50376
1988
223

N° d'ordre : 770

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
SECTION DE SCIENCES
LILLE

50376
1988
223

présentée

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

pour obtenir le grade de

Docteur d'Etat en Sciences naturelles

par

Gérard SCHMALTZ

PROTEINES ET MEMOIRE : DEFICITS MNESIQUES INDUITS PAR L'ADMINISTRATION D'UN INHIBITEUR DE LA SYNTHESE PROTEIQUE

Soutenue le 9 décembre 1988 devant la Commission d'examen :

J. KREMBEL.....	Président
V. BLOCH.....	Rapporteur
J.C. ROY.....	Rapporteur
B. WILL.....	Rapporteur
B. SOUMIREU-MOURAT.....	Examinateur

- 1988 -

A mes parents,

A Nicole, Nathalie, Xavier et Nicolas

AVANT - PROPOS

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur Vincent Bloch qui m'a accueilli chaleureusement dans son laboratoire. Il a inspiré et guidé ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

Je remercie d'avoir bien voulu examiner et juger cette thèse tous les membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean Claude Roy qui a poussé l'amitié jusqu'à m'inciter à présenter ce travail.

Monsieur le Professeur Jean Krembel qui m'a réservé un accueil très amical dans son laboratoire de Biochimie.

Monsieur le Professeur Bruno Will pour les conseils qu'il m'a donnés.

Monsieur le Professeur Bernard Soumireu-Mourat qui a eu la gentillesse de venir à Lille pour discuter d'un sujet qu'il connaît bien.

Je voudrais remercier pour leurs critiques et suggestions et pour l'amitié dont ils m'ont entouré tous les membres du laboratoire de Psychophysiologie de l'Université de Lille I.

Je remercie tout particulièrement Bernard Delerm qui a été associé à une partie de ces recherches et Monique Bécue pour ces excellentes illustrations. Le dynamisme, la sympathie, la jeunesse de Janick, Jacques, Henrique, Martine et Claude m'ont permis de dominer la phase finale de ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I. **GENERALITES** 1

II. **MACROMOLECULES ET MEMOIRE : HYPOTHESES** 2

III. **PRINCIPALES DEMARCHES** 3

A. Expériences de transfert

B. Corrélats neurochimiques de l'apprentissage et de la mémoire 5

1. Modifications des ARN 6

2. Modifications des protéines 7

C. Interventions biochimiques sur le système nerveux 9

1. Stimulation de la synthèse des ARN et des protéines 10

2. Inhibition de la synthèse des ARN et des protéines 10

IV. **CADRE DANS LEQUEL S'INSCRIT CE TRAVAIL** 12

A. Considérations théoriques

1. Les deux étapes de la mémorisation

a. La mémoire à court terme

b. La mémoire à long terme

2. Relations entre les deux phases mnésiques

B. Difficultés d'analyse 14

1. Niveau biochimique

2. Niveau comportemental

a. Effets des ISP sur l'état général

b. Effets des ISP sur l'activité locomotrice

c. Effets aversifs des ISP

C. Buts du travail 17

TRAVAIL EXPERIMENTAL

CHAPITRE I
METHODOLOGIE GENERALE

I. **LES ANIMAUX D'EXPERIENCE** 20

A. Choix de l'espèce

B. Origine

C. Conditions d'élevage au laboratoire

II. **LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE**

A. Substance chimique utilisée

B. Préparation de la solution mère

C. Injections 21

III. SITUATIONS D'APPRENTISSAGE UTILISEES

A. Conditionnements opérants

1. Conditionnement d'évitement actif à essais multiples

a. Appareillage

b. Protocole général

2. Conditionnement d'évitement passif en un seul essai 23

a. Appareillage

b. Protocole général 24

3. Suppression conditionnée

a. Dispositif expérimental

b. Protocole général

B. Conditionnement classique

IV. EPREUVES DE CONTROLE

A. Mesure de l'activité locomotrice générale 25

B. Mesure de la réactivité comportementale à la stimulation électrique

V. TRAITEMENT STATISTIQUE DES RESULTATS

CHAPITRE II
MESURE DE L'INHIBITION DE LA SYNTHESE DES PROTEINES PAR LA CYCLOHEXIMIDE

I. **METHODE 1** 27

A. Animaux

B. Protocole

1. Mesure de la radioactivit^ des protéines 28

2. Détermination de la concentration en protéines

C. Résultats

II. **METHODE 2** 29

A. Animaux

B. Protocole

1. Détermination de la radioactivité totale

2. Détermination de la radioactivité des protéines

C. Résultats 31

III. DISCUSSION 32

CHAPITRE III
CONSEQUENCES D'UNE INHIBITION DE LA SYNTHESE DES PROTEINES SUR LA RETENTION A COURT TERME ET A LONG TERME D'UN CONDITIONNEMENT D'EVITEMENT ACTIF

I. METHODE 35

A. Animaux

B. Appareillage

C. Traitement pharmacologique

D. Protocole expérimental

1. Familiarisation

2. Acquisition 36

3. Rétention 37

II. RESULTATS

A. Injection de cycloheximide en pré-essai

1. Effets de la CXM sur l'acquisition 38

2. Effets de la CXM sur la rétention

a. Critère d'acquisition peu exigeant

**Intervalle de rétention de 2 h*

**Intervalle de rétention de 24 h* 39

**Intervalle de rétention de 6 jours*

b. Critère d'acquisition exigeant

**Intervalle de rétention de 2 h*

**Intervalle de rétention de 24 h* 41

**Intervalle de rétention de 6 jours* 42

3. Evolution temporelle des performances

a. Courbes d'acquisition et de rétention

b. Performances et intervalles de rétention 43

B. Injection de cycloheximide en post-essai 44

1. Injection aussitôt après l'acquisition

2. Injection 24 h après l'acquisition

C. Expériences de contrôle

1. Injection de CXM associée à la situation de labyrinthe 46

2. Injection de CXM avant l'acquisition

3. Injection de CXM proche de l'acquisition 47

CHAPITRE III (suite)

III. DISCUSSION 48

A. Rappel des résultats

B. Nature des effets comportementaux induits

1. Altération de l'état général

2. Effets motivationnels 49

a. Effets de la CXM sur le seuil nociceptif

b. Effets aversifs de la CXM

C. Essai d'interprétation 53

1. Acquisition

2. Rétention à court terme 54

3. Rétention à long terme 55

4. Amélioration de la performance à très long terme

5. Eléments de réflexion sur la signification du déficit mnésique et sur la spécificité d'action de la CXM 56

CHAPITRE IV
DISSOCIATION DES EFFETS NON SPECIFIQUES ET DES EFFETS AMNESIANTS DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE. INFLUENCE DES CONDITIONS D'APPRENTISSAGE SUR L'AMNESIE INDUITE.

EXPERIENCE 1 : IMPORTANCE DU DELAI DE PUNITION 58

I. METHODE

A. Acquisition 59

B. Rétention

II. RESULTATS ET COMMENTAIRES

A. Effets de la cycloheximide sur l'acquisition

B. Effets de la cycloheximide sur la rétention 60

1. L'épreuve de rétention a lieu 1 jour après l'acquisition

a. Punition immédiate 61

b. Punition différée de 10 s

c. Punition différée de 60 s

2. L'épreuve de rétention a lieu deux semaines après l'acquisition

a. Punition immédiate

b. Punition différée de 10 s

c. Punition différée de 60 s

3. Facteurs modulant la rétention

a. Intervalle de rétention

b. Délai de punition 63

III. RECAPITULATION

EXPERIENCE 2 : IMPORTANCE DE L'INTENSITE DU STIMULUS PUNITIF

I. METHODE 64

II. RESULTATS ET COMMENTAIRES 66

A. Cycloheximide et acquisition

B. Cycloheximide et rétention

1. Injection pré-essai 68

2. Injection post-essai

CHAPITRE IV (suite)

III. RECAPITULATION 68

DISCUSSION 69

A. Effets aversifs et effets amnésiants de la cycloheximide
B. Impact du traitement expérimental sur l'acquisition 70
C. Importance des conditions d'apprentissage sur la rétention
1. Expérience 1
2. Expérience 2 72
3. Synthèse
D. Conclusion 73

CHAPITRE V
PERMANENCE DU DEFICIT MNESIQUE ET RECHERCHE D'UNE RELATION ENTRE LE NIVEAU D'INHIBITION METABOLIQUE ET L'IMPORTANCE DE L'AMNESIE CONSECUTIVE.

RETENTION A LONG TERME D'UNE PUNITION 75

I. METHODE
A. Animaux
B. Protocole
1. Privation préalable de boisson
2. Séances d'acquisition
3. Séance de punition 76
4. Séance de rétention

II. RESULTATS 78
A. Apprentissage appétitif
B. Séance de punition
C. Epreuve de rétention 79
1. Intervalle de rétention d'un jour
2. Intervalle de rétention d'une semaine
3. Intervalle de rétention de deux semaines 80
D. Influence de l'intervalle de rétention

III. INTERPRETATION 82

MESURE DES EFFETS MOTIVATIONNELS DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE 84

I. METHODE

II. RESULTATS ET CONCLUSIONS

CHAPITRE V (suite)

INFLUENCE DE LA DOSE DE CYCLOHEXIMIDE SUR LA RETENTION D'UNE PUNITION 85

I. METHODE

II. RESULTATS

A. Apprentissage appétitif

B. Séance de punition

C. Epreuve de rétention 86

III. INTERPRETATION

87

DISCUSSION

CHAPITRE VI
INHIBITION DE LA SYNTHESE DES PROTEINES ET CONDITIONNEMENT CLASSIQUE : LE PHENOMENE DE RESIGNATION APPRISE.

I. METHODE 91

A. Animaux

B. Appareillage

C. Protocole expérimental

1. Injection

2. Séance de prétraitement

3. Apprentissage d'évitement actif

II. RESULTATS 93

A. Prétraitement

B. Apprentissage d'évitement actif

1. Délai prétraitement-apprentissage : 1 jour

a. Injection de cycloheximide avant le prétraitement 94

b. Injection de cycloheximide immédiatement après le prétraitement

2. Délai prétraitement-apprentissage : 3 semaines 95

3. Influence du délai prétraitement-apprentissage

4. Expérience complémentaire

III. DISCUSSION 97

1. Effets des chocs inéluctables sur la performance ultérieure des animaux témoins

2. Effets aversifs de la cycloheximide un jour après le prétraitement

a. Traitement pharmacologique seul

b. Traitement pharmacologique associé aux chocs inéluctables 98

3. Effets amnésiants de la cycloheximide 3 semaines après le prétraitement 99

4. Conclusions 100

CHAPITRE VII
INHIBITION DE LA SYNTHESE PROTEIQUE ET RESTITUTION. MISE EN EVIDENCE D'UN PHENOMENE DE DISSOCIATION D'ETAT.

RESTITUTION DE L'INFORMATION PENDANT L'INHIBITION DE LA SYNTHESE PROTEIQUE 101

I. METHODE

II. RESULTATS 102

III. CONCLUSIONS

SUPPRESSION CONDITIONNEE ET EFFET DE DISSOCIATION POSSIBLE DU AU TRAITEMENT

I. METHODE 103

II. RESULTATS
A. Apprentissage et punition
B. Rétention

III. DISCUSSION 105

RESIGNATION APPRISE ET PHENOMENE DE DISSOCIATION D'ETAT

I. METHODE 106

II. RESULTATS
A. Performances globales
1. Groupes 0-CI
2. Groupes 10-CI
B. Evolution de la performance d'acquisition

III. DISCUSSION 107

DISCUSSION GENERALE

I. **RAPPEL DES RESULTATS EXPERIMENTAUX OBTENUS** 111

A. Inhibition de la synthèse des protéines et mémorisation d'un conditionnement d'évitement actif

B. Effets non spécifiques et effets amnésiants de la cycloheximide. Importance des conditions d'apprentissage 112

C. Permanence de l'amnésie. Recherche d'un effet dose-réponse 114

D. Inhibition de la synthèse protéique et conditionnement classique : le phénomène de résignation apprise 115

E. Inhibition de la synthèse des protéines et restitution. Recherche d'un phénomène de dissociation d'état 116

1. Evitement actif

2. Suppression conditionnée

II. **SIGNIFICATION DES DEFICITS DE PERFORMANCE OBSERVES** 118

A. Les déficits de performance sont-ils dus à la maladie ?

B. Les déficits de performance sont-ils dus à une altération de l'activité locomotrice ?

C. Les déficits de performance sont-ils dus à un phénomène d'aversion conditionnée ? 120

D. Conclusion 123

III. **LES PERTURBATIONS MNESIQUES INDUITES : CONDITIONS D'APPARITION ET CARACTERISTIQUES** 123

A. Conditions d'apparition

1. Facteurs liés au traitement

2. Facteurs liés à l'apprentissage 126

B. Caractéristiques des perturbations mnésiques 127

1. Décours temporel

a. Répercussion du traitement sur la mémoire à court terme 128

b. Répercussion du traitement sur la mémoire à long terme 130

- Intervalle de rétention d'un jour

- Intervalles de rétention supérieurs à un jour 131

c. Relations entre la mémoire à court terme et la mémoire à long terme 133

DISCUSSION (suite)

2. Permanence de l'amnésie 134
a. Réapparition spontanée de la mémoire
b. Atténuation des amnésies induites 136
- *Traitements atténuateurs*
- *Le phénomène de dissociation d'état* 138
C. Conclusion 140

IV. INTERPRETATION DES EFFETS AMNESIANTS DES INHIBITEURS DE LA SYNTHESE PROTEIQUE : HYPOTHESES ALTERNATIVES 141
A. L'hypothèse d'une altération de l'activité bioélectrique du cerveau
B. L'hypothèse d'un déficit hormonal périphérique 143
C. L'hypothèse catécholaminergique 144
D. L'hypothèse d'une médiation hypnique 148
E. L'hypothèse d'un déficit de restitution 152
F. Conclusion

V. IMPLICATION DES PROTEINES DANS LE STOCKAGE MNESIQUE ET DANS LA PLASTICITE NERVEUSE : FAITS ET HYPOTHESES 153
A. Synthèse protéique et stockage mnésique
1. Implication des protéines dans le stockage de l'information chez les Invertébrés
2. Implication des protéines dans le stockage de l'information chez les Vertébrés 155
B. Synthèse protéique et plasticité nerveuse
1. Le phénomène de tolérance aux drogues
2. Le phénomène d'embrasement 159
3. La potentialisation à long terme 160
C. Conclusion 162

VI. PROPOSITION D'UN MODELE MOLECULAIRE DE LA FIXATION DE LA TRACE 163
1. Le modèle
2. Interprétation des effets des ISP 168
3. Limites du modèle 169

VII. CONCLUSIONS 170

RESUME 173

BIBLIOGRAPHIE 175

INTRODUCTION

I. GENERALITES

De nombreuses démarches ont été suivies afin d'élucider les bases biologiques de l'apprentissage et de la mémoire[1]. L'une des plus anciennes fut l'étude des effets de lésions de l'encéphale sur l'acquisition et (ou) la rétention d'une tâche (LASHLEY,1929). L'apport sans doute le plus important de ce type d'études est qu'il met déjà en relief les aspects dynamiques du système nerveux. L'apprentissage et la mémoire dépendraient non pas de la mise en jeu de connexions "rigides", mais plutôt de la mise en oeuvre de réseaux de neurones dont la caractéristique commune est une grande souplesse fonctionnelle vis-à-vis des stimulus de l'environnement (HEBB,1949). Cette conception se retrouve chez un auteur comme JOHN (1967) qui, à partir d'études sur les potentiels évoqués, suppose que la valeur informationnelle d'un événement est portée par la réactivité moyenne d'un ensemble de neurones. A un niveau plus élémentaire, des enregistrements multiunitaires ou unitaires permettent de suivre le cheminement anatomique de "flux d'informations" concomitants des processus d'acquisition (THOMPSON et al., 1972). Grâce à l'utilisation d'Invertébrés et de préparations in vitro , on peut atteindre le niveau synaptique et progresser dans l'analyse des mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent les processus d'apprentissage (KANDEL et SPENCER, 1968).

