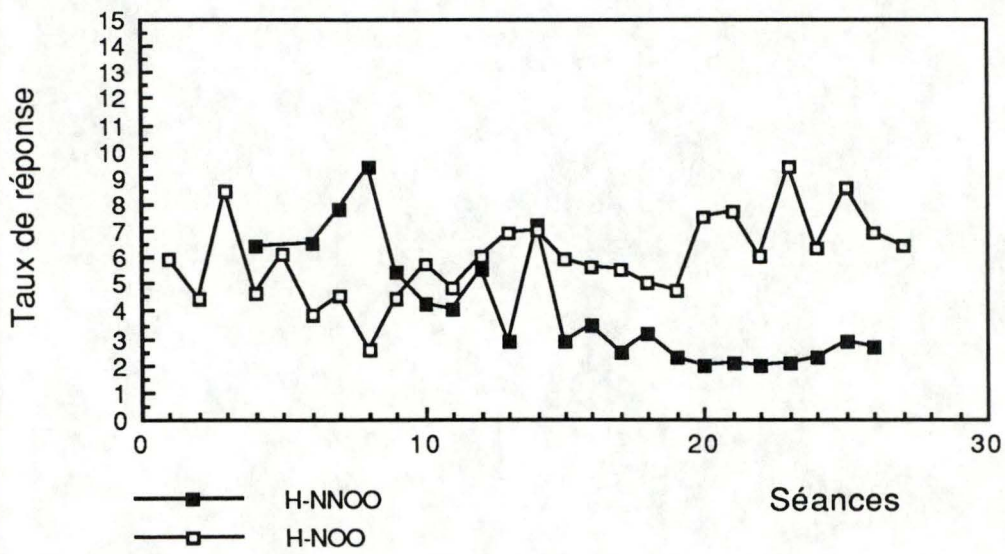


Fig 9 Evolution du taux de réponses.

(H-NNOO = groupe hypoxié placebo,  
H-NOO = groupe hypoxié ayant reçu une injection IP de Piracetam).

## II. EXPERIENCE 2 :

effets protecteurs du piracetam contre les perturbations induites par hypoxie chronique chez des rats en cours d'apprentissage (FI 60)

### 1. RESULTATS

#### 1.1. Analyse séparée des quatre paramètres caractérisant la performance des rats

##### 1.1.1. Temps de pause (fig.8)

L'analyse de la variance met en évidence un effet hautement significatif du jour sur le temps de pause. Cependant, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative ni pour l'effet global du traitement ni pour l'interaction. Mais, notons que la variabilité entre les rats au sein d'un même groupe est très grande. Pour mettre en évidence un effet significatif du traitement sur le temps de pause, les conditions expérimentales seraient quelque peu à modifier (par exemple en augmentant le nombre d'individus par groupe ce qui aurait pour effet de réduire la variabilité au sein des groupes).

Pour le groupe contrôle (H-NNOO), on constate que ce paramètre tend d'abord à augmenter jusqu'à la 12ème séance (27,6 secondes), puis rediminue progressivement jusqu'à la 22ème séance (16,5 secondes) pour réaugmenter ensuite pendant la fin de l'apprentissage vers une valeur de 24,1 secondes. Tandis que pour le groupe expérimental (H-NOO), on observe une augmentation progressive de ce paramètre jusqu'à la 14ème séance à partir de laquelle il semble se stabiliser à une valeur moyenne de 26,7 secondes pour le reste de l'apprentissage. On constate par ailleurs que le temps de pause est supérieur à celui du groupe H-NNOO tout au long des 27 séances.

##### 1.1.2. Taux de réponses (fig.9)

L'analyse de la variance nous révèle que l'effet global du jour sur le taux de réponses est hautement significatif ( $p < 0,01$ ). L'effet global du traitement est quant à lui non significatif. Cependant, l'interaction est hautement significative ( $p < 0,01$ ) ce qui signifie que le taux de réponses n'évolue pas de la même façon en fonction du temps pour le groupe H-NNOO et pour le groupe H-NOO.

Ce paramètre augmente d'abord pour le groupe H-NNOO vers un maximum de 9,4 réponses/min à la 8ème séance. Ensuite, il diminue progressivement jusqu'à la fin de la 20ème séance où il semble se stabiliser à une valeur moyenne de 2,3 réponses/min.

Le groupe H-NOO, quant à lui, voit son taux de réponses augmenter jusqu'à la 3ème séance (8,5 réponses/min) et diminuer ensuite pour arriver à un minimum à la 8ème séance (2,6 réponses/min). Il réaugmente alors à partir de celle-ci jusqu'à la 14ème séance (7 réponses/min). Une diminution progressive est observée jusqu'à la 19ème séance (4,7 réponses/min), suivie d'une réaugmentation et d'une stabilisation en fin d'apprentissage à une valeur moyenne de 7,4 réponses/min.

### 1.1.3. Index de courbure (fig.10)

Comme pour l'expérience 1, l'index de courbure des deux groupes ne présente que des valeurs positives au cours des 27 séances. Ici également l'observation de la fig.10 permet de mettre en évidence une évolution différente de ce paramètre pour les deux groupes. Pour le groupe H-NNOO, il augmente progressivement jusqu'à la 14ème séance où il atteint une valeur de 0,46. Il rediminue ensuite jusqu'à la 21ème séance à une valeur de 0,21. Une augmentation se marque néanmoins en fin d'apprentissage mais les valeurs de ce paramètre restent inférieures à celles du groupe H-NOO. Par contre, pour le groupe H-NOO, on assiste à une augmentation progressive de cet index jusqu'à la 17ème séance. Par approximation, le reste de la courbe peut être considéré comme étant stabilisé à une valeur moyenne de 0,5.

### 1.1.4. Distribution temporelle des réponses (fig.11)

De la première à la 8ème séance, on observe, pour le groupe H-NNOO, une amélioration de la distribution temporelle des réponses: de plus en plus de réponses sont émises vers la fin de l'intervalle défini de 60 secondes et peu de réponses tardives sont observées. Quant au groupe H-NOO, une amélioration depuis la première jusqu'à la 8ème séance est également observée en ce qui concerne la partie sous 60 secondes, mais par contre, le nombre de réponses tardives est relativement élevé par comparaison avec le groupe H-NNOO.

A partir de la 9ème séance, pour le groupe H-NNOO, on observe une tendance générale à l'augmentation du nombre de réponses tardives, essentiellement dans la classe de plus de 75 secondes. On constate également que le nombre de réponses émises avant la classe de 30 à 35 secondes est légèrement supérieur pour ce groupe par rapport au groupe H-NOO. Bien que généralement le maximum de réponses émises sous 60 secondes se situe dans la classe de 55 à 60 secondes, on constate que le pourcentage de réponses dans cette classe est inférieur à celui

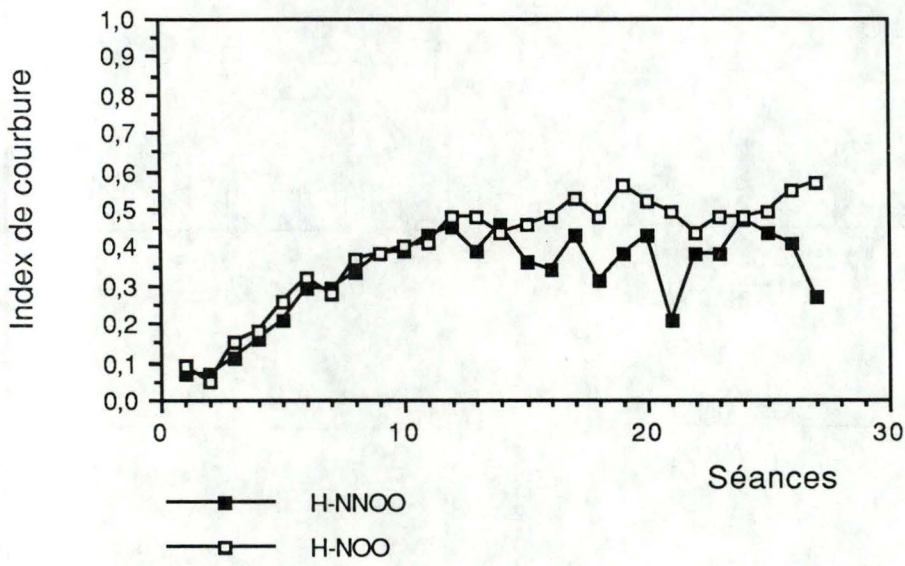


Fig10 Evolution de l'index de courbure.

