



Francis Eustache

L'hippocampe, ultime rempart de la mémoire ?

Depuis le début des années 1980, l'imagerie cérébrale a provoqué un véritable bond en avant dans l'étude de la mémoire et de ses troubles. Pour la maladie d'Alzheimer, des mécanismes de compensation entre différentes aires cérébrales ont été mis en évidence. Reste que le rôle exact de l'hippocampe dans la mémoire épisodique n'a pas encore été éclairci.

LA RECHERCHE. Quelles étapes clés ont jalonné l'étude de la mémoire ?

FRANCIS EUSTACHE. Trois grands moments peuvent être distingués. Tout d'abord, à la fin du XIX^e siècle, en étudiant certaines pathologies de la mémoire, des auteurs mettent en évidence quelques principes qui sont toujours d'actualité : la fragilité des souvenirs récents par rapport aux souvenirs anciens ; la nature composite de la mémoire, notamment le fait qu'elle puisse être consciente ou inconsciente (explicite ou implicite) ; la consolidation et la reconstruction des souvenirs au fil du temps. À partir de la Première Guerre mondiale, cet élan est stoppé par le béhaviorisme qui domine alors la psychologie scientifique : les chercheurs

s'intéressent aux mécanismes de conditionnement et d'apprentissage sans plus chercher à décrire les processus de la mémoire. La deuxième étape démarre dans les années 1960 : en étudiant des patients atteints de lésions cérébrales, des psychologues mettent en évidence des dissociations entre capacités mnésiques perturbées et préservées. Enfin, le troisième « âge d'or », qui dure toujours aujourd'hui, commence dans les années 1980 avec l'arrivée de l'imagerie cérébrale.

Cette nouvelle technique est-elle d'emblée réservée aux seuls chercheurs ?

F. E. Non, les hôpitaux sont les premiers à y recourir. Les médecins utilisent le scanner à rayons X puis l'IRM (imagerie par résonance magnétique) morphologique pour observer l'anatomie du cerveau. Il s'agit de vérifier si le patient n'est pas atteint d'une autre pathologie pouvant expliquer ses troubles de mémoire, par exemple d'une tumeur cérébrale. Car l'IRM ne permet pas de détecter les pathologies de la mémoire en clinique courante, en particulier les maladies neuro-dégénératives comme la maladie d'Alzheimer où les lésions sont trop microscopiques et disséminées pour être identifiées avec certitude. C'est alors qu'arrive la TEP (tomographie par émission de positons) : elle sera immédiatement utilisée pour la recherche.

Quel intérêt supplémentaire présente la TEP ?

F. E. Elle a plusieurs applications. La TEP permet de mesurer le débit sanguin cérébral d'un sujet pen-



Francis Eustache

est directeur d'études à l'École pratique des hautes études. Il dirige le laboratoire de neuropsychologie cognitive et de neuro-anatomie fonctionnelle de la mémoire humaine de l'Inserm et de l'université de Caen.

PHOTOS: © MICHEL LABELLE POUR LES DOSSIERS DE LA RECHERCHE

dant qu'il accomplit une tâche. Toutefois, pour cette application, elle est peu à peu remplacée par l'IRM fonctionnelle, plus précise et non invasive : l'IRMf parvient à mesurer les modifications de l'activité cérébrale lorsqu'on présente au sujet une succession de tâches à exécuter chacune très rapidement. Par exemple, lire une liste de mots ou regarder une série d'images. Dans ce cas, chaque tâche dure environ une seconde : une précision très éloignée des performances de la TEP ! Cependant, celle-ci est très utilisée pour une autre application : mesurer le métabolisme du cerveau, notamment sa consommation de glucose, ce qui fournit un bon reflet de l'activité synaptique. Il est ainsi possible de comparer le métabolisme de sujets sains et malades. Finalement, ce qui est plus intéressant, c'est de combiner ces différentes techniques et de mettre en correspondance les résultats.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, qu'ont apporté ces différentes techniques ?