Parmi ces démarches, certaines se situent dans le cadre de la psychophysiologie, c'est-à-dire qu'elles visent à étudier les interrelations existant entre les comportements et les mécanismes neurophysiologiques qui les sous-tendent. Notre travail s'inscrit dans ce contexte général. Il participe à un courant de recherches qui à partir des années 1960, a eu pour but de préciser le rôle des macromolécules dans la fonction mnésique. Nous examinerons successivement les justifications théoriques de cette voie d'approche, ses différentes facettes et le cadre particulier dans lequel évolue ce travail.

[1]Pour un historique et des perspectives, voir B. WILL et al. (1985).

II. MACROMOLECULES ET MEMOIRE : HYPOTHESES

L'implication de phénomènes biochimiques dans les processus mnésiques découle de plusieurs considérations. Les manifestations électrophysiologiques du fonctionnement nerveux sont fugitives. Par ailleurs, la longévité de la mémoire se mesure parfois en années. Afin d'expliquer cette persistance, il semble légitime d'invoquer des mécanismes d'ordre biochimique, plus durables que des trains de potentiels d'action. Une seconde considération a comme point de départ un rapprochement entre la "mémoire acquise" et la "mémoire génétique". Dans cette optique, il est supposé que les mêmes catégories de macromolécules -à savoir ADN,ARN et Protéines- interviennent dans le codage génétique et dans le codage des informations acquises. Cette hypothèse générale a servi de support à plusieurs théories "moléculaires" de la mémoire, proposées surtout depuis les années 1960 (DINGMAN et SPORN, 1964; HECHTER et HALKERSTON, 1964; EIGEN et DeMAEYER, 1965; MOORE et MAHLER, 1965; MEKLER, 1967; GRIFFITH et MAHLER, 1969).

La première théorie détaillée est celle de KATZ et HALSTED (1950, cité par GROSSMAN, 1967). En bref, les processus mnésiques seraient sous-tendus par des changements conformationnels permanents de nucléoprotéines membranaires. GAITO (1963) fit l'hypothèse d'un changement de la structure de l'ADN consécutive à un apprentissage et d'une auto-duplication des protéines. LANDAUER (1964) évoquait la synthèse de nouveaux ARN par les cellules gliales et leur transfert dans les neurones (voir aussi GALAMBOS, 1961). Dans une première théorie, HYDÉN (1965) suggèrait que l'apprentissage s'accompagne de la synthèse de nouveaux ARN qui ne seraient donc pas des copies conformes de l'ADN. Cette hypothèse était en contradiction avec le dogme de la colinéarité entre ADN et ARN.En effet, une telle supposition impliquait que la synthèse d'ARN puisse devenir "autonome". On comprend que la proposition de HYDÉN ait soulevé une controverse.

Beaucoup plus acceptable était la théorie de BRIGGS et KITO (1962) qui est fondée sur la notion d'"une induction enzymatique" (SMITH, 1962). Les auteurs rejettent la possibilité d'une modification de la structure primaire de l'ARN par des trains de potentiels d'action. Admettre cette éventualité supposerait que le neurone puisse fabriquer des protéines étrangères qui auraient certainement des conséquences fonctionnelles "désastreuses" sur son intégrité.

Selon BRIGGS et KITO (1962), la mémoire dépendrait de changements dans la concentration d'enzymes spécifiques intraneuronales liées au métabolisme des neuromédiateurs. Cette

hypothèse ne postule pas que les traces mnésiques sont stockées à l'intérieur d'un neurone. Elle admet simplement l'existence d'une relation entre la mémoire et la facilitation du fonctionnement synaptique dans des voies nerveuses spécifiques; cette facilitation est la conséquence d'un accroissement de la quantité de neuromédiateurs disponibles. La théorie de BRIGGS et KITO (1962) a deux avantages: (1) elle satisfait au principe d'économie; (2) elle est en accord avec des données bien établies de la biochimie concernant les interrelations existant entre ADN, ARN et protéines. Elle a d'ailleurs été reprise et développée sous des formes variées par différents auteurs (BARONDES, 1965; FLEXNER et al., 1967; BOOTH, 1967; HORN et al., 1973; GLASSMAN, 1974).

En résumé, nous rappellerons deux positions divergentes. Selon GAITO (1963) et HYDÉN (1965), le codage moléculaire de l'apprentissage et de la mémoire est conçu suivant le mode instructif: il correspond à la synthèse de nouvelles espèces moléculaires (ADN, ARN) qui sont considérées comme des "réceptacles" d'informations acquises. A l'opposé, dans la théorie sélective de BRIGGS et KITO (1962), le stockage de l'information dépend d'une amélioration durable du fonctionnement synaptique. Nous retrouvons l'ancienne notion de "frayage des voies", les neuromédiateurs jouant le rôle d'aiguillages pour la circulation des trains d'influx.

III. PRINCIPALES DEMARCHES.

La position théorique adoptée par l'expérimentateur définit évidemment le cadre général dans lequel se déroulera l'expérience : une hypothèse "moléculariste" forte conduira à des situations expérimentales assez extrêmes, comme nous allons l'envisager brièvement.

A. Expériences de transfert

La possibilité d'un "transfert de mémoire" par des extraits de cerveaux est passé du domaine des fantasmes à la vérification expérimentale en 1962, lorsque McCONNELL (cité par GAITO, 1976) relata une apparente amélioration des capacités d'apprentissage chez des planaires naïves qui, par cannibalisme, avaient ingurgité des broyats de planaires conditionnées. Comme ces animaux sont rarement utilisés au laboratoire, l'impact des premiers résultats fut faible au sein de la communauté scientifique. Par contre, l'intérêt grandit lorsque le même phénomène fut apparemment reproduit chez le rat après l'injection intracisternale à des rats accepteurs, d'extraits

d'ARN de rats donneurs ayant subi un conditionnement (BABICH et al., 1965; FJERDINGSTAD et al., 1965). D'autres équipes obtinrent des résultats positifs. Une revue critique, exhaustive de la littérature, se trouve dans les travaux de CHAPOUTHIER (UNGAR et CHAPOUTHIER, 1971; CHAPOUTHIER, 1973, 1974; 1978). L'auteur conclut de façon définitive que le soi-disant "transfert de mémoire" décrit par McCONNELL n'est qu'un artefact (CHAPOUTHIER, 1978, p.78).

Chez le rat, une étude a tenté d'éliminer une interprétation des résultats en termes d'excitation générale non spécifique des animaux recevant l'ARN étranger. L'ARN des rats conditionnés au son ne favorise que l'apprentissage par le son; le même résultat spécifique s'applique pour la lumière (JACOBSON et al., 1965). Il y a certainement eu transfert. Mais quelle en est la nature? Nous sommes en accord avec les propos de GAITO (1976, p.481): "...we expect that many chemicals will produce a behavioral effect when chemicals are removed from one animal and injected into another one". Seulement, il peut y avoir une grande marge entre "a behavioral effect" et un effet sur la mémoire. Une substance a même été isolée: la scotophobine, un polypeptide qui aurait le pouvoir d'engendrer la peur de l'obscurité (UNGAR et al., 1972). A la suite de l'article de UNGAR, l'expert qui a jugé son travail émet de vives réserves sur la méthodologie biochimique utilisée pour purifier, identifier et synthétiser la scotophobine, mais les données comportementales lui semblent si importantes qu'il donne tout de même son accord pour publication (STEWART, 1972). Deux études ont accru (ou confirmé) le scepticisme de nombreux expérimentateurs. LUTTGES et al., (1966) non seulement ne mettent pas en évidence de "transfert d'apprentissage" chez des souris et des rats, mais de plus,l'ARN radioactif des sujets conditionnés, injecté par la voie intrapéritonéale, ne se retrouve pas dans l'encéphale des receveurs. Même des injections intraventiculaires d'ARN ne produisent pas d'effet de "transfert". Par ailleurs, BYRNE et 22 autres chercheurs, publient dans la revue "Science", des résultats négatifs (BYRNE et al., 1966).

Ce type d'expériences repose sur l'hypothèse fondamentale d'après laquelle le codage de l'information acquise est intramoléculaire. Dans cette perspective, on est en droit de se demander quel rôle peuvent jouer les circuits nerveux. Très tôt, des chercheurs ont pris leur distance vis-à-vis des expériences de "transfert de mémoire"[1]. Les résultats, peu reproductibles, se

1"Yet the hope of being able to find "memory molecules" -and to extract, describe and modify them- is an irresistible lure to many investigators" (ROSENZWEIG et LEIMAN, 1968).

heurtent à de sérieuses objections tant sur le plan théorique que méthodologique (CARNEY, 1965).

Dans une étude récente, MORRIS et BEATON (1983) rapportent un effet bénéfique de petites protéines (poids moléculaire inférieur à 3500) extraites de cerveaux de rats entraînés, sur l'apprentissage de rats receveurs. La conclusion est prudente:" ...some form of transfer factor exists for this learning paradigm. However, this study cannot answer the question of the specificity versus the non-specificity of the transfer factor".

Comme tentative d'explication des facilitations de performance parfois observées, nous supposons que les extraits injectés pourraient agir par l'intermédiaire de neuropeptides actifs. Le rôle de ces molécules dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire (de WIED,1977)est actuellement très étudié (e.g. ALLIOT,1980; SOUMIREU-MOURAT et al.,1981; AJMONE MARSAN et MATTHIES, 1982).

B. Corrélats neurochimiques de l'apprentissage et de la mémoire

A partir de la théorie élaborée par BRIGGS et KITO (1962), de très nombreuses études, qui ont fait l'objet de plusieurs revues (CARDO, 1966; HYDEN, 1967; GLASSMAN, 1969; ROBERTS et FLEXNER, 1969; BATESON, 1970; BOOTH, 1970; ROSE, 1970; HORN, 1971; HORN et al., 1973; HYDEN, 1973a, 1973b; DUNN et al., 1974; UPHOUSE et al., 1974; ENTINGH et al., 1975; WALLACE, 1970; ROSE et al., 1976; DUNN, 1976; MATTHIES, 1979; RAINBOW, 1979; DUNN, 1980; DUNN, 1982), ont eu comme principal objet, la recherche de corrélats neurochimiques de l'acquisition et de la rétention de tâches variées. Nous en donnerons un certain nombre d'exemples représentatifs.

S'il semble peu probable que les traces mnésiques soient stockées sous forme de macromolécules, par contre de nombreux travaux font état de modifications des ARN et des protéines du cerveau qui sont corrélées avec les situations d'apprentissage. Des changements macromoléculaires se produisent chez les animaux qui apprennent effectivement une tâche et sont absents chez ceux qui sont simplement exposés aux aspects non spécifiques de la situation. Les processus de mémorisation s'accompagnent d'une synthèse accrue de macromolécules (ARN et protéines); cette activation métabolique pourrait participer à la modification durable des connexions synaptiques. Sur le plan méthodologique, on peut soit étudier le métabolisme d'une classe de macromolécules en suivant la cinétique d'incorporation d'un précurseur radioactif, soit déterminer la quantité d'ARN et (ou) de protéines cérébrales après l'apprentissage.

1. Modifications des ARN

Un ensemble d'expériences a pour but la détection de modifications quantitatives des ARN du cerveau en relation avec l'apprentissage. Dans cette perspective, GLASSMAN (1969) et son groupe ont décelé un accroissement de l'incorporation d'uridine marquée dans l'ARN de souris soumises à un conditionnement d'évitement actif, par rapport à un groupe contrôle apparié qui ne peut pas échapper au choc électrique. La différence observée a disparu 30 minutes après l'apprentissage. Une augmentation d'incorporation dans les polyribosomes est également observée après l'extinction de la même tâche (COLEMAN et al., 1971). Avec cette procédure, les animaux ne reçoivent pas de chocs de sorte que le résultat biochimique obtenu ne peut pas être imputé à des effets aversifs dus à la stimulation électrique. Un réapprentissage fait à nouveau apparaître une synthèse accrue d'ARN. Le conditionnement des souris suivant le mode classique (SC + SI, sans échappement possible), ne modifie pas la vitesse d'incorporation de l'uridine marquée dans le cerveau. Toutes ces données suggèrent fortement que les accroissements de radioactivité de l'ARN sont spécifiquement associés à l'apprentissage d'évitement actif. UPHOUSE et al., (1974) confirment ces résultats. De plus, ils découvrent qu'un accroissement du rapport polyribosomes/ribosomes n'est présent qu'au niveau de l'hippocampe. Une synthèse accrue d'ARN se manifeste également chez des rats effectuant une tâche nécessitant la maîtrise d'une discrimination spatiale; l'appareillage est un labyrinthe en Y, et l'agent renforçateur est positif (BOWMAN et STROBEL, 1969).

POHLE et MATTIES (1971) enregistrent chez le rat, un marquage important des cellules pyramidales de l'hippocampe et des cellules granulaires du gyrus dentatus, après apprentissage d'une discrimination lumineuse dans un labyrinthe en Y. Le groupe de BATESON (HORN et al., 1973) a étudié le phénomène d'empreinte (imprinting) chez le poussin. Un accroisssement significatif de l'incorporation de précurseurs radioactifs (^{3}H-Lysine et ^{3}H-Uracile) est observée dans la fraction acido-insoluble de la région antérieure du toit du cerveau chez les poussins "imprégnés". Les auteurs mettent donc en évidence une activation métabolique localisée; la région cérébrale activée joue certainement un rôle important dans la genèse de ce comportement original. On trouvera des résultats récents de l'équipe de HORN, dans WILL et al., (1985).