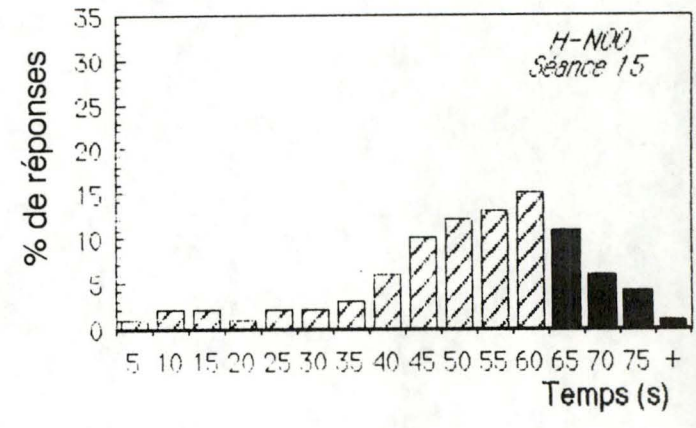
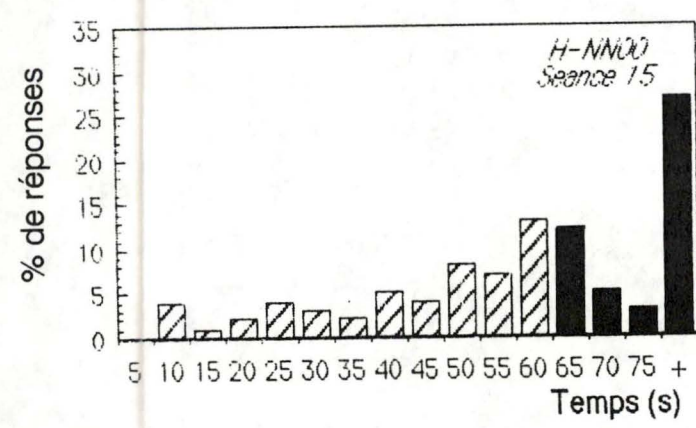
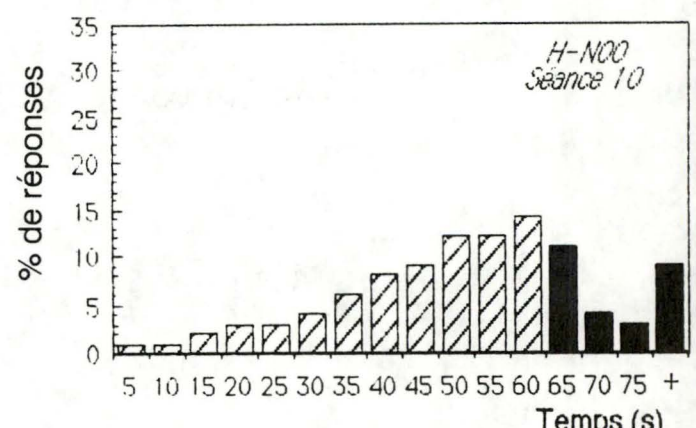
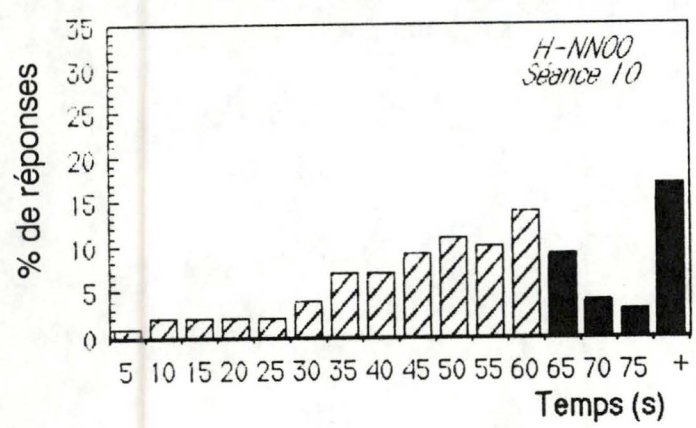
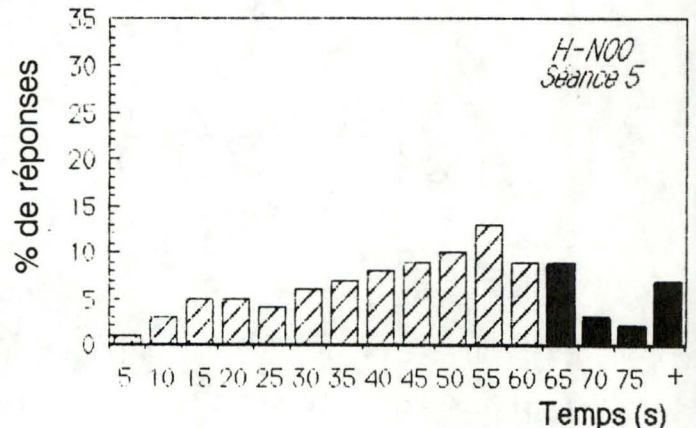
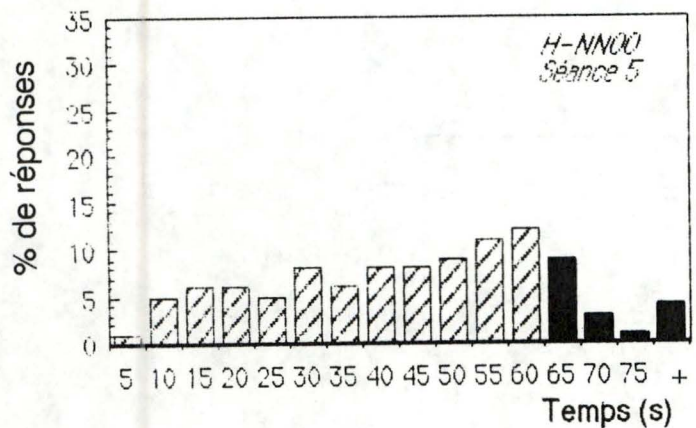
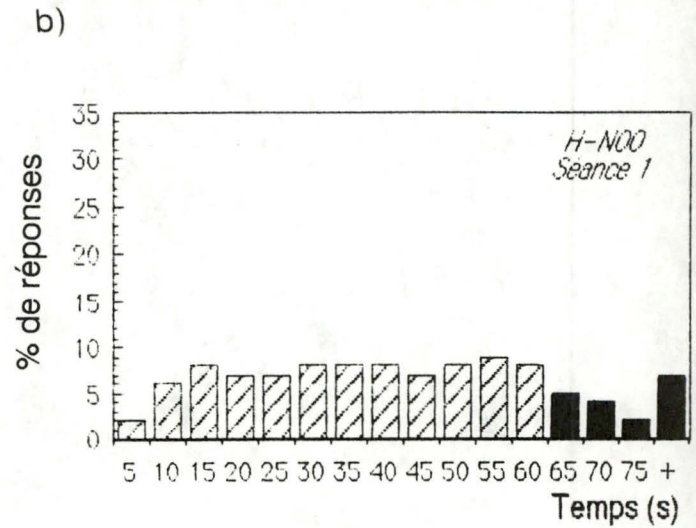
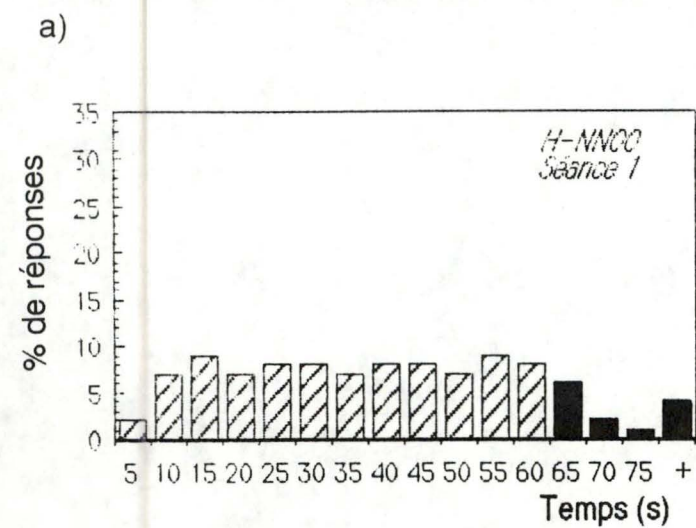