F. E. Les analyses d'imagerie morphologique – qui permettent notamment de visualiser la perte de substance grise – ont confirmé le chemin d'évolution des lésions de la maladie. Le parcours visualisé par l'imagerie est exactement le même que celui déjà observé grâce à des études de dissection de cerveaux *post mortem* [11]. L'atrophie débute par le cortex entorhinal et l'hippocampe, avant d'atteindre le cortex temporal et pariétal puis le lobe frontal, en épargnant assez longtemps les aires somato-sensorielles, en particulier le cortex occipital, siège des aires visuelles. En 2005, une étude d'IRM morphologique a permis de quantifier très précisément l'évolution de l'atrophie (voir schéma p. 61) : en dix-huit mois, la perte de matière grise est beaucoup plus importante dans la région hippocampique chez les patients



MCI* qui développent la maladie d'Alzheimer [2]. Parallèlement, d'autres études d'imagerie ont cherché à corréler la progression des zones atteintes avec la perte des capacités cognitives. L'une d'elles a consisté à conduire trois tests évaluant des systèmes de mémoire distincts – sémantique, épisodique, de travail – auprès de vingt patients atteints de la maladie, tout en mesurant leur métabolisme par TEP [3]. Résultat : une baisse de consommation de glucose dans les régions hippocampiques et le gyrus cingulaire postérieur est corrélée avec les déficits de mémoire épisodique alors que des baisses du métabolisme dans des régions néocorticales postérieures sont associées aux troubles de la mémoire sémantique et de la mémoire de travail. Cela fournit une première explication aux atteintes de différents systèmes de mémoire observées dans la maladie d'Alzheimer. Des études ultérieures révèlent une dynamique encore plus complexe.

Que voulez-vous dire ?

F. E. Des mécanismes compensatoires entre différents systèmes de mémoire ont été mis en évidence. Ainsi, nous avons étudié des patients à deux stades d'évolution de la maladie, au début et en phase de démence modérée. La même tâche de mémoire épisodique (le rappel d'une histoire) leur a été proposée, tandis qu'on observait leur métabolisme cérébral par TEP. Pour les patients en début de maladie, la corrélation entre les performances obtenues à cette tâche et le métabolisme des régions hippocampiques et du gyrus cingulaire postérieur a bien été retrouvée [4]. En revanche, pour les patients atteints de démence modérée, les corrélations concernent uniquement le néocortex temporal gauche, c'est-à-dire des régions du cerveau qui sous-tendent la mémoire sémantique. Tout se passe donc comme si les patients en phase modérée conservaient des performances résiduelles de leur mémoire épisodique tout en s'appuyant sur un autre système, celui de la mémoire sémantique, non dépendant de l'hippocampe.

Le rôle de l'hippocampe est-il totalement éclairci ?

F. E. Non, les troubles de mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer sont souvent considérés comme liés exclusivement et de façon quasi linéaire à des lésions de l'hippocampe. Il s'agit d'un raccourci abusif. Les études actuelles laissent entrevoir une situation beaucoup plus complexe. Ainsi, nous avons montré deux paradoxes chez des patients MCI dont les troubles de mémoire étaient importants [5]. Tout d'abord, l'IRM morphologique révèle une atrophie cérébrale qui prédomine dans la région hippocampique. Pourtant, la TEP, pratiquée lorsque le sujet est au repos, ne dévoile aucune anomalie du métabolisme dans cette région.

*Les patients qualifiés de **MCI (mild cognitive impairment)** présentent des troubles cognitifs, le plus souvent mnésiques, suffisamment importants pour qu'ils aillent consulter. Ils ont une forte probabilité de développer une maladie d'Alzheimer (20 % par an).