Bien que l'on ne soit pas sûr de la signification d'une augmentation d'incorporation de précurseurs de l'ARN (DUNN, 1976, 1982), on peut tout de même avancer que pendant l'apprentissage, il

se produit vraisemblablement une synthèse accrue d'ARN; il s'agirait d'un ARN de type messager (ZEMP et al., 1966).

HYDÉN et EGYHAZI (1962, 1963) ont cru mettre en évidence des changements qualitatifs de l'ARN pendant et après un apprentissage. Dans leurs premières expériences, les rats devaient acquérir des compétences de funambules pour atteindre la nourriture. Des modifications sont constatées dans le rapport des bases puriques et pyrimidiques de l'ARN nucléaire du noyau vestibulaire. HYDÉN vit dans ce résultat, la preuve que de nouveaux ARN se synthétisent au cours de l'apprentissage. Son interprétation fut renforcée après qu'il eut obtenu un résultat similaire à la suite d'un apprentissage de transfert de préférence manuelle où les rats devaient utiliser leur patte la moins habile pour se procurer de la nourriture; un hémisphère sert de contrôle, l'autre étant l'hémisphère "entraîné" (HYDÉN et EGYHAZI, 1964).

De nombreuses critiques ont été faites à HYDÉN. Les modifications biochimiques mesurées relèveraient plus d'une sollicitation accrue des voies motrices que d'une activité de mémorisation (KIMBLE, 1965, p. 178-236; BATESON, 1970; ROSE, 1970). Sa conclusion, qui a des implications théoriques très importantes, est discutable. De fait,les " nouveaux" ARN résulteraient d'un accroissement différentiel de la synthèse des trois catégories d'ARN, ou bien d'un artefact dû à un biais au niveau de l'échantillonnage des espèces d'ARN étudiés (GUROWITZ, 1969, cité par UPHOUSE, 1974). Quoi qu'il en soit, les expériences de HYDÉN, de même que celles des auteurs précités, montrent bien qu'un apprentissage s'accompagne d'une accélération significative de la synthèse d'ARN et d'un accroissement de sa quantité globale. Une spécificité régionale de ces modifications a également été observée (HORN et al.,1973; UPHOUSE et al., 1974).

2. Modifications des protéines

BATESON et al., (1969, 1972) notent un accroissement de l'incorporation de lysine pendant une séance d'empreinte chez le poussin. HYDÉN et al., ont rapporté des changements quantitatifs et qualitatifs des protéines associés à l'apprentissage de transfert de préférence manuelle (HYDÉN et LANGE, 1972a, 1972b). HYDÉN a aussi examiné la réactivité de la protéine S-100[1] au cours de l'apprentissage du transfert d'habileté manuelle. Les neurones pyramidaux de la région CA3 de l'hippocampe des rats entraînés contiennent 10% de protéines S-100 de plus que les neurones

[1]Cette protéine est spécifique du système nerveux (neurones et surtout cellules gliales).

équivalents analysés chez les animaux témoins qui effectuent la même tâche avec leur patte préférée (HYDEN et LANGE, 1970). ZOMZELY-NEURATH et al., (1976) trouvent que le taux de la protéine 14-3-2 (spécifique des neurones) est doublé 18 heures après l'apprentissage appétitif d'un labyrinthe en T, par rapport à une condition de contrôle.

Le groupe de MATTHIES a effectué une série d'expériences chez le rat en utilisant toujours la même épreuve d'apprentissage: une discrimination lumineuse dans un labyrinthe en Y. L'étude porte notamment sur l'incorporation de précurseurs dans les protéines du cerveau et plus spécifiquement dans les glycoprotéines de l'hippocampe. POHLE et MATTHIES (1974) font une étude autoradiographique de l'incorporation de ^{3}H-Leucine injectée immédiatement après l'apprentissage. La radioactivité la plus élevée s'observe dans l'hippocampe et les cortex cingulaire et visuel. Deux pics d'incorporation se manifestent respectivement 1 heure et 8 heures après l'apprentissage (POHLE et al., 1974). L'administration d'uridine monophosphate - un nucléotide indispensable à la synthèse d'ARN - facilite l'acquisition, et augmente l'incorporation de ^{14}C-Leucine dans les protéines (détermination biochimique) du cortex visuel, de l'hippocampe et du reste du cerveau, mais pas dans le cortex frontal (POHLE et al., 1974). Une étude autoradiographique confirme ces résultats dans l'hippocampe et le gyrus dentatus (POHLE et MATTHIES, 1976).

SHASHOUA utilise comme animal d'expérience le poisson rouge (1968). Il a isolé trois protéines (dénommées α, β, τ) dont la radioactivité est significativement accrue après l'apprentissage[2] (SHASHOUA, 1976a,b). Cette réponse neurochimique ne s'observe pas chez les poissons témoins ou chez ceux qui n'améliorent pas leur performance au cours de la séance d'acquisition. Le même résultat négatif se retrouve chez les vieux poissons (plus de 2 ans) qui acquièrent le conditionnement mais ne le retiennent pas! Des antisera des protéines β et (β + τ), administrés dans le 4ème ventricule 8 heures et 20 heures après une séance d'apprentissage (durée: 5 h) perturbent significativement la rétention examinée 3 jours après l'acquisition. L'antisérum (β + τ) n'affecte ni l'acquisition, ni la rétention lorsqu'il est injecté 0.5 heure ou 24 heures avant l'acquisition, ou bien 48 ou 72 heures après l'acquisition (SHASHOUA, 1977; SHASHOUA et MOORE, 1978). Par rapport à la majorité des traitements amnésiants, ces paramètres temporels d'efficacité sont inhabituels.

---

[2]L'animal doit apprendre à nager en position normale malgré un ballonnet fixé contre le ventre qui lui fait subir une rotation de 180° autour de son axe longitudinal (SHASHOUA, 1968).

L'acquisition d'un conditionnement d'évitement passif chez le rat, (GLUSHCHENKO et al., 1977) entraîne un accroissement du marquage des protéines 14-3-2 et S-100 dans le champ CA3 de l'hippocampe, par rapport au marquage observé dans un groupe témoin non stimulé ou un groupe stimulé sans possibilité d'échappement (contrôle actif). L'apprentissage est donc bien corrélé avec l'activation de la synthèse de protéines spécifiques du système nerveux qui ont un taux de renouvellement rapide. Ajoutons que 2 jours après l'apprentissage, la synthèse de la protéine 14-3-2 n'est plus stimulée.

ROUTTENBERG et al., (1974) mettent en évidence des changements dans le marquage des glycoprotéines par le ^{3}H-Fucose, après l'acquisition d'un conditionnement d'évitement actif chez le rat. Des différences dans la phosphorylation de protéines synaptosomales ont aussi été rapportées chez la souris : l'apprentissage d'un conditionnement d'évitement augmente l'incorporation de ^{32}P dans les phosphoprotéines par rapport à des conditions témoins (GISPEN et al., 1977).

En conclusion, il est clair que le métabolisme des ARN et des protéines du cerveau est activé dans des situations où un apprentissage se produit. Globalement, il existe une certaine spécificité anatomique et biochimique (DUNN, 1980, p. 359); elle n'est cependant pas suffisante pour que l'on puisse en inférer que l'un ou l'autre des changements métaboliques observés est directement lié au stockage de la trace. Il s'agirait plutôt de la traduction d'une activation cellulaire nécessaire à l'établissement de l'apprentissage. Mais, comme le fait judicieusement remarquer DUNN (1980), de telles réponses métaboliques, qualifiées de "non-spécifiques" représentent tout de même une étape indispensable à l'expression de changements localisés plus spécifiques.

C. Interventions biochimiques sur le système nerveux

Nous venons d'examiner des données qui montrent que les processus d'acquisition sont associés à une synthèse accrue d'ARN et de protéines du système nerveux central. Une approche complémentaire à la recherche de corrélats (KOMETIANI et al., 1982) est l'étude des répercussions d'une modification expérimentale du fonctionnement du système nerveux sur les processus mnésiques. C'est cette démarche plus "causale" que nous allons maintenant aborder. Logiquement, une intervention expérimentale ayant comme cible le métabolisme des ARN et des protéines cérébraux, devrait avoir des conséquences sur l'apprentissage et la mémoire.

1. Stimulation de la synthèse des ARN et des protéines

Une augmentation expérimentale de la synthèse des ARN ou des protéines devrait faciliter la fixation mnésique. Cette approche n'a pas donné lieu à un grand nombre de travaux.

Les données obtenues à partir d'activateurs métaboliques comme le tricyanoaminopropène (ESSMAN, 1966), le ribaminol (SIMON et al., 1968), ou le magnésium pémoline ne semblent pas concluantes (McGAUGH, 1973). Le magnésium pémoline aurait une action facilitatrice sur l'acquisition et la rétention d'une réponse conditionnée d'évitement chez le rat (PLOTNIKOFF, 1966). Mais ces résultats peuvent s'expliquer en termes d'hyperactivité locomotrice générale (SOUMIREU-MOURAT et CARDO, 1968).

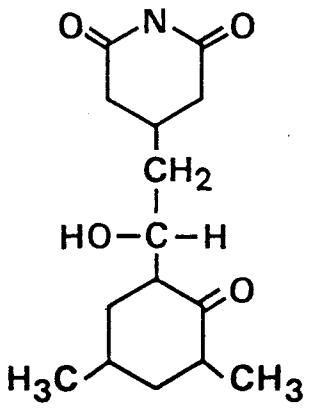
L'application intraventriculaire, intrapéritonéale, ou la prise orale d'uridine monophosphate ou de son précurseur l'acide orotique, augmente la synthèse d'ARN dans le cerveau de rats en situation d'apprentissage et améliore nettement la rétention (OTT et MATTHIES, 1973; POHLE et MATTHIES, 1976).Un apport exogène de fucose (copule glucidique des glycoprotéines) a comme conséquence une facilitation de la mémoire à long terme. En même temps, on constate une augmentation faible mais significative de la quantité globale des protéines cérébrales (MATTHIES, 1982). Un dérivé hydrosoluble de l'acide orotique, le MGO (méthylglucamine orotate) , a un effet positif sur la mémoire chez le rat adulte et le vieux rat (RÜTHRICH et al., 1983). Dans des études effectuées en double insu, il a été montré que le MGO améliore significativement les capacités mnésiques d'enfants retardés (MATTHIES, 1982, p. 13).

Les tentatives les plus récentes visant à améliorer la mémoire par activation du métabolisme des ARN et (ou) des protéines semblent concluantes. De façon symétrique, une inhibition métabolique devrait interférer avec les processus mnésiques.

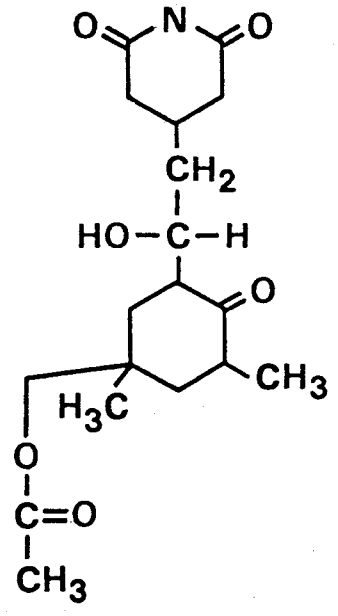
2. Inhibition de la synthèse des ARN et des protéines

Nous disposons d'un ensemble de substances chimiques, appartenant au groupe des antibiotiques, qui ont comme effet principal, une inhibition importante mais réversible, de la synthèse des ARN et (ou) des protéines, au niveau du système nerveux central. Nous les désignerons par les trois lettres ISP (Inhibiteur de la Synthèse Protéique).

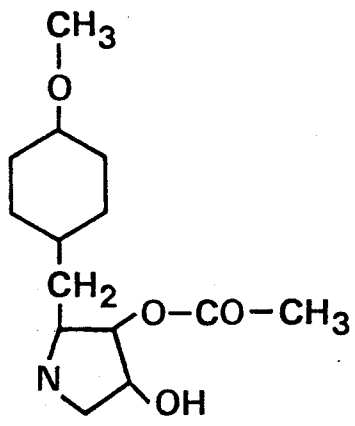
Les principaux ISP utilisés dans le but d'élucider le rôle des ARN et des protéines du cerveau dans les processus de mémorisation sont: la puromycine, l'actinomycine-D, l'acétoxycycloheximide et la



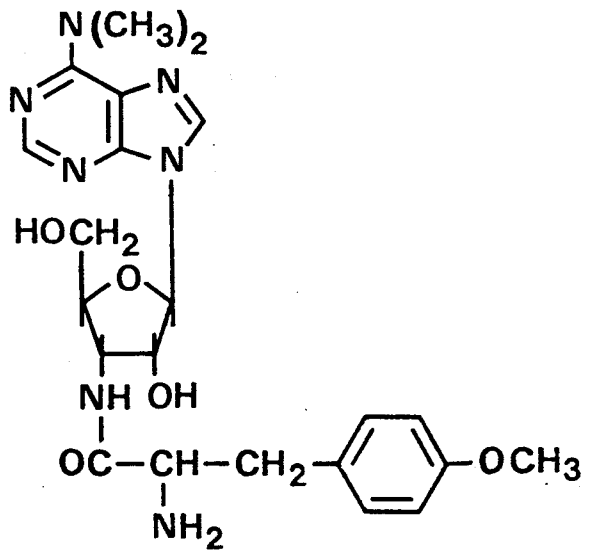
CYCLOHEXIMIDE



ACETOXYCYCLOHEXIMIDE



ANISOMYCINE



PUROMYCINE

Figure 1. Structure des principaux inhibiteurs de la synthèse protéique utilisés dans les expériences sur la mémoire.