Fig 11

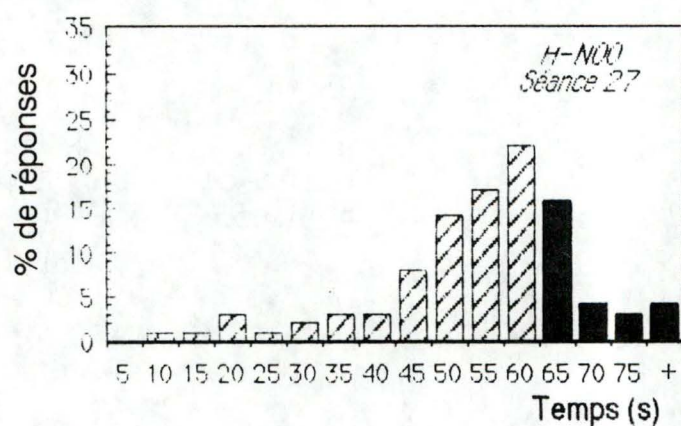
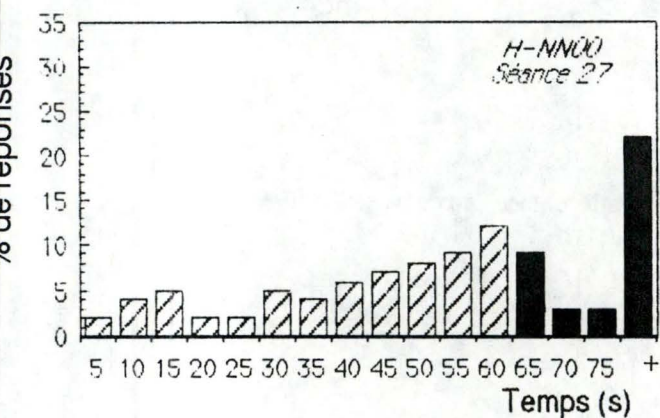
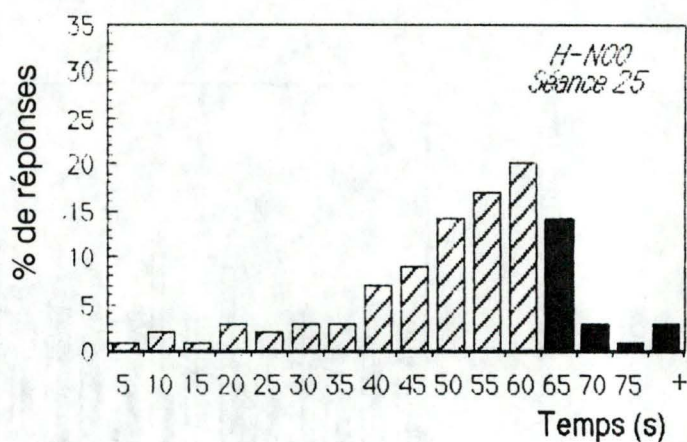
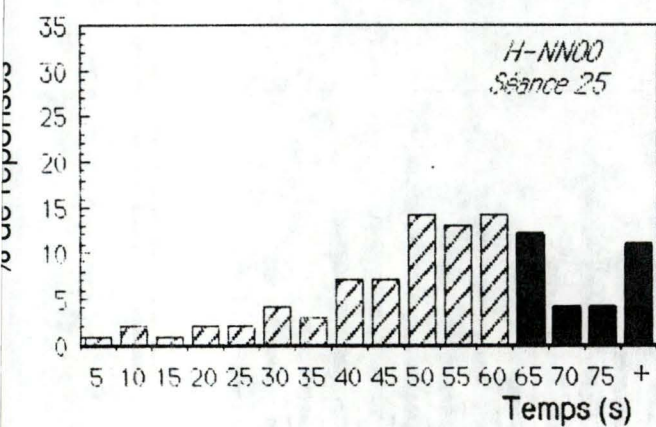
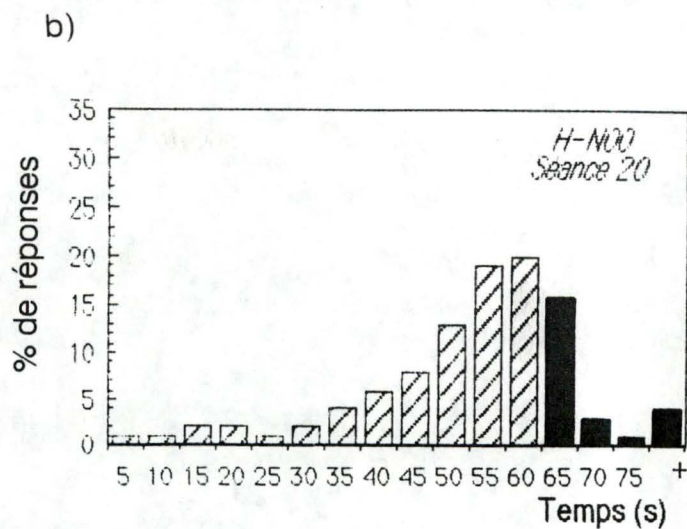
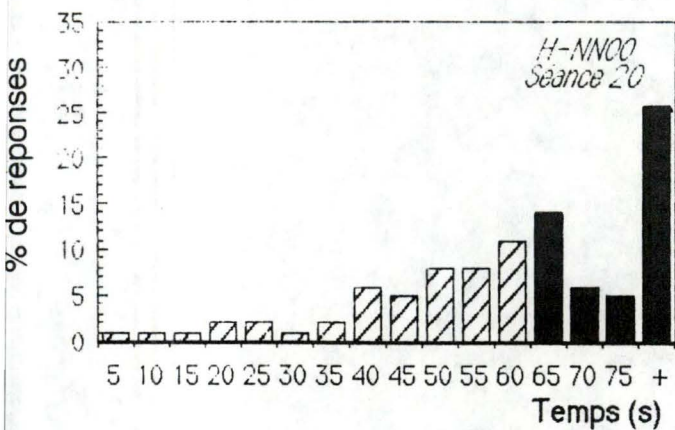
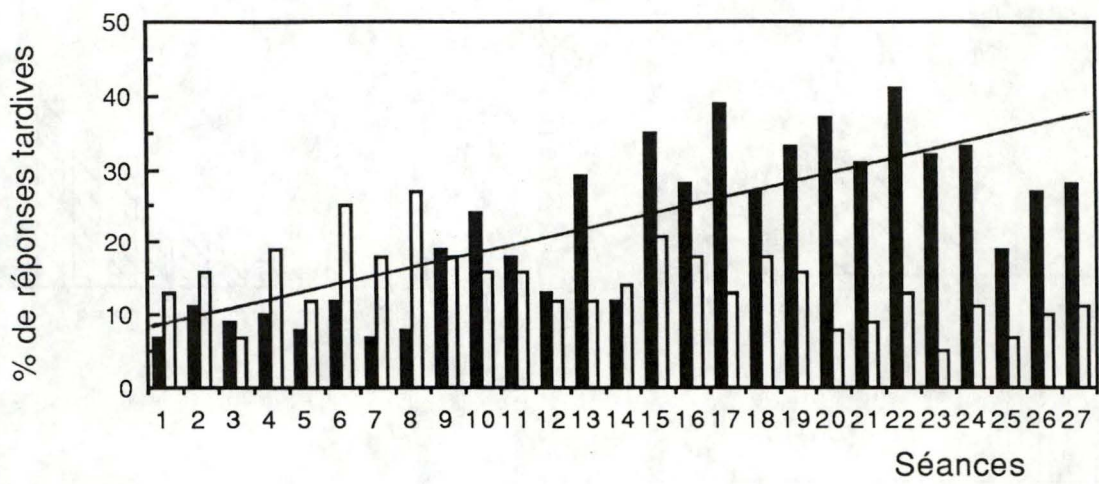


Fig 11 Evolution de la distribution temporelle des réponses.

- ▨ = réponses non renforcées
- = réponses renforcées
- + = réponses émises au-delà de la 75ème seconde.

a-groupe H-NNOO  
b-groupe H-NOO



■ H-NNOO  
 □ H-NOO

Fig 12 Pourcentage de réponses tardives.

observé pour le groupe H-NOO. Pour celui-ci, si l'on ne considère que la première partie de la courbe, sous 60 secondes, on constate que la distribution temporelle s'améliore jusqu'à plus ou moins la 19<sup>ème</sup> séance où elle se stabilise jusqu'à la fin de l'apprentissage.

L'évolution des pourcentages des réponses tardives au cours des 27 séances de FI 60 est représentée à la fig.12. La pente passant au mieux par les points délimitant les extrémités des histogrammes du groupe H-NNOO est positive (1,08) (fig.12). On observe cependant une légère diminution du pourcentage des réponses tardives à partir de la 20<sup>ème</sup> séance. Par contre, pour le groupe H-NOO, on observe d'abord une augmentation jusqu'à la 8<sup>ème</sup> séance. Il diminue ensuite jusqu'à la 13<sup>ème</sup> séance, réaugmente alors jusqu'à la 15<sup>ème</sup> séance et conserve des valeurs relativement élevées jusqu'à la 19<sup>ème</sup> séance. Depuis celle-ci jusqu'à la 27<sup>ème</sup> séance, on observe un faible pourcentage des réponses tardives.

## 1.2. Analyse d'ensemble des quatre paramètres

Paradoxalement, la première partie de l'apprentissage semble être meilleure pour le groupe H-NNOO, du moins en ce qui concerne le nombre de réponses tardives (on constate que ce paramètre est supérieur pour le groupe H-NOO). On observe néanmoins pour le groupe H-NOO, une distribution temporelle des réponses sous 60 secondes qui s'améliore (index de courbure de plus en plus élevé), et un temps de pause qui augmente au cours des séances et qui est même supérieur à celui du groupe H-NNOO. Par ailleurs, le taux de réponses du groupe H-NOO est inférieur à celui du groupe H-NNOO, ce qui, en début d'apprentissage, pourrait attester de la recherche d'une stratégie plus efficace.

A partir de la 8<sup>ème</sup> séance, pour le groupe H-NNOO, le taux de réponses diminue, le nombre de réponses tardives augmente et la distribution sous 60 secondes est moins bonne que pour le groupe H-NOO. A partir de la 14<sup>ème</sup> séance, on observe une altération de la distribution temporelle sous 60 secondes (l'index de courbure diminue), un temps de pause et un taux de réponses plus faibles. En fin d'apprentissage une très légère amélioration des performances est à noter (ceci est marqué par l'analyse de tous les paramètres sauf le taux de réponses).

En ce qui concerne le groupe H-NOO, le temps de pause continue à être en progression positive jusqu'à la 14<sup>ème</sup> séance et ensuite il se stabilise. Le taux de réponses, quant à lui, réaugmente jusqu'à la 14<sup>ème</sup> séance et le pourcentage de réponses tardives diminue. De la 14<sup>ème</sup> à la 19<sup>ème</sup> séance, le taux de réponses diminue et le pourcentage de réponses tardives est assez élevé: le rat "affine" sa stratégie pour améliorer les performances déjà acquises. D'une façon générale d'ailleurs, on constate un parallélisme entre une augmentation du nombre de réponses tardives et une diminution du taux de réponses. La distribution temporelle des