Second paradoxe : la TEP indique une baisse de la consommation de glucose dans le gyrus cingulaire postérieur et le cortex temporo-pariétal ; pourtant, l'IRM morphologique ne met pas en évidence d'atrophie précoce dans ces deux zones. Au-delà de ces résultats surprenants, des études conjointes en IRM et en TEP ont montré qu'atrophie et hypométabolisme pouvaient être à l'origine d'atteintes mnésiques distinctes chez ces patients MCI : l'atrophie hippocampique est corrélée avec les troubles d'encodage en mémoire épisodique, alors que le dysfonctionnement du gyrus cingulaire postérieur est associé à des troubles de la récupération des souvenirs.

Il n'y a donc pas de corrélation directe entre l'atteinte d'une région comme l'hippocampe et les troubles de la mémoire épisodique ?

F. E. Loin s'en faut. Des études récentes utilisant l'IRMf font encore davantage chanceler les certitudes. Ainsi, chez des patients à un stade léger de la maladie d'Alzheimer, une baisse d'activité dans la région hippocampique et une augmentation dans le cortex préfrontal sont mises en évidence lors de tâches de mémoire. En début de maladie d'Alzheimer, les patients semblent donc employer des stratégies compensatoires complexes qui sollicitent aussi le cortex préfrontal pour contourner l'amnésie. Cela est corroboré par une étude récente de la Canadienne Florence Rémy : elle montre que ces activations du cortex préfrontal sont corrélées avec le maintien des performances chez ces patients [6].

L'hippocampe ne serait donc pas le talon d'Achille de la mémoire ?

F. E. Ce serait plutôt, peut-être, son ultime rempart. Ainsi, une étude américaine très récente révèle un phénomène intrigant sur le rôle de l'hippocampe [7]. Trois groupes de sujets – sains âgés, MCI et Alzheimer – ont

réalisé la même tâche d'encodage d'images lors d'un examen par IRMf. Résultat : l'activité de la région hippocampique est plus élevée chez les patients MCI comparativement aux sujets âgés sains et à ceux qui ont développé la maladie. Cette activité est corrélée avec les bonnes performances mnésiques de ces patients. Il semble donc qu'au stade MCI, la région hippocampique, bien que déjà atrophiée, connaisse une période de plus forte activité permettant au patient de maintenir ses capacités. La même étude indique que, plus cette activation est forte, plus les patients vont décliner rapidement sur le plan cognitif. Cette suractivation de l'hippocampe serait donc un bon indice du déclin ultérieur.

Même si de nombreux mécanismes restent à élucider, tous ces travaux apportent un nouvel éclairage sur la dynamique de la maladie : le cerveau semble réagir par une suractivation de la région hippocampique au début, qui serait suivie par un déclin et un relais pris par diverses régions néocorticales.

Dans le cas de la mémoire « normale », est-on parvenu à un consensus sur le rôle de l'hippocampe ?

F. E. Sur ce sujet, il y a schématiquement deux écoles. Certains, dont l'Américain Larry Squire, considèrent que l'hippocampe sert à consolider les souvenirs pendant quelques années seulement. Ensuite, les souvenirs seraient durablement « installés » dans le néocortex. C'est ce qu'on appelle la théorie standard de la consolidation. Elle s'appuie notamment sur le fait que les patients amnésiques, bien qu'atteints de lésions temporales internes, sont capables d'évoquer des faits ayant trait à leur passé lointain. Leur évocation serait donc indépendante de l'activité de l'hippocampe. Pour d'autres, dont nous faisons partie, cela est vrai uniquement pour les connaissances sémantiques, celles que l'on peut évoquer

hors contexte, mais non pour la mémoire épisodique au sens strict. Selon nous, lorsqu'on récupère un souvenir précis avec l'impression de revivre l'événement, l'activité de l'hippocampe est indispensable, quelle que soit l'ancienneté du souvenir. Nous venons de conduire une étude de la mémoire autobiographique qui va dans ce sens, auprès de sujets sains âgés de plus de 60 ans. Nous avons interrogé leurs proches pour identifier des épisodes marquants de leur vie : voyage, mariage, naissance. Puis nous leur avons fait revivre leurs souvenirs en leur proposant des indices : l'IRMf montre bel et bien une activation de l'hippocampe, même pour de lointains souvenirs d'enfance !