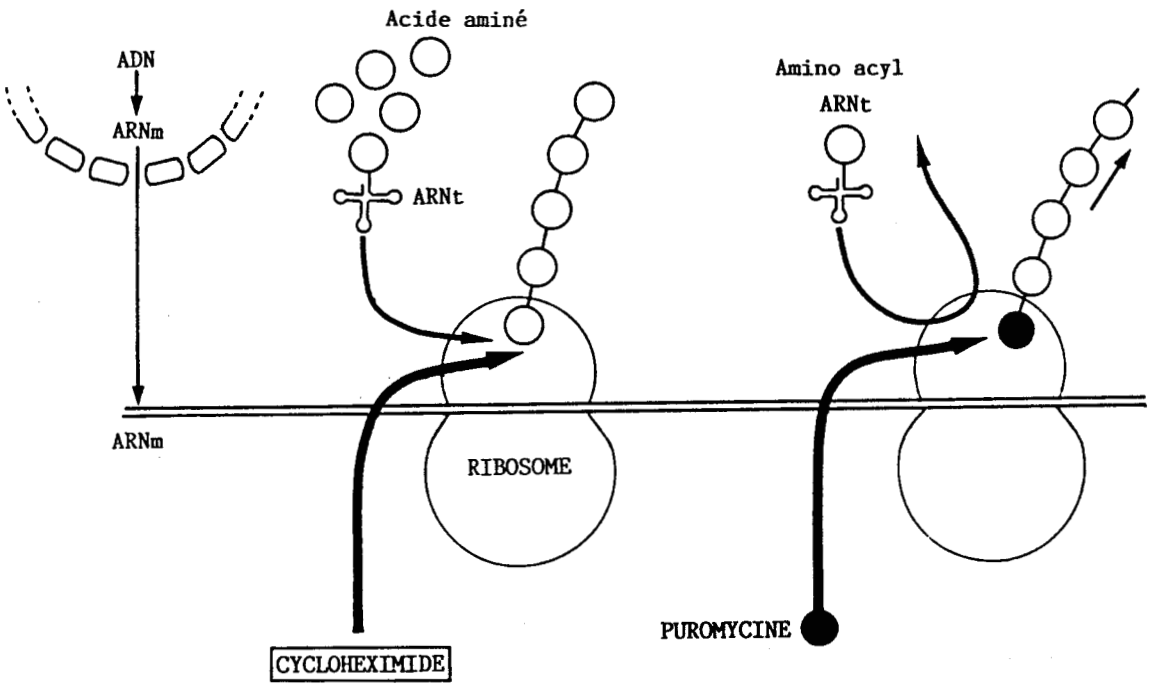


Figure 2. Inhibition de la synthèse des protéines. La cycloheximide empêche l'élongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe ARNm-ribosome. La puromycine s'incorpore dans la chaîne naissante et entraîne la libération prématurée d'un peptide inachevé (peptidyl-puromycine).

cycloheximide, l'anisomycine. Nous indiquerons dans chaque cas le mécanisme d'action neurochimique responsable de l'effet inhibiteur (ASSELINEAU et ZALTA, 1973).

* La puromycine (Figure 1) interrompt la synthèse protéique. C'est un analogue structural de l'amino-acyl terminal de l'ARN de transfert (ARNt). De ce fait, elle prend la place d'un acide aminé dans la chaîne peptidique qui se bloque, et un peptidyl-puromycine est libéré prématurément du ribosome. Ce peptide est aberrant parce qu'il contient une molécule de puromycine en position terminale (Figure 2).

* L'actinomycine-D, inhibe la synthèse des ARN en bloquant la transcription, c'est-à-dire l'étape ADN→ARNm. Cette action aura bien sûr des conséquences néfastes sur la synthèse des protéines.

* La cycloheximide (CXM) et son analogue structural l'acétoxycycloheximide (AXM) dérivent du glutarimide (Figure 1). Elles induisent une forte inhibition de la synthèse protéique. L'effet inhibiteur de la CXM est plus rapide et plus bref que celui de l'AXM. La CXM agit au niveau du ribosome en empêchant la lecture de l'ARN messager. L'ensemble ribosome-ARN messager se fige, avec comme conséquence un blocage momentané de l'élongation de la chaîne peptidique (Figure 2).

* L'anisomycine (ANI) est également un inhibiteur puissant de la synthèse protéique (Figure 1). Cet antibiotique inhibe une peptidyl-tranférase, enzyme nécessaire à la formation d'une liaison peptidique au niveau du ribosome.

Nous ferons trois remarques: (1) L'actinomycine-D bloque à la fois la synthèse d'ARN et de protéines. On ne s'étonnera pas que cet inhibiteur métabolique soit très toxique. (2) Une caractéristique de la puromycine est qu'elle entraîne la libération de peptides anormaux; ces molécules pourront avoir des effets pharmacologiques qui s'ajouteront à l'action inhibitrice stricto sensu. (3) La brièveté d'action de la CXM la fera préférer à l'AXM.

La première publication utilisant un ISP comme sonde pharmacologique pour préciser le rôle des protéines du système nerveux central dans la mémoire est parue en 1962 (FLEXNER et al.). FLEXNER et son équipe n'avaient pas trouvé d'effets amnésiants (p. 602): "The results of testing for the effects of puromycin, subcutaneously injected, on learning and memory were simple and clear-cut. Under all conditions which were used the mice exhibited normal learning and normal retention". L'année suivante,ces chercheurs mirent en évidence des effets amnésiants après une injection intracérébrale de puromycine (FLEXNER et al., 1963).

De nombreux résultats expérimentaux sont parus depuis; ils ont fait l'objet de plusieurs revues spécifiques dont la plus citée est

celle de BARRACO et STETTNER (1976). Les données obtenues dans ce domaine sont également mentionnées dans des revues plus générales comme celles de RAINBOW (1979) et DUNN (1980). Plutôt que de faire ici une nouvelle revue, nous préférons comparer nos résultats à ceux de la littérature tout au long de nos expériences. Nous nous intéresserons surtout aux travaux dans lesquels est utilisé un dérivé du glutarimide(CXM,AXM) ou l'ANI. Il reste maintenant à préciser le cadre général de ce travail, tant du point de vue théorique que méthodologique.

IV. CADRE DANS LEQUEL S'INSCRIT CE TRAVAIL

Après avoir explicité le modèle de mémoire qui sert de support théorique à notre travail, nous examinerons les problèmes méthodologiques inhérents à l'approche choisie, puis nous préciserons les buts de cette étude.

A. Considérations théoriques

1. Les deux étapes de la mémorisation

Actuellement, aucune conception de la mémoire ne fait l'unanimité. Des divergences persistent quant au nombre et à la nature des phases mnésiques (voir par exemple DELACOUR, 1984). En se fondant sur le facteur temps, la plupart des auteurs estiment que la mémoire comprend plus d'une phase. Suivant de nombreux psychophysiologistes et cliniciens, nous nous placerons dans le contexte théorique qui postule l'existence de deux phases mnésiques: une mémoire à court terme et une mémoire à long terme.

a. La mémoire à court terme

La durée de la mémoire à court terme est variable. Cela n'est pas surprenant dans la mesure où cette étape dépend de nombreux facteurs. Il nous semble vain de chercher à déterminer la durée de cette première phase. Néanmoins, on peut en indiquer les limites inférieure et supérieure. D'après les données de la psychologie expérimentale, la mémoire à court terme ne durerait que quelques secondes (PETERSON, 1966; WICKELGREN, 1973). Chez l'animal, elle pourrait persister plusieurs heures après la fin de l'apprentissage; cette limite temporelle pourrait représenter la durée de "la phase labile des processus mnésiques" (SOUMIREU-MOURAT, 1976).

La nature de la mémoire à court terme serait bioélectrique. Ce postulat permet d'expliquer la brièveté de cette première étape et

également le fait qu'elle soit perturbée par des agents (électrochoc, hypothermie) qui agissent plus ou moins brutalement sur l'électrogénèse cérébrale. L'information persisterait sous la forme d'une activité électrique auto-entretenue; des trains de potentiels d'action circuleraient dans des circuits réverbérants ou métacircuits (BARBIZET, 1965).

En résumé, la mémoire à court terme se caractérise par sa brièveté, sa nature bioélectrique, son instabilité et corrélativement, sa fragilité; ces propriétés excluent qu'elle représente toute la mémoire.

b. La mémoire à long terme

La durée de la mémoire à long terme peut s'exprimer en années. Les seuls phénomènes bioélectriques ne peuvent pas rendre compte de la permanence des souvenirs stockés. En effet, l'annulation complète de l'activité électrique cérébrale consécutive à une hypothermie, ne s'accompagne pas de la perte des souvenirs anciens (MROSOVSKY, 1967 ; cité par SOUMIREU-MOURAT, 1976).

Finalement, la mémoire à long terme ne peut être sous-tendue que par des modifications biochimiques et morphologiques. Nous avons déjà évoqué les principales hypothèses biochimiques concernant la conservation à long terme de la trace mnésique. Les hypothèses morphologiques (ROSENZWEIG, 1976; GREENOUGH, 1976, 1984) s'y rattachent car les changements structuraux -en particulier au niveau synaptiques- dépendent nécessairement de modifications intéressant les molécules situées dans la membrane des cellules nerveuses ou à l'intérieur des neurones. Les corrélats biochimiques de l'apprentissage et de la mémoire, confirment l'implication des macromolécules (ARN, Protéines) dans la conservation de la trace.

c. Relations entre les deux phases mnésiques

Parmi les auteurs qui ont accepté une double trace, un désaccord subsiste quant aux rapports existant entre ces deux composantes. Pour certains auteurs, les deux processus ont une évolution parallèle. Dans cette première perspective, deux possibilités sont envisageables: (1) l'indépendance est totale entre la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. Cette éventualité a été proposée chez l'animal (KESNER et CONNER, 1972) et chez l'homme (SHALLICE et WARRINGTON, 1970); (2) l'indépendance n'est que partielle; les événements neurophysiologiques prenant place pendant la mémoire à court terme conditionnent le développement de la mémoire à long terme (McGAUGH et DAWSON, 1971). Pour d'autres auteurs, la mémoire à court terme et la mémoire à long

terme sont des processus qui évoluent en série; la seconde trace dépend entièrement de la première (HEBB, 1949; ATKINSON et SHIFFRIN, 1971).

B. Difficultés d'analyse

Les problèmes méthodologiques et les problèmes d'interprétation se situent au niveau biochimique et comportemental. Pour la partie biochimique, leur acuité dépend beaucoup de l'approche choisie et également, du type de macromolécule étudiée.

1. Niveau biochimique

La technologie mise en oeuvre est très lourde quand l'étude porte sur les corrélats neurochimiques de l'apprentissage et de la mémoire. De plus, les problèmes d'interprétation des données recueillies sont nombreux et complexes, notamment lorsqu'il s'agit d'apprécier des modifications de l'ARN cérébral. Nous signalerons un écueil majeur. Les variations observées dans la radioactivité de l'ARN peuvent refléter aussi bien des altérations du métabolisme des précurseurs que de réels changements du métabolisme de cette classe de macromolécules (GLASSMAN, 1974; DUNN, 1976,1977). DUNN (1980) rappelle cependant deux points importants: (1) une modification de la radioactivité spécifique de l'ARN, qu'elle soit due ou non à un changement du pool des précurseurs, est en soi un résultat intéressant; (2) une accélération ou un ralentissement de la synthèse d'ARN se répercutera nécessairement sur le pool des précurseurs.

Le problème spécifique auquel nous avons eu à faire face concerne la mesure de l'inhibition de la synthèse protéique cérébrale, après administration de CXM. Grâce à la collaboration de J. KREMBEL et C. DISSOUS, des collègues biochimistes, nous avons appliqué un protocole original, mis au point par Claude DISSOUS.

2. Niveau comportemental

Dans l'hypothèse où un traitement pharmacologique agit sur la mémoire, il est souhaitable de séparer ses effets comportementaux spécifiques -i.e. mnésiques- de ses effets non spécifiques. Les ISP présentent une toxicité manifeste qui retentit sur l'état général des animaux et sur leur activité locomotrice. Dans ces conditions, il n'est pas surprenant que ces drogues aient aussi des effets aversifs.

a. Effets des ISP sur l'état général

Après l'injection d'un ISP, les animaux sont temporairement malades. Si tous les ISP utilisés ont des effets adverses, on doit remarquer que leur toxicité systémique dépend de leur nature. La substance la plus toxique est sans conteste l'actinomycine-D. Elle déclenche, en quelques heures, des processus toxiques irréversibles (BELESLIN et SAMARDZIC, 1975). Dans les expériences de BARONDES et JARVIK (1964), les animaux reçoivent l'inhibiteur (20 mg) 4 heures avant l'apprentissage, effectuent une rétention correcte 1 à 3 heures après l'acquisition et meurent 48 heures plus tard... Chez la souris, l'activité unitaire corticale disparaît définitivement 48 heures après une injection intracérébrale de 10 ou même 1 ng d'actinomycine-D (DEMINIERE et CARDO, 1971). Le même inhibiteur appliqué dans les hippocampes de rats Wistar (2 x 1 µg) entraîne des désordres comportementaux au bout de 24 heures et une véritable hippocampectomie une semaine plus tard (WETZEL et al., 1976). L'actinomycine-D est donc d'un intérêt limité pour évaluer le rôle des macromolécules (ARN, protéines) dans la mémoire (BRINK et al., 1966,; SQUIRE et BARONDES, 1970; DANIELS, 1971a; NAKAJIMA, 1969, 1972).

La puromycine fut d'abord utilisée par l'équipe de FLEXNER (FLEXNER et al., 1962). Bien que moins toxique que l'actinomycine-D, elle provoque d'importantes fluctuations du niveau de vigilance; l'animal peut être très excité ou au contraire léthargique. Cette substance réduit la prise de boisson et de nourriture solide avec comme conséquence une perte de poids significative. Le comportement redevient normal trois à quatre jours après l'injection de l'ISP (FLEXNER et al., 1967). Par suite du développement d'un état d'hyperréactivité émotionnelle, les souris injectées en pré-essai sont très difficiles à manipuler au cours de l'acquisition d'un conditionnement d'évitement (FLEXNER et FLEXNER, 1968).

L'AXM, de même que la puromycine, a des répercussions défavorables sur l'état général des animaux pendant quelques jours (FLEXNER et FLEXNER, 1966; FLEXNER et al., 1966). Les souris ne mangent plus et ne font plus de toilettage (grooming) pendant les deux ou trois jours qui suivent une injection intracérébrale de 60 µg d'AXM. Il est possible de maintenir le pouvoir amnésiant de cet ISP tout en réduisant ses effets toxiques (BARONDES et COHEN, 1967a). La CXM est encore d'une plus grande souplesse d'emploi que l'AXM du fait de sa brièveté d'action et de la possibilité d'injections par la voie sous-cutanée (COHEN et BARONDES, 1968a). Finalement, la substance la moins nocive, donc la plus maniable,

semble bien être l'ANI qui, chez la souris, ne provoque que rarement de la diarrhée (FLOOD et al., 1973).