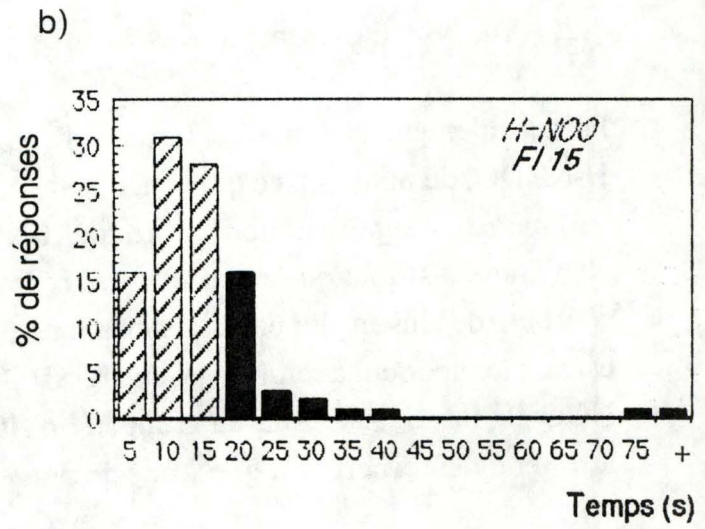
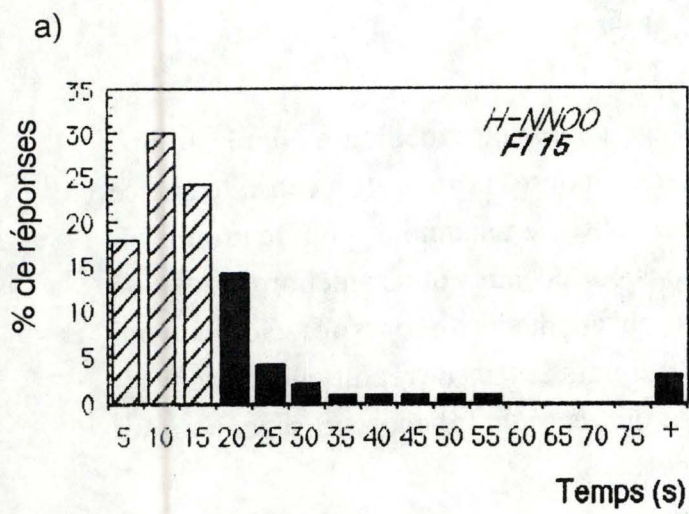


Fig 13 Distribution temporelle des réponses.

a-groupe H-NNOO

b-groupe H-NOO

(▨ = réponses non renforcées

■ = réponses renforcées

+ réponses émises au-delà de la 75ème seconde).

réponses sous 60 secondes est déjà bonne. De la 19<sup>ème</sup> séance jusqu'à la fin de l'apprentissage, le taux de réponses augmente, le nombre de réponses tardives diminue, la distribution temporelle sous 60 secondes a atteint son maximum et est stabilisé. (cf index de courbure).

## 2. DISCUSSION

Comme pour l'expérience 1, nous nous sommes assurés avant de débiter le conditionnement au programme à intervalle fixe, que les deux groupes de rats avaient été extraits aléatoirement d'une même et unique population. L'acquisition de la réponse opérante de base n'a pas requis plus de temps pour l'un ou l'autre groupe et les caractéristiques du FI 15 de chaque groupe étaient identiques (fig.13).

Dans la première expérience, nous avons mis en évidence l'action de l'hypoxie sur un apprentissage en cours. Nous avons pu constater que ce traitement ralentit et diminue très fortement les capacités d'apprentissage et qu'il empêche toute stabilisation de l'apprentissage.

Il ressort de cette deuxième expérience que le piracetam ne semble pas agir positivement sur l'établissement d'une meilleure performance en début d'apprentissage (cest-à-dire, pour les huit premières séances). En effet, bien que le temps de pause soit supérieur pour le groupe H-NOO, le nombre de réponses tardives est nettement supérieur à celui observé pour le groupe H-NNOO. Mais la situation inverse s'observe à partir de la 9<sup>ème</sup> séance. En effet, la distribution temporelle des réponses du groupe H-NOO s'améliore progressivement jusqu'à la 20<sup>ème</sup> séance et on observe ensuite une stabilisation de la performance jusqu'à la fin de l'apprentissage. Par contre, on observe une détérioration de la performance pour le groupe H-NNOO jusqu'en fin d'apprentissage (le temps de pause diminue et le pourcentage des réponses tardives augmente). Il semble cependant que les dernières séances montrent une légère amélioration: le temps de pause et l'index de courbure réaugmentent et le pourcentage de réponses tardives diminue, mais le pourcentage de réponses dans la classe de 55 à 60 secondes demeure faible (14% contre 20% pour le groupe H-NOO).

En conclusion, le piracetam semble protéger les sujets contre les effets délétères de l'hypoxie sur l'apprentissage et permet également de stabiliser la performance acquise. Cependant, il n'apparaît pas actif sur la vitesse d'établissement de la performance.

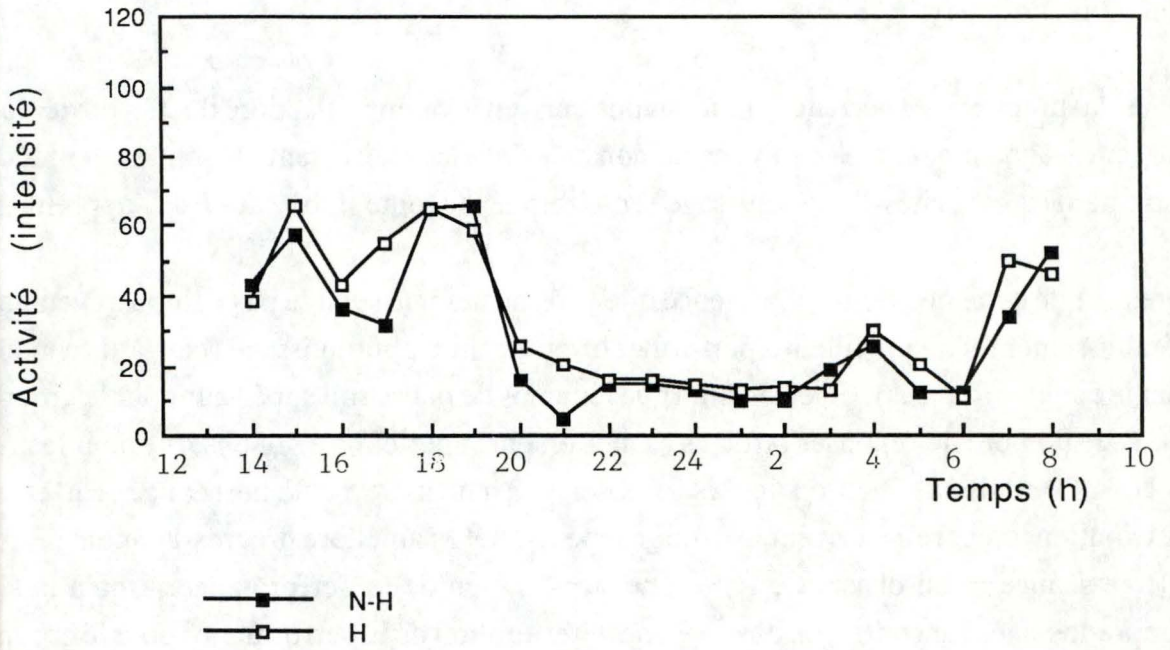


Fig 14 Evolution de l'activité générale au jour 3.

### III. EXPERIENCE 3 :

effets d'une hypoxie chronique sur le rythme  
d'activité générale des rats

#### 1. RESULTATS

L'évolution de l'activité générale des rats au jour 3 est représentée à la fig.14. On observe clairement, pour les deux groupes, une activité générale supérieure durant la journée par rapport à la nuit (cycle inversé): l'analyse de la variance nous révèle en effet que l'effet global du temps sur l'activité générale est hautement significative ( $p < 0,01$ ). Le cycle d'alternance entre "activité pendant la période sombre et non activité pendant la période illuminée" est donc conservé chez les rats hypoxiés.

Les tests ANOVA nous révèlent également que l'effet global du traitement ainsi que l'interaction sont non significatifs pour chacun des 5 jours.

Cette expérience tend ainsi à démontrer que l'hypoxie ne perturbe pas le rythme circadien d'activité générale dans le sens d'une dérive ou d'un allongement de la phase de repos.

#### 2. DISCUSSION

L'expérience 1 a révélé une diminution du taux de réponses. Ces résultats auraient pu être expliqués en terme d'une diminution de l'activité générale. Néanmoins, cette hypothèse est à rejeter, puisque l'activité générale des rats hypoxiés n'est pas réduite par rapport à celle des rats contrôles. Cependant, il ne faut pas non plus confondre activité générale et activité opérante.

Une diminution de la motivation pourrait également rendre compte des résultats obtenus dans l'expérience 1 puisque le taux de réponses est réduit sans que l'activité motrice ni l'activité générale ne puissent être invoquées. Cette hypothèse, rarement invoquée par d'autres auteurs, serait à envisagée à l'avenir.

Cependant, dans notre expérience, il ne nous a pas semblé que les rats hypoxiés étaient moins motivés que les rats du groupe contrôle. Signalons d'abord que le premier renforcement de chaque séance, pour chaque rat, était délivré gratuitement par l'expérimentateur. Ainsi, si les rats hypoxiés avaient été moins motivés que les autres, on aurait dû observer, de la part de ceux-ci, une négligence vis-à-vis du renforcement. Or, nous avons pu constater qu'ils se précipitaient vers la mangeoire tout aussi rapidement que les autres.

Il serait possible de tester la motivation à l'aide d'un programme dans lequel l'animal serait renforcé lorsqu'il aurait émis un certain nombre de réponses, indépendamment du moment d'exécution (FR). Si une chute du taux de réponses est également observée, alors on envisagerait une explication en termes "anhédonique" (chute de motivation) pour rendre compte de la performance.

# CONCLUSIONS GENERALES

Au terme de cette étude, il convient de rappeler brièvement la démarche intellectuelle que nous avons suivie tout au long de ce travail et de mesurer l'impact des résultats sur les hypothèses proposées.

De multiples recherches ont été menées afin d'approfondir les connaissances des mécanismes intervenant dans l'élaboration de la mémoire. Au plan fondamental, c'est une condition nécessaire à notre compréhension du fonctionnement des organismes vivants, en particulier de l'homme chez lequel les qualités cognitives et mnésiques sont particulièrement développées et abondamment mises en jeu.

Parmi les modèles animaux destinés à l'étude de la mémoire, la diminution expérimentale de l'apport en oxygène au cerveau (hypoxie) est une des méthodes les plus utilisées.