Comment aller plus loin ?

F. E. Chaque expérience ajoute un élément de plus à notre compréhension de la dynamique cérébrale. Cependant, un pas supplémentaire devrait être franchi grâce à une nouvelle technique d'imagerie, l'IRM du tenseur de diffusion, fondée sur la détection des mouvements microscopiques des molécules d'eau au sein des tissus. Cette technique anatomique donne la possibilité de repérer, au sein de la substance blanche, des micro-lésions qui peuvent interrompre les faisceaux reliant les aires cérébrales. Elle permettra donc d'étudier la connectivité entre les zones du cerveau, de repérer les déconnexions cérébrales dans diverses pathologies, et peut-être de dépister ces maladies à un stade plus précoce. Couplée à l'IRMf, elle pourrait révéler le développement de nouvelles connexions entre les aires cérébrales dans le cadre d'un processus de compensation. Ce seront autant d'indications précieuses pour pénétrer plus avant dans l'organisation en réseau de la mémoire.

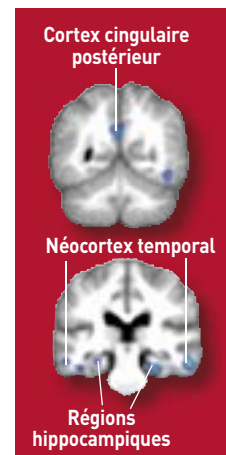
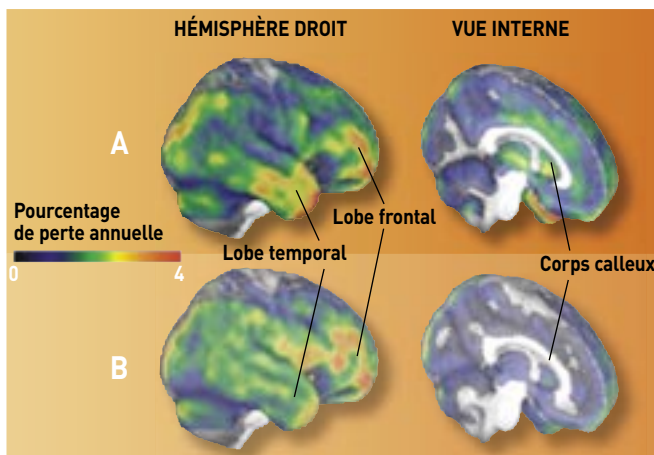
Propos recueillis par Marie-Laure Théodule

- [1] A. Delacourte *et al.*, *Neurology*, 52, 1158, 1999.
- [2] G. Chételat *et al.*, *NeuroImage*, 27, 934, 2005.
- [3] B. Desgranges *et al.*, *Brain*, 121, 611, 1998.
- [4] B. Desgranges, *Brain*, 125, 1116, 2002.
- [5] G. Chételat *et al.*, *Brain*, 126, 1955, 2003.
- [6] F. Remy *et al.*, *NeuroImage*, 25, 253, 2005.
- [7] B. C. Dickerson *et al.*, *Neurology*, 65, 404, 2005.

Progression de la maladie d'Alzheimer

Vues en trois dimensions.

En dix-huit mois, l'atrophie cérébrale augmente plus vite chez les patients MCI développant la maladie d'Alzheimer (A), au niveau du lobe temporal et du cortex cingulaire (situé au-dessus du corps calleux), que chez ceux restés au stade MCI (B). Mais l'atrophie est aussi importante au niveau du lobe frontal chez les deux types de patients.



Coupes coronales du cerveau. Ces coupes verticales indiquent en bleu, par comparaison avec les patients restés MCI, les zones les plus atrophiées chez les patients ayant développé la maladie au bout de dix-huit mois : le cortex cingulaire postérieur, les régions hippocampiques et le néocortex temporal.

SOURCE : CHÉTELAT ET AL., NEUROIMAGE, 27, 934, 2005