Cette rapide revue des données de la littérature montre que les ISP perturbent, à des degrés divers, l'état général des animaux. Compte tenu de ce fait, il est impératif, en présence d'un déficit de performance consécutif à l'injection d'un ISP, de pouvoir faire la part de ce qui revient à la maladie et de ce qui relève des effets amnésiants du traitement.

b. Effets des ISP sur l'activité locomotrice

Les ISP altèrent l'activité locomotrice spontanée. La puromycine entraîne de la léthargie qui peut durer de quelques heures (FLEXNER et al., 1962) a environ deux jours (FLEXNER et FLEXNER, 1975). L'ANI, contrairement à la CXM, déprime l'activité générale 10 à 20 minutes après l'injection (SQUIRE et BARONDES, 1974). La CXM entraîne d'importantes variations de l'activité locomotrice générale (GELLER et JARVIK, 1970; SQUIRE et al., 1970; SEGAL et al., 1971; DAY et al., 1977; GUTWEIN et al., 1974). L'effet est précoce et son décours temporel n'est pas monotone chez la souris: à une brève période (30 mn) d'hyperactivité, débutant dans les 3 minutes qui suivent l'injection (150 mg/kg; voie sous-cutanée) fait suite une phase d'hypoactivité qui dure plusieurs heures, le niveau d'activité revenant à son niveau initial au bout de 24 heures (SQUIRE et al., 1970; GELLER et JARVIK, 1970). Une seule étude (GUTWEIN et al., 1974) rapporte une hyperactivité significative 24 heures après le traitement (CXM; 120 mg/kg en sous-cutanée). Ces données sont à prendre en considération surtout lorsqu'une épreuve (acquisition ou rétention) a lieu dans les heures qui suivent l'administration du traitement pharmacologique. L'interprétation des résultats devient particulièrement délicate quand on teste la mémorisation à court terme d'un conditionnement d'évitement passif car, aux variations d'activité locomotrice induites par la CXM, s'ajoute une instabilité "spontanée" de la trace, l'évolution de la rétention prenant parfois la forme d'une courbe en U (voir par exemple ROBUSTELLI et al., 1973). Le choix de cette épreuve d'apprentissage à essai unique ne semble pas convenir lorsque les intervalles de rétention étudiés ne dépassent pas quelques heures (DAVIS et al., 1976).

Chez le rat, l'étude la plus complète (DAY et al., 1977) met en évidence, après une injection intraventriculaire de 400 µg de CXM, une baisse significative de l'activité locomotrice entre 2 et 12 heures après l'injection. A une chute brutale de l'activité entre 1 et 2 heures fait suite un plateau jusqu'à 12 heures avec une récupération totale à 24 heures.

c. Effets aversifs des ISP

Lors d'une épreuve de rétention, un déficit de performance peut résulter d'un phénomène d'aversion conditionnée, la situation étant devenue aversive parce que le sujet l'a associée avec la maladie induite par l'ISP. Ce phénomène a été très étudié chez le rat, dans le domaine gustatif (GARCIA et al., 1955). Une aversion conditionnée au goût se développe même si une période de plusieurs heures sépare le goût (SC) de la maladie (SI) (GARCIA et al., 1966). La réponse conditionnée peut être très stable au cours du temps (KALAT, 1973). Néanmoins, elle reste modulable par divers facteurs comme par exemple le délai SC-SI (MARCANT, 1982). Lorsque le niveau initial de l'aversion est bas, un phénomène "d'incubation" s'observe à long terme (MARCANT et al., 1985). Par ailleurs, la réactivation du souvenir de l'aversion est influencée par des indices contextuels (MARCANT, 1982). En général, chez les rongeurs, une aversion conditionnée ne peut s'établir avec un long délai SC-SI que si le SC est de nature gustative.

Les ISP sont susceptibles d'entraîner une aversion conditionnée à l'eau (NAKAJIMA, 1974) ou à une nourriture solide (BOOTH et SIMSON, 1973; BOOTH et PILCHER, 1973). Dans ces conditions, les "amnésies" obtenues à partir d'un conditionnement avec agent renforçateur positif pourraient s'expliquer en termes d'aversion acquise. UNGERER ayant d'abord conclu que l'AXM bloquait la rétention d'une tâche appétitive (UNGERER, 1972,1973), s'est demandée si l'association entre l'AXM et la nourriture n'entrainait pas une aversion pour la récompense. Dans une étude ultérieure (UNGERER et al ., 1975), elle démontra clairement la présence d'une aversion. De plus, quand la nourriture nouvelle était remplacée par la nourriture habituelle, il n'apparaissait plus aucune "amnésie" de la tâche. Le problème de la réalité des effets amnésiants des ISP se pose à nouveau.

C. Buts de ce travail.

Le but principal de ce travail est de préciser le degré de participation des protéines cérébrales dans les processus mnésiques. La stratégie adoptée consiste à étudier les répercussions d'une inhibition temporaire de la synthèse protéique du cerveau sur les processus d'acquisition et de rétention. Malgré un nombre important de travaux dans ce domaine, certaines questions restent posées tant au niveau de l'évaluation de l'effet inhibiteur des ISP que de l'analyse des effets comportementaux de ces agents. Quand nous avons débuté ce travail, le décours temporel de l'inhibition de la

synthèse protéique n'était pas connu chez le rat. Ce point constitue un préalable indispensable à toute tentative visant à mettre en relation l'effet neurochimique principal de la drogue avec ses effets sur le comportement. En ce qui concerne l'analyse comportementale, nous mentionnerons plusieurs problèmes se situant au niveau méthodologique ou théorique : (a) dans certaines études, les effets amnésiants et les effets non spécifiques du traitement pharmacologique n'ont pas été dissociés; (b) on ne trouve pas de courbes indiquant, essai par essai, l'évolution des performances en situation de rétention. Or, l'interprétation des résultats pourra différer suivant que le premier essai de réapprentissage est ou n'est pas perturbé par l'ISP; (c) les épreuves d'apprentissage utilisées sont en général de type opérant. Le choix d'un conditionnement classique se justifie dans la mesure où il représente une tentative de généralisation des données déjà obtenues; (d) bien que typiquement,les animaux soient sous l'effet de la drogue uniquement lors de la séance d'acquisition, une interprétation des déficits mnésiques en termes de "dissociation d'état" (state-dependent learning) est rarement envisagée; la question fondamentale ici a trait à une éventuelle réversibilité des amnésies induites.

Compte tenu des problèmes qui restent posés, la détermination du degré d'implication des protéines cérébrales dans les processus mnésiques nous a amené à répondre aux questions suivantes :
(1) Quel est le décours temporel de l'effet inhibiteur de la CXM ? Il s'agit de la partie purement biochimique du travail ; c'est un préalable aux études comportementales.
(2) Quel est l'impact d'une inhibition de la synthèse sur la rétention à court terme à long terme d'un apprentissage ?
(3) L'apparition d'une amnésie dépend-elle des conditions d'apprentissage ? Quel est le degré de spécificité des effets comportementaux observés ?
(4) L'amnésie induite est-elle permanente ? Existe-t-il une relation entre le niveau d'inhibition et l'intensité du déficit mnésique subséquent ?
(5) La rétention d'un conditionnement classique est-elle perturbée par une inhibition de la synthèse protéique ?
(6) L'inhibition métabolique peut-elle interférer avec la restitution des informations acquises ? Le traitement pharmacologique peut-il entraîner un phénomène de dissociation d'état ?

Dans la dernière partie de ce travail, nous examinerons plusieurs hypothèses qui sont susceptibles de rendre compte des

effets comportementaux des ISP. A partir de l'ensemble des résultats et des données de la littérature, nous proposerons un modèle moléculaire (synaptique) où seront précisés les événements biochimiques qui nous semblent impliqués dans l'élaboration et le maintien de la trace mnésique.

TRAVAIL EXPERIMENTAL

CHAPITRE I
METHODOLOGIE GENERALE

I. LES ANIMAUX D'EXPERIENCE

A. Choix de l'espèce

Le rat a été choisi de préférence à la souris pour des raisons, à la fois historiques et techniques. D'une part, nous étions familiarisé avec les divers aspects du répertoire comportemental du rat, seul petit mammifère utilisé au laboratoire. D'autre part, la partie biochimique de ce travail est plus facilement réalisable chez cette espèce que chez la souris, du seul fait que le cerveau du rat est plus volumineux.

B. Origine

Nous avons utilisé 1403 rats mâles adultes, de souche Sprague-Dawley, fournis par le Centre d'élevage des Oncins (Société Iffa Credo). Le poids des sujets reste compris entre 250 et 350 g, ce qui correspond à un âge moyen de 10 semaines.

C. Conditions d'élevage au laboratoire

En général, les animaux arrivent au laboratoire par lots homogènes de 20 à 40 sujets. Ils sont aussitôt placés en cage individuelle, sur une litière de copeaux, avec eau et nourriture solide sans restriction. La température ambiante est maintenue aux environs de 21°C (± 1°). Le poids est fréquemment vérifié et, au cours de la semaine qui précède le début des expériences, les animaux sont manipulés chaque jour par l'expérimentateur. Une très nette réduction de l'amplitude des réactions émotionnelles (fuite par exemple) s'observe dès la seconde manipulation. Les expériences ont lieu entre 8 H et 20 H.

II. LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

A. Substance chimique utilisée

Rappelons que l'ISP dont on utilise l'effet principal pour analyser le comportement est la cycloheximide (CXM); c'est un dérivé du glutarimide.

La CXM inhibe rapidement et fortement, mais de façon temporaire, la synthèse des protéines cérébrales chez la souris (BARONDES et COHEN, 1967b). Chez le rat, nous avons d'abord dû rechercher la dose de CXM qui a des effets significatifs sur la performance des animaux. Ensuite, il devenait nécessaire de préciser la cinétique d'inhibition . Ce point de notre travail fait appel à une méthodologie biochimique relativement complexe qui justifie un développement dans un chapitre à part. Nous indiquerons simplement ici que l'impact de la CXM sur la synthèse des protéines est apprécié par le taux d'incorporation d'un précurseur radioactif -un acide aminé- dans les protéines du cerveau.

B. Préparation de la solution mère

La concentration de la solution initiale est de 5 mg de CXM par ml de sérum physiologique (NaCl 0.15M). La solution est toujours préparée extemporanément. Sa stabilité à la température ambiante est excellente.

C. Injections

La CXM est injectée dans le dos de l'animal, par la voie sous-cutanée, généralement à la concentration de 2.5 mg/kg. Les animaux appartenant à un groupe témoin reçoivent, dans les mêmes conditions, un volume équivalent de sérum physiologique. De façon ponctuelle, nous avons utilisé la CXM aux concentrations suivantes: 2, 1,5, 1 et 0.5 mg/kg. Les injections sont faites à volume constant.

Le plus souvent, la CXM est administrée 30 minutes ou 15 minutes avant le début de l'apprentissage. Plus rarement, le traitement est délivré en post-essai. Enfin, le produit est parfois injecté avant l'épreuve d'apprentissage et à nouveau avant le test de rétention, ou uniquement avant le réapprentissage.

III. SITUATIONS D'APPRENTISSAGE UTILISEES

La plupart des épreuves choisies se classent parmi les conditionnements instrumentaux ou opérants (RICHELLE, 1966). Elles se caractérisent par l'existence d'une relation temporelle fixe entre l'émission d'un comportement spécifique de l'organisme et l'administration d'un renforcement ou d'une punition. Quel que soit le type d'épreuve considéré, la maîtrise de la tâche nécessite l'apprentissage d'une relation de dépendance entre un comportement et un stimulus.

Nous avons également utilisé un protocole de conditionnement classique : l'animal subit une suite de stimulus aversifs dont la présentation est indépendante de son comportement.

A. Conditionnements opérants

Dans un premier type de tâche, le sujet peut faire cesser un stimulus aversif (échappement) ou supprimer son apparition en effectuant une réponse précise de façon anticipée (évitement). L'évitement est dit actif car l'animal doit émettre une réponse motrice pour supprimer l'apparition du stimulus aversif; celui-ci est très exactement un agent renforçateur aversif (MALCUIT et POMERLEAU, 1977).Lors du déroulement de l'apprentissage, on note habituellement une augmentation de la probabilité d'apparition des réponses d'évitement.

Une épreuve d'évitement passif a été retenu comme second type d'apprentissage. Ses caractéristiques peuvent se résumer comme suit: (1) l'acquisition s'établit en un seul essai; (2) le stimulus aversif joue le rôle d'une punition, c'est-à-dire qu'il entraîne une diminution de la probabilité d'apparition d'un comportement donné; (3) la réponse d'évitement correspond à la non émission d'une réponse motrice définie.

1. Conditionnement d'évitement actif à essais multiples

a. Appareillage

L'apprentissage d'évitement est réalisé dans un labyrinthe en Y (Figure 3A). Les trois branches, dont les parois verticales sont en bois, ont les mêmes dimensions (longueur: 43 cm; largeur: 10 cm; hauteur: 17 cm) et forment entre elles des angles de 120°. L'allée centrale est dans le prolongement d'un compartiment carré, mesurant 20 cm de côté et 17 cm de hauteur, dans lequel est placé le rat pendant la période d'attente qui sépare deux essais consécutifs. La

fermeture manuelle d'une porte coulissante située à 30 cm du fond de chaque allée latérale permet d'isoler l'animal en fin de parcours, dans le compartiment d'arrivée. Des plaques de plexiglas transparent recouvrent tout le labyrinthe. Le plancher du labyrinthe est constitué de barres de laiton de 3 mm de diamètre, espacées de 10 mm; cette grille peut être électrifiée par un stimulateur à courant constant auquel elle est connectée. Le plancher du compartiment d'attente est en bois.

b. Protocole général

Un jour avant la séance d'acquisition, les animaux sont familiarisés avec la situation de labyrinthe. Le traitement pharmacologique est délivré le plus souvent avant la phase d'acquisition. Au cours de la séance d'apprentissage d'évitement actif, chaque animal apprend à éviter un choc électrique aversif en se réfugiant toujours dans la même allée latérale; cette situation correspond à un apprentissage de position. Deux critères de mémorisation sont retenus: le nombre d'essais nécessaire à la maîtrise de la tâche et aussi la durée de stimulation à chaque essai.

Le réapprentissage s'effectue selon les mêmes modalités que l'apprentissage et on mesure les mêmes paramètres.