Le cerveau est en effet un des organes les plus actifs au plan métabolique et requiert donc un apport constant en oxygène. Bien qu'il ne représente que 2 % du poids corporel, le cerveau consomme plus de 20 % de l'oxygène corporel total (Gibson et al., 1981). Au sein même du cerveau, certaines zones sont plus affectées que d'autres par le manque d'oxygène, comme par exemple l'hippocampe, zone clef intervenant dans l'élaboration de la mémoire.

Dans les études cliniques, l'hypoxie est fréquemment invoquée pour rendre compte des perturbations cognitives, particulièrement chez les patients souffrant de problèmes cardiaques ou pulmonaires.

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux effets de l'hypoxie sur un apprentissage complexe, basé sur l'acquisition d'une régulation temporelle des réponses chez le rat. La deuxième partie de ce travail a consisté à analyser l'action protectrice du piracetam contre les déficits de performance induits par hypoxie.

Au terme des analyses, nous avons pu mettre en évidence que l'hypoxie perturbe effectivement les processus de mémorisation : les capacités d'apprentissage sont fortement ralenties et diminuées et on constate que toute stabilisation de l'apprentissage est empêchée. Par ailleurs, l'amnésie induite se révèle être incomplète : bien que la régulation temporelle soit complètement perturbée, la réponse opérante de base elle-même (appui sur le levier) reste intacte.

L'hypothèse de la consolidation propose que l'information reçue passe d'un état fragile à un état tardif dans lequel elle est beaucoup plus résistante. Selon cette hypothèse, c'est pendant cette étape que les agents amnésiants perturberaient la rétention de l'information. L'hypothèse de retrieval quant à elle, part du principe que les processus de fixation sont de courte durée,

conduisant à une structure stable en quelques fractions de seconde. Il est donc suggéré, dans cette hypothèse, que ce n'est pas le processus de fixation qui est perturbé par les agents amnésiants, mais plutôt le processus de récupération de l'information. Des études antérieures (Chleide et al., 1989), ont montré l'action de l'hypoxie sur les processus de retrieval. Pour ce faire, l'hypoxie était réalisée après stabilisation de l'apprentissage donc lorsque les informations étaient déjà consolidées. L'expérience présente ne nous permet pas de préciser si l'hypoxie agit sur les processus de consolidation ou plutôt sur les processus de récupération de l'information. Des études ultérieures seraient à envisager pour déceler son éventuel effet sur les processus de consolidation pris isolément. Pour atteindre cet objectif, il faudrait effectuer l'hypoxie pendant l'apprentissage lui-même (c'est-à-dire dans notre cas lorsque le rat réalise les séances de FI 60). Dans ce cas, même si l'on conçoit que la consolidation se fait normalement rapidement (de la seconde à la fraction de seconde), elle pourrait ne pas se réaliser et seuls les processus de consolidation devraient alors être invoqués.

Les données de la littérature limitent fortement la contribution des facteurs non spécifiques dans l'altération des performances des rats hypoxiés. Nous avons également voulu vérifier dans quelle mesure les effets observés n'étaient pas dus à des facteurs non spécifiques. Ainsi, après analyse des résultats, ni l'anxiété, ni le tonus musculaire, ni les perturbations des rythmes circadiens d'activité générale, ni la désinhibition comportementale n'ont pu être invoqués comme facteurs ayant pu perturber la performance opérante.

Richelle et Lejeune (1980) ont proposé que l'hypoxie pourrait agir sur les processus de régulation temporelle eux-mêmes, puisque le système limbique (et plus particulièrement le septum et l'hippocampe), intervenant dans les processus d'estimation temporelle, est atteint par hypoxie. D'un autre côté, de nombreux auteurs (Flohr, 1979; Giurgea, 1986; Chleide et al., 1989) ont mis en évidence l'action de l'hypoxie sur la mémoire dans bien d'autres types de contingences ne faisant pas appel à la régulation temporelle. Nous fiants à ces multiples évidences, il est par conséquent à peu près certain que ce traitement aura perturbé la mémoire de nos rats en cours d'apprentissage. Quant à l'action spécifique de l'hypoxie sur les processus de régulation temporelle, une incertitude subsiste.

Dans une deuxième étape, une éventuelle action protectrice du piracetam contre les effets délétères induits par l'hypoxie a été recherchée. Nous avons pu mettre en évidence que ce médicament conférait une protection contre la diminution des capacités d'apprentissage et qu'il permettrait également de stabiliser la performance acquise. Cependant, il semblerait qu'il n'agisse pas sur la vitesse d'établissement de la performance.

En conclusion, ce travail nous aura permis de mieux comprendre l'impact du manque d'oxygène au cerveau et nous aura également permis de tester une molécule médicamenteuse

proposée sur le marché de la géro-psycho-pharmacologie. Il ne représente qu'une infime contribution à l'étude des processus mnésiques et nous sommes conscients que le problème est vaste et requiert encore de nombreuses investigations.

Une des perspectives à moyen terme du présent travail est de doubler l'approche comportementale d'une approche neurochimique. De nombreuses expériences réalisées en géro-psycho-pharmacologie ont mis en évidence l'importance de différents systèmes de neurotransmetteurs dans les fonctions d'apprentissage et de mémoire. Ainsi, il a été démontré que le système cholinergique est fortement impliqué dans les différents désordres neurobiologiques induits par le vieillissement, tant chez l'animal que chez l'homme.

Par ailleurs, des travaux récents (Rothman, 1984; Rothman et Olney, 1986; Thoi et Rothman, 1990) montrent que des neurotransmetteurs excitateurs, essentiellement le glutamate et l'aspartate, ont un rôle de première importance dans la mort cellulaire induite par hypoxie. Les relations entre ces différents systèmes neurochimiques et les altérations du fonctionnement cérébral, rendent particulièrement importante la compréhension du rôle de ces neurotransmetteurs dans les déficits cognitifs accompagnant l'hypoxie.

En étroite collaboration avec le département de psychologie, des expériences sont actuellement en cours au département de pharmacologie de la Nihon University School of Medicine (Tokyo). Ces travaux portent sur l'analyse des modifications neurochimiques pendant l'hypoxie. La technique utilisée est la microdialyse cérébrale. Celle-ci permet d'analyser les modifications de neurotransmetteurs chez des rats non anesthésiés et libres de se mouvoir. Les premières expériences déjà réalisées révèlent de nettes perturbations des niveaux cellulaires en acétylcholine et en glutamate dans le striatum de rats en situation hypoxique. Ces travaux, combinés à l'étude comportementale utilisant des tâches d'apprentissage complexe, devraient constituer une approche plus complète pour étudier l'action de l'hypoxie sur les processus de mémoire et d'apprentissage. A terme, cette intégration des données neurochimiques et comportementales devra permettre de mieux appréhender la pathophysiologie complexe de l'hypoxie cérébrale.

# Bibliographie

- Agranoff, B.W. (1967) Agents that block memory. In *The Neurosciences. A study program.* Quarton, G.C., Melnechuk, T., Schmitt, F.O. Rockefeller University Press. New York, pp 756 - 764.
- Agranoff, B.W., Burrell, H.R., Dokas, L.A., Springer, A.D. (1978) Progress in biochemical approaches to learning and memory. In *Psychopharmacology : a Generation of Progress.* Lipton, M.A., Dimascio, A., Killam, K.F. Raven Press. New York, pp 623 - 635.
- Algeri, S., Aita, I., Perego, C., Ponzio, F. and Sacchetti, G. (1986) Some adaptive mechanisms in the monoaminergic systems of the senescent brain. *Modern Trends in Aging Research. Colloque Inserm. Eurage/ John Libbey Eurotext LTD*, 147 : 515 - 524.
- Alkon, D. (1989) Mémorisation et neurones. *Pour la Science*, 143 : 38 - 46.
- Allain, H., Reymann, J.M., Bentue-Ferrer, D. and Van Den Driessche, J. (1986) Pharmacological aspects of brain aging and dementia. *Modern Trends in Aging Research*, 147 : 473 - 485.
- Allen, G.S. and Banghart, S.B. (1979) Cerebral arterial spasm. Part 9. In vitro effects of nifedipine on serotonin-, phenylephrine-, and potassium-induced contractions of canine basilar and femoral arteries. *Neurosurgery*, 4 : 37 - 42.
- Allen, G.S., Ahn, H.S., Preziosi, T.J. et al. (1983) Cerebral arterial spasm - a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N. Engl. J. Med.*, 308 : 619 - 624.
- Alybaev, A.M. et Bobkov, Yu.G. (1987) Role of cholinergic systems in the recovery period after acute hypobaric anoxia. Translated from *Byulleten' Eksperimental' Moi Biologii i Meditsiny*, 104 (10) : 469 - 471.
- Anderson, J.E. and Robichaud, R.C. (1975) Retrograde amnesia induced by hypoxia and electroconvulsive shock in two rat strains. *Physiology and Behavior.*, 14 : 81 - 84.
- Bachelard, H.S., Lewis, L.D., Ponten, U. and Siesjö, Bo.K. (1974) Mechanisms activating glycolysis in the brain in arterial hypoxia. *Journal Neurochem.*, 22 : 395 - 401.
- Baldwin, B.A. and Soltysik, S.S. (1965) Acquisition of classical conditioned defensive responses in goats subjected to cerebral ischemia. *Nature*, 206 : 1011 - 1013.
- Baldwin, B.A. and Soltysik, S.S. (1966) The effect of cerebral ischemia resulting in loss of EEG on the acquisition of conditioned reflexes in goats. *Brain Research*, 2 : 71 - 84.
- Baldwin, B.A. and Soltysik, S.S. (1969) The effect of cerebral ischemia or intracarotid injection of methohexitone on short-term memory in goats. *Brain Research*, 16 : 105 - 120.
- Barondes, S.H. (1970) Cerebral protein synthesis inhibitors block long-term memory. *Int. Rev. Neurobiol.*, 12 : 177 - 205.