2. Conditionnement d'évitement passif en un seul essai

a. Appareillage

Le dispositif expérimental (Figure 3B) comprend deux compartiments adjacents de 30 cm de haut. Le grand compartiment (32 x 25 cm) est en plexiglas transparent; il est éclairé par une lampe délivrant une lumière blanche de 100 Lux. Le petit compartiment (25 x 18 cm), en plexiglas opaque, est sombre (5 Lux). Les deux compartiments communiquent entre eux par une ouverture carrée de 6 cm de côté qui affleure au niveau du plancher. Ce passage ménagé dans la cloison mitoyenne, peut être clos par l'abaissement d'une porte à guillotine. Le plancher de l'ensemble du dispositif est une grille constituée de barres de laiton de 3 mm de diamètre, espacées de 10 mm. Un stimulateur à courant constant auquel est adjoint un brouilleur ("scrambler") permet d'électrifier momentanément le plancher du compartiment sombre. Les caractéristiques du courant alternatif délivré varient suivant les conditions expérimentales. De ce fait, elles seront précisées ultérieurement. La mesure des temps s'effectue à l'aide d'un chronomètre à main.

b. Protocole général

Le traitement pharmacologique est administré en pré-essai ou en post-essai. La première entrée dans le compartiment sombre est punie par un choc électrique. La situation de rétention, sans choc, consiste à replacer le rat dans le compartiment éclairé. On note la latence d'entrée et le temps total passé dans le compartiment sombre.

3. Suppression Conditionnée

a. Dispositif expérimental

Il se compose de deux compartiments en plexiglas, disposés à angle droit en forme de L et séparés par une porte à guillotine (Figure 3C). La hauteur des murs est de 30 cm. Le compartiment d'attente mesure 23 cm de longueur sur 13 cm de largeur. Le compartiment principal où s'effectue le conditionnement a 32 cm de long sur 25 cm de large. Il comprend deux parois en plexiglas transparent qui se font face et deux parois en plexiglas noir. Sur l'une de celles-ci sont fixés un levier de 50 x 30 mm, situé à 1,5 cm au-dessus du plancher et une coupelle circulaire de 28 mm de diamètre, reliée par un cathéter à un distributeur d'eau. Levier et coupelle sont connectés à un dispositif électronique; chaque appui sur le levier entraîne l'arrivée immédiate d'une quantité fixe d'eau (0.2 ml) dans la coupelle. Un compteur enregistre le nombre total d'appuis. Le plancher du dispositif est une grille (barres de 3 mm espacées de 10 mm) connectée à un stimulateur à courant constant.

Les mesures de temps sont effectuées à l'aide de chronomètres à main.

b. Protocole général

Les animaux sont privés partiellement de boisson. Puis, ils effectuent chaque jour une séance de conditionnement opérant avec renforcement positif: chaque appui sur le levier permet d'obtenir une faible quantité d'eau. Un jour après l'atteinte du critère de maîtrise, ils reçoivent le traitement pharmacologique. Puis ils sont soumis à une séance unique de punition au cours de laquelle le quatrième appui sur le levier est puni par un choc électrique délivré sur les pattes. Lors de l'examen de la rétention, on note la latence du premier appui et le nombre total d'appuis.

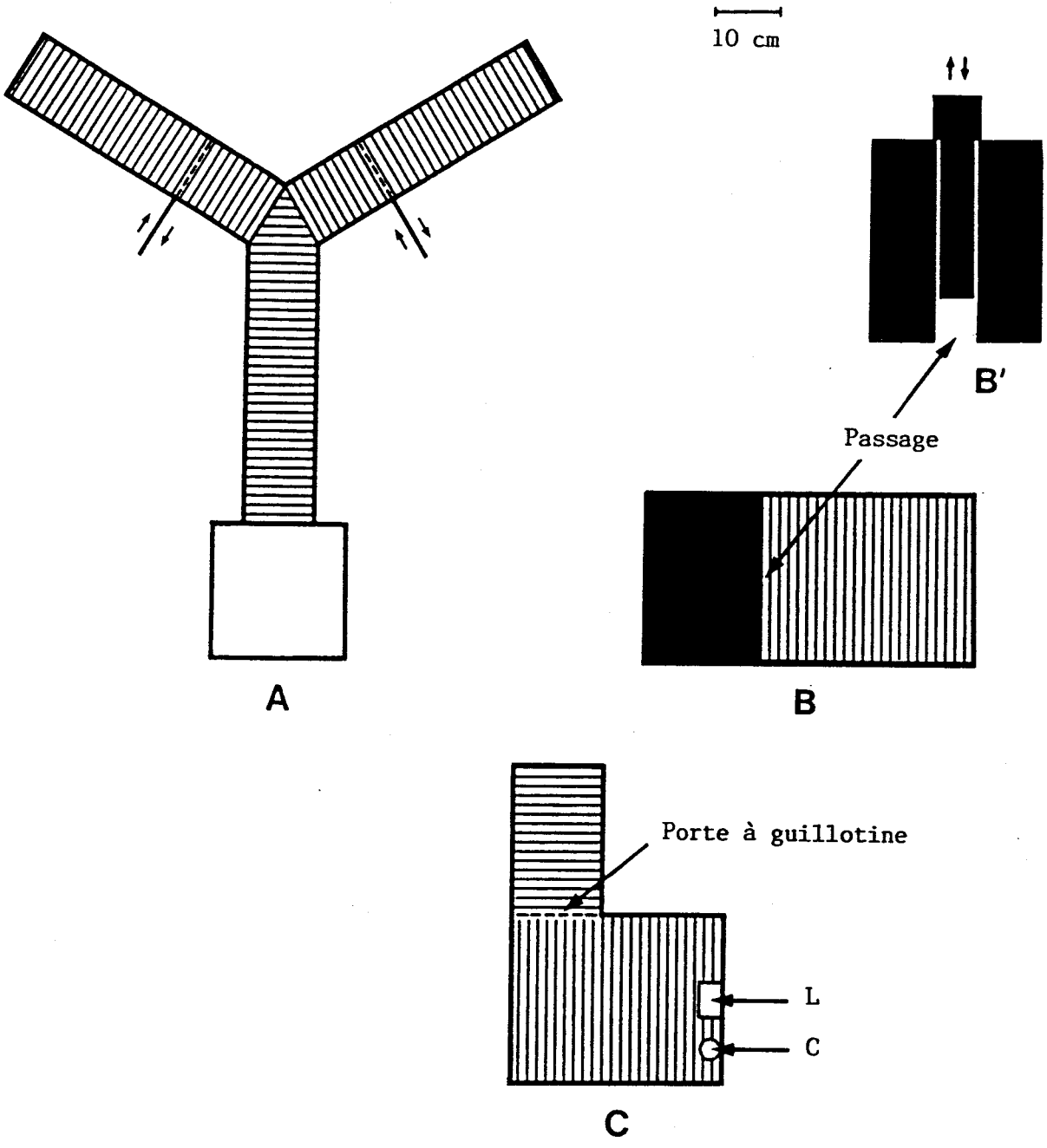


Figure 3. Dispositifs expérimentaux (vue de dessus).

A. Labyrinthe en Y (avec compartiment d'attente) dans lequel les animaux effectuent un conditionnement d'évitement actif.
B. Dispositif utilisé pour l'étude du conditionnement d'évitement passif. En position haute, une porte à guillotine ménage un passage entre les deux compartiments (vue de face en B').
C. Dispositif en L comprenant un compartiment d'attente (en haut) et une aire principale avec un levier (L) et une coupelle (C).
Mis à part le compartiment d'attente contigu au labyrinthe, le plancher est une grille électrifiable.

t = 0, le rat est placé dans le labyrinthe		
(1)	+ 1 mn	20 s
(2)	+ 4 mn	15 s
(3)	+ 6 mn	5 s
(4)	+ 10 mn 30 s	30 s
(5)	+ 14 mn	10 s
(6)	+ 19 mn	5 s
(7)	+ 21 mn 35 s	10 s
(8)	+ 25 mn 15 s	20 s
(9)	+ 27 mn 10 s	5 s
(10)	+ 29 mn 15 s	35 s
t = + 30 mn, le rat est retiré du labyrinthe		

Tableau I. Programme de stimulation délivré lors de la séance de prétraitement.

A chaque ligne correspond : le rang, le début et la durée de la stimulation. L'administration des 10 chocs inéluctables (CI) représente une durée totale de stimulation de 155 s. Les animaux ne recevant que 3 CI (durée totale : 65 s), subissent les chocs (1), (5) et (10).

B. Conditionnement classique.

Dans un premier temps, une réaction de peur conditionnée est établie suivant le mode classique. A cet effet, les animaux subissent, après une injection de CXM (ou du NaCl), une série de 3 ou 10 chocs électriques inéluctables dans un labyrinthe en Y (Tableau I). Afin d'échapper au néologisme "chocs inéchappables" et d'éviter la formule ambiguë "chocs inévitables", nous utiliserons l'expression "chocs inéluctables" pour désigner des chocs électriques qui sont (1) imprévisibles, (2) délivrés de façon fortuite et (3) auxquels l'animal ne peut pas échapper. Un groupe ne reçoit pas de chocs. Dans un deuxième temps, tous les animaux effectuent un conditionnement d'évitement actif dans le labyrinthe en Y. Il s'agit d'un apprentissage de position qui comprend 30 essais. On note la durée de stimulation à chaque essai; une durée de valeur nulle correspond à une réponse d'évitement.

IV. EPREUVES DE CONTROLE

L'administration d'un traitement expérimental en général et d'un traitement pharmacologique en particulier peut entraîner un certain nombre d'effets comportementaux non spécifiques qui sont susceptibles d'interférer avec la performance des animaux lors de l'acquisition et (ou) lors de l'épreuve de rétention. Classiquement, les auteurs distinguent des effets sur le niveau de vigilance, qui affecteront l'activité locomotrice spontanée des sujets et des effets sensoriels et motivationnels qui modifieront par exemple la sensibilité des animaux à un stimulus électrique avec comme conséquence une modulation de la composante émotionnelle des apprentissages d'évitement.

Des expériences de contrôle sont nécessaires pour évaluer l'importance des effets non spécifiques du traitement. Cette précaution méthodologique est particulièrement importante lorsque le traitement pharmacologique est administré avant l'épreuve d'acquisition.

A. Mesure de l'activité locomotrice générale

Par activité locomotrice générale, nous entendons l'activité exploratoire des animaux. Nous avons mesuré les effets d'une injection de CXM sur l'activité locomotrice des sujets placés dans le labyrinthe en Y pendant 30 minutes.

B. Mesure de la réactivité des animaux à la stimulation electrique

Chaque animal est placé sur une grille électrifiable et reçoit une suite de stimulus électriques d'intensité croissante. La plus petite réaction motrice appréciable par l'expérimentateur est notée ainsi que l'apparition de cris consécutifs à la présentation de la stimulation électrique. La comparaison des seuils d'évocation de ces deux réponses entre les animaux traités et les animaux témoins permettra la mise en évidence d'éventuels effets du traitement sur la réception du stimulus aversif.

V. TRAITEMENT STATISTIQUE DES RESULTATS

L'analyse de la variance (LEPINE et al., 1976) nous a permis d'effectuer des comparaisons globales et partielles de certaines courbes d'acquisition. Le plus souvent, nous avons utilisé des tests statistiques non paramétriques (SIEGEL, 1956). Afin de comparer la performance de plusieurs groupes indépendants, de deux groupes indépendants ou des performances intra-groupes, nous avons eu recours respectivement à l'analyse de variance de Kruskal et Wallis, l'épreuve de Mann et Whitney, et le test de Wilcoxon. La recherche d'une corrélation nous a amené à employer le Rhô de Spearman. Enfin, nous avons parfois utilisé le test du chi 2.

CHAPITRE II
MESURE DE L'INHIBITION DE LA SYNTHESE DES PROTEINES PAR LA CYCLOHEXIMIDE

L' établissement d'une corrélation entre l'effet inhibiteur de la CXM et ses effets comportementaux nécessite la détermination de l'importance et du décours temporel de l'inhibition de cet ISP. Cette étude est d'autant plus indispensable que dans le contexte où nous nous situons, aucun auteur n'a, à notre connaissance, publié de travail se rapportant à la cinétique d'inhibition de la synthèse des protéines par la CXM sur 24 heures, après une injection sous-cutanée chez le rat.

I. METHODE 1

A. Animaux

Nous avons utilisé 34 rats mâles. Les animaux reçoivent une injection sous-cutanée de CXM (2.5 mg/kg) ou un volume équivalent de sérum physiologique (NaCl 0.15 M) et ils sont décapités 30 minutes, 1 heure, 3 heures, 5 heures ou 24 heures plus tard. Trente minutes avant le sacrifice qui a lieu le plus souvent le matin, chaque rat reçoit une injection intrapéritonéale de 0.5 ml de sérum physiologique contenant 100 ou 200 µCi de leucine radioactive (^{3}H-Leu, activité spécifique : 40 Ci/mM, C.E.A.).

Aussitôt après la décapitation, la tête est plongée dans un bain d'azote liquide pendant environ une minute, puis conservée à -20°C. Il est relativement facile d'extraire l'encéphale de la boîte crânienne juste avant les analyses. Les lobes olfactifs sont éliminés ainsi que le cervelet et la partie inférieure du tronc cérébral.

Dans le cas particulier où la CXM n'agit que pendant 30 minutes, les sujets reçoivent deux injections qui sont très proches dans le temps. Dans cette condition extrême il est important de respecter la durée d'incorporation du précurseur radioactif qui doit rester égale à 30 minutes. A cet intervalle de temps, cinq rats reçoivent de la CXM et cinq autres rats, du sérum physiologique. La quantité de précurseur administré correspond à 200 µCi de ^{3}H-Leu par rat. L'analyse biochimique porte sur les deux lots de cinq cerveaux.

Pour chacun des autres intervalles de temps (1 h, 3 h, 5 h et 24 h), nous utilisons 6 rats (CXM, N=3 ; NaCl, N=3) et chaque animal reçoit 100 µCi de ^{3}H-Leu. Lors de l'analyse biochimique, nous traitons des lots de 5 cerveaux (intervalle : 30 mn) ou de 3 cerveaux (autres intervalles).

B. Protocole

Chaque lot de cerveaux est homogénéisé dans une solution tampon de Tris (50 mM), KCl (25 mM), EDTA (10 mM) à pH = 7.6. Cette étape s'effectue à 0°C. Finalement, on obtient 25 ml d'homogénat à partir duquel seront prélevés des échantillons qui permettront de déterminer, d'une part la radioactivité des protéines ,et d'autre part la concentration en protéines de l'échantillon.

1. Mesure de la radioactivité des protéines

Cinq échantillons de 1 ml sont prélevés à partir des homogénats. A chaque échantillon est ajouté 1 ml d'eau distillée et 1 ml d'acide trichloracétique (TCA) à 20%. Le mélange reste à +4°C pendant 12 heures avant d'être centrifugé une première fois (Jouan, 2000 t/mn pendant 15 mn). Cette étape a pour but de précipiter les protéines. Le culot est resuspendu et lavé deux foix par 1.5 ml de TCA 10% afin d'éliminer la leucine radioactive libre. Le précipité est ensuite soumis à une hydrolyse de 30 minutes à 90°C dans du TCA 10% de façon à éliminer la radioactivité due aux complexes Leucyl-t-RNA. Après refroidissement, l'hydrolysat est soumis à une précipitation par du TCA 10%, filtré sur papier Whatman GF 83, puis lavé par de l'eau acidulée (TCA 0.1%). Le précipité est ensuite délipidé par les mélanges éthanol-éther (v/v), éthanol-éther-chloroforme (2v/2v/1v), éthanol-éther (v/v) et éther. Après séchage, chaque pastille est introduite dans un flacon de comptage contenant du liquide scintillant dont la composition est la suivante :

- 5 g de PPO (2,5-diphényloxazole)
- 0.5 g de diméthyl POPOP (1,4-bis 2-(5 phényloxazolyl)benzène)
- 1 l de toluène

La mesure de radioactivité s'effectue dans un compteur à scintillation liquide Mark I (Nuclear Chicago).

2. Détermination de la concentration en protéines

A partir des homogénats, on prélève 5 échantillons de 0.5 ml chacun. Chaque échantillon est dilué par 0.5 ml d'eau distillée et 0.5 ml de TCA 20%. Le mélange est placé à 4°C pendant 12 heures. Puis il est centrifugé (Jouan, 2000 t/mn pendant 10 mn). Le culot

	Intervalle de temps séparant l'injection de CXM (ou de NaCl) du sacrifice des animaux.				
	30 mn	1 h	3 h	5 h	24 h
Degré d'inhibition	76 %	82 %	78 %	66 %	1 %

Tableau II. Cinétique d'inhibition de la synthèse protéique après une injection sous-cutanée de cycloheximide (CXM : 2.5 mg/kg).

		Intervalle de temps séparant l'injection de CXM (ou de NaCl) du sacrifice des animaux					
		30 mn	1 h	2 h	3 h	6 h	24 h
INCORPORATION (%)	NaCl (N = 2)	56 (51-62)	51 (47-56)	55 (51-60)	52 (48-56)	50 (46-54)	54 (47-61)
	CXM (N = 3)	13 (11-16)	11 (6-16)	12 (5-21)	15 (8-22)	28 (19-41)	56 (45-73)
Degré d'inhibition		76 %	78 %	78 %	71 %	44 %	+3 %§

Tableau III. Taux moyen d'incorporation (en %) de la valine^{14}C dans les protéines du cerveau (avec valeurs extrêmes) et pourcentage d'inhibition de la synthèse protéique après une injection sous-cutanée de cycloheximide (CXM : 2.5 mg/kg).

§ Le signe + indique une stimulation de la synthèse protéique (non significatif).

est lavé deux fois par 1.5 ml de TCA 10%. L'échantillon est alors hydrolysé pendant 30 minutes à 90°C, par du TCA 10%. On procède finalement au dosage des protéines en appliquant la méthode de LOWRY et al., (1951).

C. Résultats

La radioactivité spécifique (RS) des protéines dans un lot témoin (NaCl) et dans le lot expérimental (CXM) correspondant, est exprimée par le rapport :

Radioactivité des protéines/Concentration en protéines.

Le pourcentage d'inhibition de la synthèse protéique consécutive à l'administration de CXM, est calculé comme suit :

% Inhibition = 100 x[1- (RS des protéines du lot CXM /RS des protéines du lot NaCl)]

Les résultats sont indiqués dans le tableau II. Cette analyse fournit des valeurs globales puisque le traitement porte sur des lots de cerveaux (5 ou 3 cerveaux). Il n'est donc pas possible d'apprécier le degré de variabilité des résultats aux différents temps étudiés. Par ailleurs, nous avons implicitement supposé que la quantité de radioactivité pénétrant dans le cerveau est relativement constante chez tous les rats.

II. METHODE 2

Le second protocole adopté prend en considération les difficultés méthodologiques que nous venons de signaler. En particulier, chaque cerveau sera traité séparément et on mesurera un taux de synthèse des protéines qui sera rapporté à la radioactivité totale de l'échantillon. De plus, l'utilisation d'un précurseur marqué sur le carboxyle permettra une mesure fiable de son taux d'incorporation dans les protéines (BANKER et COTMAN,1971).

A. Animaux

Trente-cinq rats mâles ont été utilisés. Le temps s'écoulant entre l'injection de CXM (ou de NaCl 0.15 M) et le sacrifice des animaux est de 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 3 heures, 6 heures et 24 heures. Trente minutes avant la décapitation, chaque rat reçoit par voie intrapéritonéale 0.5 ml de sérum physiologique contenant 15

µCi de valine ^{14}C (activité spécifique : 250 mCi/mMol). Le sacrifice des animaux a lieu l'après-midi entre 16 heures et 18 heures. Le traitement des animaux avant l'analyse biochimique est identique à celui décrit précédemment, notamment en ce qui concerne le sacrifice ainsi que le prélèvement et la dissection de l'encéphale. Dans chaque condition, nous avons utilisé 5 animaux : 3 sujets expérimentaux (CXM) et 2 sujets témoins (NaCl).

B. Procédure.

Chaque cerveau est pesé (poids moyen :1.29g ±0.10),puis homogènèisé à 0°C dans un mélange tampon de Tris 2M, EDTA 20 mM contenant 10 mM de valine non radioactive (pH=8). On obtient finalement un homogénat à 10% qui est incubé à 37°C pendant 1h. A partir de l'homogénat total, on prélève des échantillons afin de déterminer, d'une part la radioactivité de l'homogénat total, et d'autre part, la radioactivité de la fraction protéique (acido-insoluble)

1. Détermination de la radioactivité totale

Un échantillon de 400 µl d'homogénat total est prélevé puis placé dans un pilulier de comptage auquel on ajoute 1 ml de Lumasolve (Lumac) et 0.2 ml d'isopropanol. Ce mélange est ensuite chauffé à 50°C pendant 4 heures. Puis, on ajoute 0.2 ml d'H2O2 30%. Après incubation à température ambiante pendant environ 2 heures, on ajoute 10 ml de Lumagel (Lumac) et 0.5 ml d'HCl 1M dans chaque pilulier. Après refroidissement, la radioactivité de l'échantillon est mesurée.

2. Détermination de la radioactivité des protéines

Afin d'évaluer la radioactivité de la fraction protéique, un échantillon de 600 µl est prélevé à partir de l'homogénat total. A cet échantillon est ajouté 600 µl d'eau distillée et 1.2 ml de TCA à 16%. Le mélange est laissé à 0°C pendant 1 heure. Après une première centrifugation (Jouan, 2000 t/mn pendant 10 mn), le culot est lavé deux fois par 1 ml de TCA à 8%. Ensuite, il est délipidé par 2 ml d'un mélange éther/éthanol absolu (v/v) puis par 2 ml d'éther. Après cette phase de délipidation, le culot est séché dans un courant d'azote et on ajoute 1.5 ml de Lumasolve, 600 µl d'eau distillée et 0.3 ml d'isopropanol. Le mélange est ensuite incubé à 50°C pendant 40 minutes. On ajoute 0.3 ml d'H2O2 30% Le mélange est transféré dans un flacon de comptage auquel on ajoute 15 ml de Lumagel contenant 0.75 ml d'HCl 1M. La radioactivité de la fraction

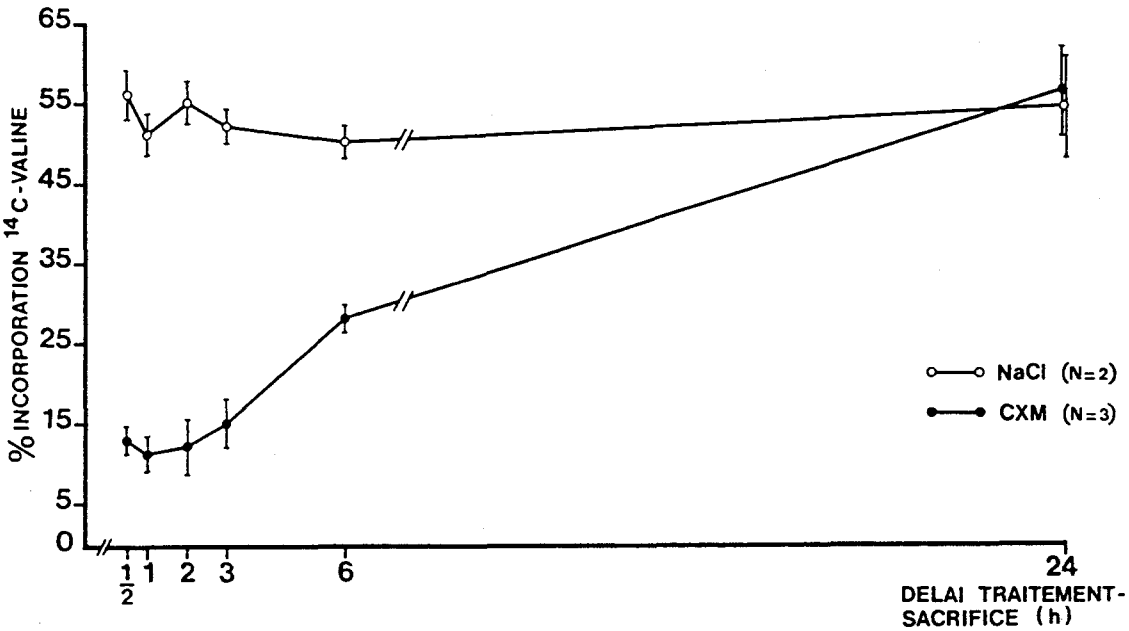


Figure 4. Effet d'une injection sous-cutanée de cycloheximide (CXM : 2.5 mg/kg) sur l'incorporation de valine ^{14}C dans les protéines cérébrales. Les animaux reçoivent le précurseur radioactif 30 minutes avant le sacrifice (valeurs moyennes ± erreur-type).

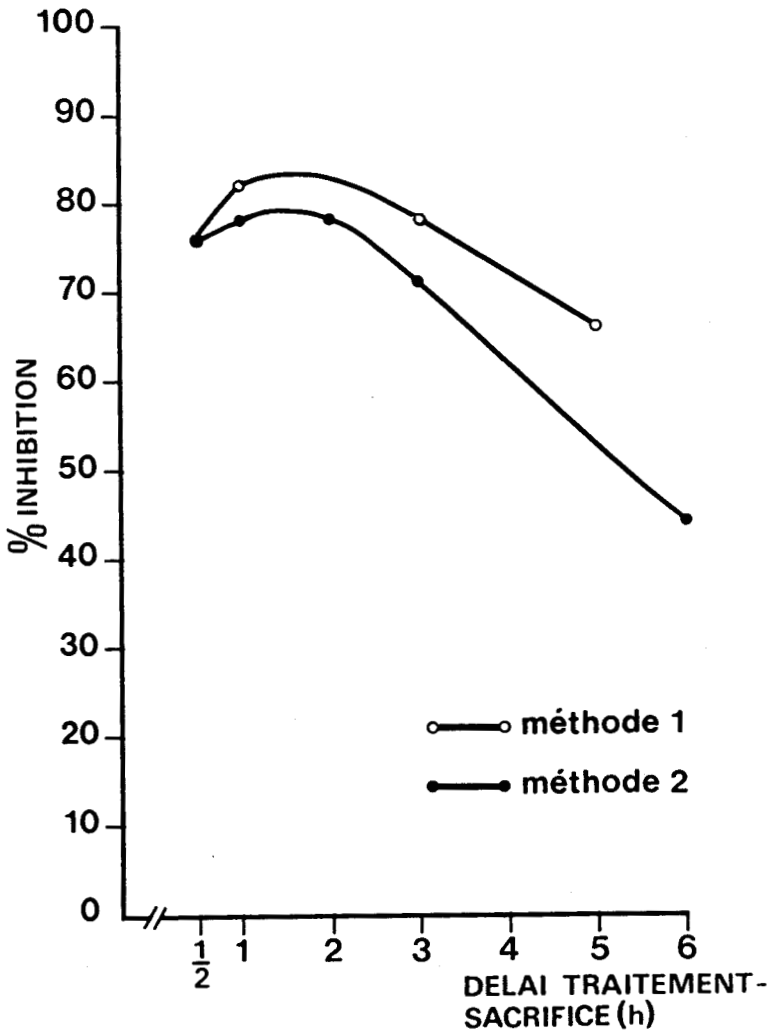


Figure 5. Décours temporel de l'inhibition de la synthèse protéique (en %) après une injection sous-cutanée de cycloheximide (CXM : 2.5 mg/kg).

Les deux méthodes fournissent des résultats concordants.

protéique est alors mesurée dans un compteur Beckman LS 9000, programmé pour une compensation automatique du "quenching" par standardisation externe (nombre "H").

Nous avons pu vérifier que les séries d'échantillons utilisés pour déterminer, soit la radioactivité totale, soit la radioactivité des protéines, présentaient des taux de "quenching" similaires (nombre "H" compris entre 89 et 101).

C. Résultats

Le degré d'incorporation du précurseur radioactif dans les protéines cérébrales, est généralement considéré comme une mesure fiable du taux de synthèse protéique. On détermine, pour chaque cerveau, le rapport de la valine ^{14}C incorporée dans le précipité sur la radioactivité totale de l'échantillon, c'est-à-dire :

% Incorporation = [DPM Précipité (protéines)/DPM Echantillon total]

(DPM : désintégrations par minute)

A chaque temps, la valeur moyenne, obtenue à partir des deux cerveaux témoins (NaCl) représente 100% d'incorporation.

Le pourcentage d'inhibition de la synthèse des protéines correspond au rapport du taux d'incorporation des cerveaux expérimentaux (CXM) sur celui des cerveaux témoins (NaCl). Soit :

% Inhibition = 100x[1-(Incorporation cerveau CXM/Incorporation moyenne cerveaux Nacl)]

Les effets d'une injection sous-cutanée de CXM (2.5 mg/kg) sur l'incorporation du précurseur sont indiqués dans le tableau III ; la Figure 4 représente l'évolution temporelle de l'incorporation. Tous les groupes expérimentaux, à l'exception du groupe sacrifié 24 heures après l'injection de CXM ont un taux d'incorporation inférieur à celui du groupe témoin correspondant. L'inhibition de la synthèse protéique avoisine 80% pendant les deux heures qui suivent l'injection de CXM ; l'effet inhibiteur diminue au bout de 6 heures et disparaît 24 heures après l'administration de la drogue (Tableau III).