Bartus,R.T.,Dean,R.L.,Goas,J.A. and Lippa,A.S. (1980) Age-related changes in passive avoidance retention : modulation with dietary choline. *Science* , 209 : 301 - 303.

Bartus,R.T.,Dean,R.L.,Sherman,K.A.,Friedman,E. and Beer,B. (1981) Profound effect of combining choline and piracetam on memory enhancement and cholinergic function in aged rats. *Neurobiology of Aging* , 2 : 105 - 111.

Benoit,O. et Foret,J. (1988) Regulation circadienne des états de veille et de sommeil. *Neurophysiol. Clin.* , 18 : 403 - 431.

Benson,D.F.,Kuhl,D.E.,Hawkins,R.A.,Phelps,M.E.,Lummings,J.L. and Tsai,S.Y. (1983) The fluorodeoxyglucose <sup>18</sup>F scan in Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *Arch. Neurol.*, 40 : 711 - 714.

Benzi,G.,Pastoris,O.,Vercesi,L.,Goroni,A.,Viganotti,C.,Villa,R.F. (1987) Energetic state of aged brain during hypoxia. *Gerontology* , 33 : 202 - 207.

Berntman,L. and Siesjö,Bo.K. (1978) Cerebral metabolic and circulatory changes induced by hypoxia in starved rats. *Journal of Neurochemistry* , 31 : 1265 - 1276.

Bohdanecky,Z. and Jarvik,M.E. (1967) Impairment of one-trial passive avoidance learning in mice by scopolamine , scopolamine methylbromide and physostigmine. *Int. Journal Neuropsychopharmacol.* , 6 : 217 - 222.

Brizzee,K.R. and Ordy,J.M. (1979) Age pigments cell loss and hippocampal function. *Mech. Aging Devl.* , 9 : 143 - 162.

Brown,R.M. and Engel,J. (1973) *Journal Pharmacol.* , 25 : 815.

Brown,R.M.,Snider,S.R.,and Carlsson ,A. (1974) Changes in biogenic amine synthesis and turnover induced by hypoxia and/or foot shock stress.II.The central nervous system. *Journal Neurol. Transm.* , 35 : 293 -305.

Brown,R.M., Kerr,W. and Carlsson,A. (1975) *Brain Research* , 85 : 401.

Bruhwyler,J.,Chleide,E.,Gueur,H. and Mercier,M. (1988) Transformation of a waiting schedule into a temporal regulation schedule (DRRD) by addition of external stimuli in the dog . *Behavioral Processes* , 17 (2) : 117 - 129.

Bryant et al. (1973) Effects of piracetam (SKF 38462) on acquisition, retention and activity in the goldfish. *Psychopharmac.* , 29 : 121 - 130.

Buresova,O.,Bures,J.,Bohdanecky et al. (1964) Effect of atropine on learning , extinction , retention and retrieval in rats. *Psychopharmacologia* , 5 : 255 - 263.

- Burkett,E.E. and Bunnell,B.N. (1966) Septal lesions and the retention of DRL performance in the rat. *Journal Comp. Physiol. Psychol.* , 62 : 468 - 471.
- Campbell,B.A.,Haroutunian,V. (1981) Effects of age on long-term memory : retention of fixed - interval responding. *Journal of Gerontology* , 36 (3) : 338 - 341.
- Cardo,B. (1976) L'hippocampe et la mémoire. Dans *La Recherche en Neurobiologie*. Edition du Seuil.Paris (1977) , pp 256 - 279.
- Changeux,JP. (1983) *L'Homme Neuronal* . Edition Fayard.Paris.
- Chleide,E.,Bruhwylter,J. and Mercier,M. Effect of chronic hypoxic treatment on retention fixed-interval responding. *Physiology and Behavior* (submitted for publication).
- Chleide,E.,Bruhwylter,J.,Dusard,E. and Mercier,M. (1989) Effects of a chronic hypoxia on the performance of rats submitted to a fixed - interval schedule. *Proceedings of the 10th Annual Meeting of Belgian, Dutch and German Comparative and Physiological Psychologists* , 20.The Netherlands.
- Chleide,E.,Bruhwylter,J.,Waegeneer,N. and Mercier,M. (1990) Effects of a chronic hypoxia on the time estimation in rats. Protective action of piracetam. *Proceedings of the 11th Annual Meeting of Belgian, Dutch and German Comparative and Physiological Psychologists* , 20.The Netherlands.
- Culter,N.R.,Haxby,J.V. Duara,R.,Grady,C.L.,Kay,A.D.,Kessler,R.M.,Sundaram,M. and Rapoport,S. (1985) Clinical history , brain metabolism , and neuropsychological function in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* , 18 : 298 - 309.
- D'Andrea,I.A. and Kesner,R.P. (1973) The effects of ECS and hypoxia on information retrieval. *Physiology and Behavior* , 11 : 747 - 752.
- David-Remacle,M. (1973) Attenuation of anoxia-induced retrograde amnesia in rats by a pretraining placebo injection. *Physiology and Behavior* , 10 : 693 - 696.
- Davis,J.N. and Carlsson,A. (1973b) The effect of hypoxia on monoamine synthesis , levels and metabolism in rat brain. *Journal Neurochem.* , 21 : 783 - 790.
- Davis,J.N. and Carlsson,A.,MacMillan,V. and Siesjö,Bo.K. (1973) Brain tryptophan hydroxylation: dependence on arterial oxygen tension. *Science* , 182 : 1043 - 1048.
- Davis,J.N.,Giron,L.T.,Stanton,E. and Maury W. (1979) The effect of hypoxia on brain neurotransmitter systems. *Advances in Neurology* , 26 : 219 - 223.
- DeFeudis,F.V. (1974) *Central Cholinergic Systems and Behavior*. Academic Press ,p 223.

- Delacour, J. (1987) *Apprentissage et Mémoire : Une Approche Neurobiologique*. Masson. Paris, New York.
- Derreumaux, D. (1987) Etude chronopharmacologique chez le rat Wistar. Influence du moment d'administration sur l'activité générale et la résistance au stress. Mémoire présenté pour l'obtention du grade de licencié en sciences biologiques.
- Deutsch, J.A. (1972) The cholinergic synapse and the site of memory. In *Chemistry of Mood, Motivation and Behavior*. McGaugh, J. Plenum. New York, pp 187 - 205.
- Dora, E. and Kovach, A.G.B. (1987) Role of hypoxia and acetylcholine in the regulation of cerebral blood flow. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 215 : 237 - 248.
- Drachman, D.A. (1977) Memory and cognitive function in man : does the cholinergic system have a specific role ? *Neurology*, 27 : 783 - 790.
- Drachman, D.A. and Leavitt, J. (1974) Human memory and the cholinergic system. *Archives of Neurology*, 30 : 113 - 121.
- Duffy, T.E., Nelson, S.R. and Lowry, O.H. (1972) Cerebral carbohydrate metabolism during acute hypoxia and recovery. *Journal Neurochem.*, 19 : 959 - 977.
- Dusart, E. (1989) Hypoxie en tant qu'approche du vieillissement cérébral : effet sur l'apprentissage chez le rat et modulations pharmacologiques. Mémoire présenté pour l'obtention du grade de licencié en sciences biologiques.
- Ellen, P., Aitken, J.R. and William, C. (1971) Absence of temporal discrimination following septal lesions. *Psychonomic Science*, 22 (3) : 129- 131.
- Fischer, H.-D., Schmidt, J. and Wustmann, CH. (1984) On some mechanisms of antihypoxic actions of nootropic drugs. *Biomed. Biochim. Acta*, 43 (4) : 541 - 543.
- Flohr, H. (1979) Hypoxia-induced retrograde amnesia. In *Brain Mechanisms in Memory and Learning : from Single Neuron to Man*. Brazier, M.A.B. eds. Raven Press. New York, pp 277 - 291.
- Fonnum, F. (1970) Topographical and subcellular localization of choline acetyl transferase in rat hippocampal region. *Journal Neurochem.*, 17 : 1029 - 1037.
- Fonnum, F. (1973) Recent development in biochemical investigations of cholinergic transmission. *Brain Research*, 62 : 497 - 507.
- Freeman, G.B., Nielsen, P. and Gibson, G.E. (1986) Monoamine neurotransmitter metabolism and locomotor activity during chemical hypoxia. *Journal of Neurochemistry*, 46 (3) : 733 - 738.

Friedland,R.P.,Brun,A. and Budinger,T.F. (1985) Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease. *Lancet* , 1 : 228.

Fry,W.,Kelleher,R.T. and Cook,L., (1960) A mathematical index of performance on fixed-interval schedules of reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior* , 3 : 193 - 199.

Gibson,G.E.,Jope,R. and Blass,J.P. (1975) Reduced synthesis of acetylcholine accompanying impaired oxidation of pyruvic acid in rat brain minces. *Biochemical Journal* , 148 : 17 - 23.

Gibson,G.E. et Blass,J.P. (1976) Impaired synthesis of acetylcholine in brain accompanying mild hypoxia and hypoglycemia. *Journal of Neurochemistry* , 27 : 37 - 42.

Gibson,G.E.,Shimada,M. and Blass,J.P. (1978) Alterations in acetylcholine synthesis and cyclic nucleotides in mild cerebral hypoxia. *Journal of Neurochemistry* , 31 : 757 - 760.

Gibson,G.E.,Pulsinelli,W.,Blass,J.P. and Duffy,T.E. (1981) Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia.*The American Journal of Medicine* , 70 : 1247 - 1254.

Giurgea,C.,Mouravieff-Lesuisse,F. and Leemans,R. (1970) Correlations électropharmacologiques au cours de l'anoxie oxyprive chez le lapin en respiration libre ou artificielle. *Revue Neurologique de Paris* , 122 (6) : 484 - 486.

Giurgea,C. and Mouravieff-Lesuisse,F. (1971) Pharmacological studies on an elementary model of learning. The fixation of an experience at spinal level.Part I. Pharmacological reactivity of the spinal cord fixation time. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* , 191 (2) : 279 - 291.

Giurgea,C., et Mouravieff-Lesuisse,F. (1972) Effet facilitateur du piracetam sur un apprentissage répétitif chez le rat. *Journal de Pharmacologie* , 3 (1) : 17 - 30.

Giurgea,C. (1976) Piracetam : nootropic pharmacology of neurointegrative activity. *Current Developments in Psychopharmacology* , 3 : 221 - 273.

Giurgea,C. and Salama,M. (1977) Nootropic drugs.*Prog. Neuro-Psychopharmac.* , 1 : 235 - 247.

Giurgea,C. and Mouravieff-Lesuisse,F. (1978) Central hypoxia models and correlations with aging brain. In *Neuro-Psychopharmacology*. Deniker,P.,Radouco-Thomas,C. Vol 2 , pp 1623 - 1631.

Giurgea,C. and Sara,S.J. (1978) Nootropic drugs and memory. In *Practical Aspects of Memory*. Giurgea,C.,Greindl,G. and Preat,S. ( 1981) The contribution of nootropic drugs in the problem of old age. 4th South-East European neuropsychiatric conference : Halkidiki , Greece ; 30 / 9 - 3 / 10 - 81 ; *Published Proceedings* , pp 137 - 147.

Giurgea,C. (1982) Approches expérimentales de la géronto-psychopharmacologie comportementale.Première partie. *Revue des Questions Scientifiques* , 153 (2) : 197 - 219.

Giurgea,C. (1982) Approches expérimentales de la géronto-psychopharmacologie comportementale.Deuxième partie. *Revue des Questions Scientifiques* , 153 (3) : 367 - 395.

Giurgea,C. (1985) Bases théoriques et expérimentales de la psychopharmacologie.Cours et documents de la faculté de psychologie et de sciences de l'éducation, U.C.L., Ciaco éditeur.

Giurgea,C. (1986) Le concept nootrope et l'originalité pharmacologique du piracetam. *Essentialia* , 1 : 3 - 18.

Glick,S.D. and Zimmerberg,B. (1972) Amnesic effects of scopolamine. *Behavioral Biology* ,7: 245 - 254.

Gobert,J.G. and Temmerman,J.J. (1973) Piracetam induced modification of the brain polyribosome content in ageing rats.In *Altern.* Edited by Platt,D. and Schattaner,F.K.,Springer Verlag.New York.

Goodrick,C.L. (1968) Learning, retention and extinction of a complex maze habit for mature-young and senescent Wistar albino rats. *Journal of Gerontology* , 23 : 298 - 304.

Gross,J. ,Lun,A. ,Pohle,R. ,Fischer,H.D. ,Ihlf,W. ,Wustmann,CH. ,Odarjuk,J. ,Moller,R .and Grasse,M. (1982) In *Cell Metabolism of the Nervous System*. Novy Smokovec.Mezes V., p 39.

Grüneberg,M.M.,Morris,P.E.,Sykes,R.N.Academic Press.London , pp 754 - 763.

Gustavson,K.H.,Hagberg,B. and Lars,K. (1977) *Neuropädiatrie* , 8 : 293 .

Hamburg,M.D. and Fulton,D.R. (1972) Influence of recall on an anticholinesterase induced retrograde amnesia. *Physiology and Behavior* , 9 : 409 - 418.

Hayes,K.I. (1953) Anoxia and convulsive amnesia in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* , 46 : 216 - 217.

Heiss,W.-D,Hebold,I.,Klinkhammer,P.,Ziffling,P.,Szelies,B.,Pawlik,G. and Herholz,K. (1988) Effect of piracetam on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 8 (4) : 613 - 617. Short communication.

Hollander,E.,Mohs,R.C. and Davis,K.L. (1986) Cholinergic approaches to the treatment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol. Bull.* , 42 : 97 - 100.

- Hyden,H. and Lange,P.W. (1970) Brain cell protein synthesis specifically related to learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* , 65 : 898 - 904.
- Ingram,D.K.,London,E.D. and Goodrick,C.L. (1981) Age and neurochemical correlates of radial maze performance in rats. *Neurobiology of Aging* , 2 : 41 - 47.
- Isaacson,R.L. and Pribram,K.H. (1975) *The Hippocampus : Neurophysiology and Behavior*. Plenum Press.New York and London,vol 2.
- Ito,U.,Spatz,M.,Walker,JT.JR. and Klatzo,I. (1975) Experimental cerebral ischemia in Mongolian gerbils.I.Light-microscopic observations. *Acta Neuropathol.* , 32 : 209 - 223.
- Jadoul,CH. (1986) Contribution à l'étude de l'habituatation au stress des rats isolés et sociaux ayant subi des perturbations du rythme circadien au cours de l'ontogenèse. Mémoire présenté pour l'obtention du grade de licencié en sciences biologiques.
- Jarvik,M.E.,Gritz,E.R. and Schneider,N.G. (1972) Drugs and memory disorders in human ageing. *Behav. Biol.* , 7 : 643 - 668.
- Julian,T.,Hoff,M.D. (1986) Cerebral protection. *Journal Neurosurg* , 65 : 579 - 591.
- Kabes,J.,Erban,L.,Hanzlicek,L. and Skonida,V. (1979) Biological correlates of piracetam : clinical effects in psychotic patients. *Journal Int. Med. Research* , 7 : 277 - 284.
- Kametani,H.,Osada,H. and Inoue,K. (1984) Increasead novelty-induced grooming in aged rats: a preliminary observation. *Behavioral and Neural Biology* , 42 : 73 - 80.
- Kirino,T. (1982) Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Research* , 239 : 57 - 69.
- Kirino,T. and Sano,K. (1984a) Selective vulnerability in the gerbil hippocampus following transient ischemia. *Acta Neuropathol.* , 62 : 201 - 208.
- Kirino,T. and Sano,K. (1984b) Fine structural nature of delayed neuronal death following ischemia in the gerbil hippocampus.*Acta Neuropathol.* , 62 : 209 - 218.
- Krejci,I.,Dlabac,A. (1984) Bar-pressing for water reward : effects of nootropic drugs and peptides on discrimination learning in rats. *Activ. Nerv. Sup. (Praha)* , 26 (2) : 103 - 111.
- Kruk,Z.L. and Pycock,C.J. (1983) *Neurotransmitters and Drugs*. Second edition.Edition Croom Helm.London and Camberra.
- Kruse,H. and Kohler,H. (1978) Memory enhancing effects of piracetam in aged rats. *Fed. Proc.*, 37 (3) : 3548.

- Krnjevic,K. (1969) Central cholinergic pathways. *Fed. Proc.* , 28 : 113 - 120.
- Laborit,H. (1981) L'Inhibition de l'Action : Biologie , Physiologie , Psychologie , Sociologie.Edition Masson.
- Ledwith,F. (1967) The effects of hypoxia on shuttle avoidance in the rat . *Psycho. Sci.* , 8 : 203 - 204.
- Lefevre,P. (1986) Le piracetam : mode d'action. *Essentialia* , 1 : 19 - 27.
- Lehmann,H.E. (1975) *Rational Pharmacotherapy and Geropsychiatry*. Communication at the 10th Intern. Congress on Gerontology , Jerusalem , Israël ,June 22-27,abstracts , pp 22 - 23.
- Lejeune,H.,Jasselette,P.,Nagy,J. and Peree,F. (1986) Fixed-interval performance in weanling rats : a comparison with adult and senile subjects. *Physiology and Behavior* , 38 (3) : 337 - 343.
- Lenègre,A., Chermat,R.,Avril,I.,Sterv,L. and Porsolt,D. (1988) Specificity of piracetam's anti-amnesic activity in three models of amnesia in the mouse. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* , 29 (3) : 625 - 629.
- Luft,U. (1965) Aviation physiology - The effects of altitude. In *Handbook of Physiology Respiration* , 2. Fenn,W.,Rahn,K. eds.Washington,D.C. : *American Physiol. Soc.* : 1099.
- Lun,A.,Fischer,H.D.,Wustmann,CH.,Pohle,R.,Moller,R.,Cross,J. and Schmidt,J. (1984) Effects of piracetam on brain development in newborn rats exposed to hypoxia. *Biomed. Biochim. Acta* , 43 (6) : 789 - 795.
- Luria,A.R. (1977) Higher cortical functions in man. *Basic Books Inc.* : 513.
- Macar,F. (1980) *Le Temps : Perspectives Psychophysiologiques*. Editeur Pierre Margada.Bruxelles.
- MacCleary,R.A. (1966) Response-modulating functions of the limbic system : initiation and suppression.In *Progress in Physiological Psychology*. Stellar,E. and Spague,J.M.Academic Press.New York , vol 1 , pp 209 - 272.
- MacMillan,B. and Siesjö,Bo.K. (1971) Critical oxygen tensions in the brain. *Acta Physiol. Scand.* , 82 : 412 - 414.
- Meir-Ruge,W. (1975) Experimental pathology and pharmacology in brain research and aging. *Life Sciences* , 17 : 1627 - 1636.
- Mensah,P. (1979) The effects of aging on neuron "cell islands" in mouse neostriatum. *Proc. Soc. Neurosci.* , 5 : 76.

Mercier,M. (1987) Introduction à la psychologie.Notes de cours.FUNDP.

Meunier,J.C. (1975) Le recepteur de l'acetylcholine.Dans *La Recherche en Neurobiologie*. Edition du Seuil.Paris (1977) , pp 53 - 60.

Miller,R.M. and Springer,A.D. (1973) *Psychol. Rev.* 69 - 80.

Miwa,S.,Fujiwara,M.,Inoue,M.,Fujiwara,M. (1986) Effects of hypoxia on the activities of noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 47 (1): 63 - 69.

Myers,R.E. (1979) Lactic acid accumulation as cause of brain edema and cerebral necrosis resulting from oxygen deprivation.In *Advances in Perinatal Neurology*. Korobkin,R.,Guilleminault,G.Spectrum . New York , pp 85 - 114.

Nickolson,V.J. and Wolthuis,O.L. (1976) Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism : comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochem. Pharmac.* , 25 : 2241 - 2244.

Nielson,H.C. (1968) Evidence that electroconvulsive shocks alters memory retrieval rather than memory consolidation.*Experimental Neurology* , 20 : 3 - 20.

Norberg,K. and Siesjö,Bo.K. (1975) Cerebral metabolism in hypoxia.Pattern of activation of glycolysis , a reevaluation. *Brain Research* , 86 : 31 - 44.

Pepeu,G.,Mulas,A. and Mulas,M.L. (1973) Changes in the acetylcholine content in the rat brain after lesions of the septum , fimbria and hippocampus. *Brain Research* , 57 : 153 - 164.

Pepeu,G.,Casamenti,E.,Pedata,F.,Bartoloni,L. (1986) Usefulness,constraints and limits of animal investigations in the study of aging brain and senile dementia. *Modern Trends in Aging Research* , 147 : 487 - 494.

Perry,E.K.,Tomlinson,B.E.,Blessed,G.,Bergmann,K.,Gibson,P.H. and Perry,R.H. (1978) Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br. Med. Journal* , 2 : 1457 - 1459.

Prioux-Guyonneau,M.,Cretet,E.,Jacquot,C.,Rapin,J.R. and Cohen,Y. (1979) The effect of various simulated altitudes on the turnover of norepinephrine and dopamine in the central nervous system of rats. *Pflugers Arch.* , 380 : 127 - 132.

Pulsinelli,WA.,Drierley,JB. and Plum,F. (1982a) Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann. Neurol.* , 11 : 499 - 509.

Rawlins,J.N.P.,Winocur,G.,Gray,J.A. (1983) The hippocampus , collateral behavior and timing. *Beh. Neuroscience* , 97 (6) : 857 - 872.

Remacle,J. (1984) Le vieillissement cellulaire.Notes de cours.FUNDP.

Richelle,M. and Lejeune,H. (1980) *Time in Animal Behavior*. Pergamon Press.Oxford.

Rothman,S.M. (1984) Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *The Journal of Neuroscience* , 4 (7) : 1889 - 1891.

Rothman,S.M. and Olney,J.W. (1986) Glutamate and pathophysiology of hypoxic - ischemic brain damage. *Ann. Neurol.* , 19 : 105 - 111.

Sara,S.J. and Lefeure,D. (1972) Hypoxia induced amnesia in one-trial learning and pharmacological protection by piracetam. *Psychopharmacologia* , 25 : 32 - 40.

Sara S.J. (1973) Recovery from hypoxia and ECS-induced amnesia after a single exposure to training environment. *Physiology and Behavior* , 10 : 85 - 89.

Sara,S.J. (1974) Delayed Development amnesic behavior after hypoxia. *Physiology and Behavior*, 13 : 693 - 696.

Sara,S.J. and David-Remacle,M. (1974) Recovery from electroconvulsive shock-induced amnesia by exposure to the training environment : pharmacological enhancement by piracetam. *Psychopharmacological* , 36 : 59 - 66.

Scheibel,A.B. (1979) The hippocampus : organization patterns in health and senescence. *Mech. Aging Devl.* , 9 : 89 - 102.

Schiller,E. (1974) Elektromikroskopische und mikrointerferometrische beiträge zum wirkungsmechanismus von piracetam. *Ges. Pathol.* , 58 : 578.

Schindler,U.,Rush,,D.K. and Fielding,S. (1984) Nootropic drugs : animal models for studying effects on cognition. *Drug Development Research* , 4 : 567 - 576.

Scoville,W.B. et Correll,R.E. (1973) *Acta Neurochir.* : 28 - 251.

Siesjö,Bo.K. (1978) *Brain Energy Metabolism*. John Wiley and sons. New York , p 607.

Siesjö,Bo.K. (1984) Cerebral circulation and metabolism. *Journal Neurosurg.* , 60 : 883 - 908.

Siesjö,Bo.K. (1985) Oxygen deficiency and brain damage : localization, evolution in time, and mechanisms of damage. *Clinical Toxicology* , 23 (4 - 6) : 267 - 280.

Siesjö,Bo.K. and Wieloch,T. (1985) Cerebral metabolism in ischemia : neurochemical basis for therapy. *Br. Journal Anaesthesia* , 57.

- Smith,C.B. and Sokoloff,L. (1981) The energy metabolism of the brain. In *The Molecular Basis of Neuropathology*. Davison,A.N. and Thompson,R.H.S. Edward Arnold.London , pp 104 - 131.
- Smith,M.-L.,Auer,R.N. and Siesjö,Bo.K. (1984) The density and distribution of ischemic brain injury in the rat following 2-10 min of forebrain ischemia. *Acta Neuropathol.* , 64 : 319 - 332.
- Smith,R.C.,Vroulis,G.and Johnson,R. (1984) Pharmacological treatment of Alzheimer's - type dementia : new approaches. *Psychopharmacol. Bull.* , 20 : 542 - 545.
- Spencer,D.E. and Lal,H. (1983) Effects of anticholinergic drugs on learning and memory. *Drugs Development Research* , 3 : 489 - 502.
- Squire,L.R. (1986) Mechanisms of memory. *Science* , 232 : 1612 - 1619.
- Starr,A.,Phillips,L. (1970) *Neurophys.* : 8 - 75.
- Strong,R.,Hicks,P.Hsu,L.,Bartus,R.T. and Enna,S.J. (1980) Age-related alterations in the rodent brain cholinergic system and behavior. *Neurobiology of Aging* , 1 : 59 - 63.
- Suzuki,R.,Yamaguchi,T.,Kirino,T.,Orzi,F. and Klatzo,I. (1983a) The effects of 5-min ischemia in Mongolian gerbils. Blood brain barrier, cerebral blood flow , and local cerebral glucose utilization changes.I. *Acta Neuropathol.* , 60 : 207 - 216.
- Suzuki,R.,Yamaguchi,T. and klatzo,I. (1983b) The effects of 5-min ischemia in Mongolian gerbils.II.Changes of spontaneous neuronal activity in the cerebral cortex and CA<sub>1</sub> sector of the hippocampus. *Acta Neuropathol.* , 60 : 217 - 222.
- Thinès,G. et Lempereur,A. (1984) *Dictionnaire Général des Sciences Humaines*. Ciaco éditeur.
- Thoi,D.W. and Rothman,S.M. (1990) The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic - ischemic neuronal death. *Ann. Rev. Neurosci.* , 13 : 171 - 182.
- Thompson,R.F. (1986) The neurobiology of learning and memory. *Science* , 233 : 941 - 947.
- Tilley,A. and Warren,P. (1983) Retrieval from semantic memory at different times of day. *Journal of Experimental Psychology* , 9 (4) : 718 - 724.
- Treit,D. (1985) Animal models for the study of anti-anxiety agents : a review. *Neuroscience and Behaviorl Reviews* , 9 : 203 - 222.
- Trouvin,J.H.,Prioux-Guyonneau,M.,Cohen,Y. and Jacquot,C. (1986) Rat brain monoamine metabolism and hypobaric hypoxia : a new approach. *Gen. Pharmac.* , 17 (1) : 69 - 73.

Tucek,S. and Cheng,S.C. (1974) Provenance of the acetyl group of acetylcholine and compartmentation of acetyl-CoA and Krebs cycle intermediates in the brain in vivo. *Journal of Neurochemistry* , 22 : 893 - 914.

Valzelli,L.,Bernasconi,S.,Coen,E. and Perkov,V. (1980a) Effect of different psychoactive drugs on serum and brain tryptophan levels. *Neuropsychobiology* , 6 : 224 - 229.

Waegeneer,N.,Bruhwylter,J.,Chleide,E. and Mercier,M. (1990) Effects of a chronic hypoxia on rats learning capacity when submitted to a fixed-interval schedule. *Proceedings of the 11th Annual Meeting of Belgian,Dutch and German Comparative and Physiological Psychologists*,68.The Netherlands.

Wallace,J.E.,Krauter,E.E. and Campbell,B.A. (1980) Animals models of declining memory in the aged : short-term and spatial memory in the aged rats. *Journal of Gerontology* , 35 (3) : 355 - 363.

Warrington,E.K.,Weiskrantz,L. (1973) *The Physiological Basis of Memory*. Academic Press.

Wieloch,T. and Siesjö,Bo.K. (1982) Ischemic brain injury : the importance of calcium lipolytic activities , and free fatty acids. *Path. biol.* , 5 : 269 - 277.

Woelk,H. (1979) Effects of piracetam on the incorporation of <sup>32</sup>P into the phospholipids of neurons and glial cells isolated from rabbit cerebral cortex. *Pharmacopsychiatry* , 12 : 251 - 256.

Wolthuis,O.L. (1971) Experiments with UCB 6215 , a drug which enhances acquisition in rats; its effects compared with those of metamphetamine. *Eur. Journal Pharmac.* , 16 : 283 - 297.

Wurtman,R.J.,Magil,S.G. and Reinstein,D.K. (1981) Piracetam diminishes hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci.* , 28 : 1091 - 1093.

Yamamura,H.I.,Kuhar,M.J.,Greenberg,D. et al. (1974) Muscarinic cholinergic receptor binding: regional distribution in monkey brain. *Brain Research* , 66 : 541 - 546.