Les deux types d'analyses fournissent des résultats semblables (Figure 5), en particulier lorsque l'on considère les temps les plus courts. Nous n'avons pas noté de variations circadiennes de l'efficacité de la CXM. En effet, pour une même durée d'action de cet agent (30 minutes ou 1 h), nous trouvons un degré d'inhibition

similaire alors que les animaux étaient sacrifiés le matin (premier protocole) ou l'après-midi (seconde protocole).

III. DISCUSSION

Confrontons nos résultats avec les données de la littérature, en nous limitant d'abord aux travaux ayant pour but la détermination chez le rat, des effets d'une injection unique de CXM (ou d'AXM) sur la synthèse protéique cérébrale, l'analyse biochimique étant le plus souvent effectuée sur le cerveau entier. Contrastant avec la richesse des données disponibles chez la souris (voir par exemple FLOOD et al., 1972), la littérature concernant le rat était très pauvre, lorsque nous avons débuté ce travail (SCHMALTZ et DELERM, 1972). A notre connaissance, seul SEROTA (1971) avait étudié les effets biochimiques de l'AXM chez le rat. L'inhibition induite est supérieure à 90%, 1 heure après une injection intracérébrale de 40 µg d'AXM. Ce taux d'inhibition persiste pendant 6 heures, puis diminue progressivement pour atteindre 77% à 8 heures, environ 70% à 15 heures et encore 25% à 24 heures. La durée d'inhibition de l'AXM est supérieure à celle de la CXM. Du fait qu'il s'éloignait de la problématique que nous abordions, nous n'avons pris connaissance du travail de GRAHAME-SMITH (1972) qu'après l'achèvement de notre expérience. Cet auteur a montré, chez le rat Sprague-Dawley mâle, que 3 heures après une injection intrapéritonéale (i.p.) de CXM, l'inhibition atteint respectivement 65%, 86% et 90%, pour les concentrations de 1, 3 et 10 mg/kg. Une autre étude du même laboratoire (MELLANBY et GRAHAME-SMITH, 1977), portant sur de jeunes rats Wistar, met en évidence une inhibition de 78% et 61%, 1 heure 30 et 3 heures après l'injection de CXM (2 mg/kg ; i.p.). BECKER (1977) montre qu'une injection intraventriculaire de CXM (188 µg) chez des rats Sprague-Dawley entraîne une inhibition égale à 71%, 2 heures plus tard. Il est à noter que les animaux subissent une anesthésie à l'éther avant l'injection intracérébrale du précurseur radioactif. Or, il a été montré chez le rat (SCHOTMAN et al., 1977) et la souris (DUNN, 1975) qu'une telle procédure peut modifier le métabolisme cérébral et provoquer, entre autres, une inhibition de l'incorporation des acides aminés dans les protéines. Un compromis acceptable consiste à administrer le précurseur à l'animal non aneshésié, au moyen d'une canule intraventriculaire implantée à demeure (SCHOTMAN et al., 1977). Dans le travail de JONEC et WASTERLAIN (1979), des rats Holtzman reçoivent, par la voie sous-cutanée, de la CXM à deux concentrations diffférentes (2 et 1.5 mg/kg). Une heure apès l'injection, l'inhibition atteint respectivement 82% et 74%. Comme dernière étude "ponctuelle", nous

mentionnerons les résultats d'AZMITIA et McEWEN (1976) chez le rat Sprague-Dawley mâle. Une heure après une injection intracisternale de 400 µg de CXM, l'inhibition est de 82% dans le diencéphale et 86% dans le télencéphale. Dans ces mêmes régions, l'inhibition n'est plus que de 56% et 46%, 5 heures après le traitement.

L'étude la plus complète est celle de DAY et al., (1977). La procédure biochimique suivie se rapproche de notre second protocole d'analyse. Des rats Wistar (Hooded Wistar) mâles reçoivent 400 µg de CXM par voie intraventriculaire. Le temps d'incorporation de la Leucine ^{3}H, administrée en i.p. (70 µCi/kg) est de 30 minutes. L'inhibition de la synthèse protéique est maximale (80%) pendant les deux premières heures qui suivent l'administration de la CXM ; puis l'effet inhibiteur diminue et il est respectivement de 70%, 60% et 40%, 4 heures, 6 heures et 12 heures après le traitement, une légère stimulation de la synthèse protéique (+20%) apparaissant à 24 heures.

Globalement, ces résultats sont comparables aux nôtres. Toutefois nous n'avons pas noté de stimulation significative de la synthèse protéique à 24 heures, pas plus d'ailleurs qu'à 36 heures ou 48 heures. La variabilité des résultats obtenus à 24 heures pourrait expliquer le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de différence significative entre cerveaux témoins et cerveaux expérimentaux. En effet, si deux déterminations correspondaient à une légère inhibition, par contre une analyse indiquait une stimulation de la synthèse protéique de 35%. D'une façon générale, l'examen des données de la littérature révèle que la divergence des résultats augmente avec la durée d'action de l'inhibiteur.

En ce qui concerne les conditions d'apparition d'une stimulation de la synthèse protéique cérébrale consécutive à une inhibition passagère (phénomène de "rebond"), celles-ci restent inconnues pour la simple raison que la cinétique d'inhibition est le plus souvent limitée aux quelques heures qui suivent le traitement. Le mode d'administration et l'espèce animale ne semblent pas cruciaux puisqu'un "rebond" s'observe aussi bien chez le rat après une injection intracérébrale de CXM (DAY et al., 1977), que chez la souris après une injection sous-cutanée du même inhibiteur (FLOOD et al., 1972).

Nous résumerons maintenant les données de deux travaux représentatifs, effectués chez la souris . FLOOD et al. (1972) détermine chez plusieurs souches de souris la cinétique d'inhibition après une injection sous-cutanée de CXM (2 à 2.8 mg/souris). Une très forte inhibition, supérieure à 80%, s'établit probablement en quelques minutes (voir aussi BARONDES et COHEN, 1968a). Pendant 90 minutes elle dépasse 87% chez les souris C57BL et 80% chez les souris Swiss. Ensuite, l'effet inhibiteur diminue et se situe aux

environs de 20%, entre 5 et 8 heures après le traitement. A 24 heures, il apparaît fréquemment une légère (5-15%) augmentation de la synthèse protéique. L'AXM a une action plus prononcée que celle de la CXM comme le montre l'excellent travail de UNGERER et al. (1975). L'inhibition dépasse 90% pendant 5 heures et elle est encore de 21% à 24 heures.

En conclusion, nous pouvons dégager quelques points importants. Chez le rat, une injection sous-cutanée de CXM à la concentration de 2.5 mg/kg entraîne une inhibition sévère de la synthèse protéique cérébrale qui se maintient presqu'à 80% pendant deux heures. L'effet métabolique principal est réversible et il peut même apparaître un phénomène de "rebond" à 24 heures (DAY et al., 1977). Le décours temporel de l'inhibition ne semble pas dépendre du mode d'injection de l'inhibiteur (DAY et al., 1977). De plus, on retrouve à peu près la même cinétique d'inhibition chez la souris (FLOOD et al., 1972). On notera cependant une différence importante entre rat et souris, qui reste d'ailleurs inexpliquée : alors que la CXM devient nettement toxique à partir de 5 mg/kg chez le rat (CH'IH et al., 1976), la souris supporte apparemment bien une concentration pouvant atteindre 120 mg/kg (BARONDES et COHEN, 1968b) et même 150 mg/kg (QUINTON et KRAMARCY, 1977).

CHAPITRE III
CONSEQUENCES D'UNE INHIBITION DE LA SYNTHESE DES PROTEINES SUR LA RETENTION A COURT TERME ET A LONG TERME D'UN CONDITIONNEMENT D'EVITEMENT ACTIF

La problématique peut se résumer sous forme de deux questions principales : (1) Quelle est l'influence de la CXM sur les processus d'acquisition ? (2) Quels sont les effets de la CXM sur la mémorisation à court terme et à long terme d'un conditionnement ?

Un conditionnement d'évitement actif à essais multiples a été choisi pour les raisons suivantes : (1) ce type d'épreuve est couramment utilisé, ce qui facilitera la comparaison de nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature;(2) des essais multiples en situation d'acquisition permettront d'apprécier les éventuels effets du traitement sur l'évolution de la performance;(3) le fait que l'épreuve de rétention soit également multi-essais, rendra possible des comparaisons intra- et inter-groupes des performances essai par essai; la finesse d'analyse des effets comportementaux du traitement pharmacologique aura des répercussions favorables au niveau des interprétations. Afin de tester la rétention à court terme et à long terme du conditionnement, la séance de rétention aura lieu respectivement 2 heures et un jour après la séance d'apprentissage.

I. METHODE

A. Animaux

Nous avons utilisé 317 rats mâles. Le poids des sujets était contrôlé avant chaque séance expérimentale.

B. Appareillage

L'apprentissage d'évitement actif, de même que le réapprentissage, sont réalisés dans un labyrinthe en Y déjà décrit (voir Figure 3A).

C. Traitement pharmacologique.

Le plus souvent, les animaux appartenant à un groupe expérimental (E) reçoivent,30 minutes avant l'acquisition, une injection sous-cutanée de CXM (2.5 mg/kg). Les animaux appartenant à un groupe témoin (T) reçoivent, dans les mêmes conditions ,un volume équivalent de sérum physiologique.

La CXM a également été administrée 24 heures ou 2 heures 50 avant l'acquisition et immédiatement après l'apprentissage ou 24 heures plus tard.

D. Protocole expérimental

Il comprend une séance de familiarisation, une séance d'acquisition et une séance de rétention.

1. Séance de familiarisation.

Un jour avant la séance d'acquisition, chaque animal effectue 5 parcours d'exploration dans le labyrinthe, sans recevoir de choc électrique. Cette phase préliminaire a pour but de déceler une éventuelle préférence pour l'une ou l'autre des deux allées latérales. La séquence temporelle de chaque parcours est la suivante : après une minute passée dans le compartiment d'attente, le rat est déposé dans l'allée centrale et il peut explorer librement le labyrinthe ; lorsqu'il atteint l'extrémité d'une allée latérale,l'expérimentateur l'isole pendant 30 secondes dans cette allée, note la direction droite ou gauche prise par l'animal, puis le replace dans le compartiment d'attente.

2. Séance d'acquisition

Tous les animaux sont soumis à un conditionnement instrumental d'évitement actif dans le labyrinthe en Y. Au cours de la séance d'acquisition, chaque sujet doit apprendre à éviter un choc électrique nociceptif en se rendant toujours dans la même allée latérale (allée-refuge); celle-ci correspond à l'allée la moins fréquentée lors de la phase de familiarisation. Après être resté une minute dans le compartiment d'attente,le rat est placé dans l'allée centrale; 5 secondes plus tard,il reçoit une stimulation électrique aversive jusqu'à ce qu'il franchisse la porte de l'allée correcte. A cet effet,l'expérimentateur déclenche le stimulateur qui,toutes les demi-secondes, délivre une salve de 100 ms composée de chocs "rectangulaires" de 100 c/s (chaque impulsion dure 1 ms). Le

générateur fonctionne à intensité constante (1.5 mA). Le déroulement d'un essai correspond à l'une des trois possibilités suivantes : (1) après 90 secondes de stimulation,le rat n'a toujours pas gagné l'allée-refuge. Dans ces conditions de "non-échappement spontané", l'expérimentateur pousse l'animal dans l'allée-refuge et fait en sorte que la durée maximale de stimulation soit de 100 secondes. (2) l'animal atteint l'allée-refuge en un temps compris entre 5 secondes et 90 secondes; il s'agit d'une réponse d'échappement. (3) l'animal gagne directement l'allée-refuge,dans un délai de 5 secondes après avoir été déposé dans l'allée centrale; ces caractéristiques sont celles d'une réponse d'évitement. C'est la seule condition où la stimulation électrique n'est pas délivrée. Nous avons retenu comme critère d'apprentissage 4 ou 8 réponses d'évitement consécutives. Pour chaque sujet,le nombre d'essais nécessaire à l'atteinte du critère,la durée de stimulation à chaque essai (valeurs extrêmes : 0 - 100 s) ainsi que le temps total d'apprentissage ont été relevés.

A la fin de cette séance,tous les rats sont replacés dans leur cage respective.

3. Séance de rétention

L'épreuve de rétention débute 2 heures, 24 heures ou 6 jours après la fin de l'acquisition et se déroule dans des conditions expérimentales identiques à celles de la séance d'apprentissage, notamment en ce qui concerne le critère de maîtrise à atteindre. A l'issue de cette deuxième séance,on calcule,pour chaque animal,un pourcentage d'économie d'essais :

Pourcentage d'économie d'essais au réapprentissage :

$$100 \times [(A-C)-(R-C) / (A-C)]$$

A et R représentent respectivement le nombre d'essais nécessaire à l'atteinte du critère lors des épreuves d'acquisition et de rétention (essais du critère inclus).
C correspond aux essais du critère (C= 4 ou 8).

Une économie d'essais est choisie comme principal critère de mémorisation afin de pouvoir comparer plus facilement nos résultats avec ceux de la littérature. Pour la même raison (voir FLEXNER,1966),il a été attribué un pourcentage d'économie égal à zéro,aux animaux pour lesquels l'obtention du critère demande plus d'essais lors du réapprentissage que lors de l'apprentissage. Cette convention a de plus l'avantage de ne pas maximaliser un éventuel déficit mnésique,l'oubli ne pouvant théoriquement devenir négatif (DEUTSCH,1969).

Les paramètres se rapportant à la performance des animaux (nombre d'essais,durée de stimulation) et déjà recueillis lors de l'acquisition,ont également été notés au cours de l'examen de la rétention.

II. RESULTATS

Le pourcentage d'économie d'essais, qui prend en compte les performances en acquisition et en rétention, est considéré comme le critère principal de mémorisation. Toutefois,nous tiendrons également compte du paramètre "durée de stimulation"; il s'exprimera à travers les courbes d'acquisition et de rétention et permettra d'affiner l'analyse des résultats.

A. Injection de cycloheximide en pré-essai

Les animaux expérimentaux (E) reçoivent 30 minutes avant le début de l'apprentissage, une injection sous-cutanée de CXM à la concentration de 2,5 mg/kg (groupes E); les groupes témoins (T) reçoivent une injection d'un volume équivalent de sérum physiologique (Figure 6, ligne 1). Du fait que les critères d'acquisition sont de 4 ou 8 réponses d'évitement consécutives et que, pour chaque critère, l'examen de la rétention a lieu 2 heures, 24 heures ou 6 jours après la fin de l'acquisition, les animaux sont répartis au hasard en 6 groupes expérimentaux (groupes E1 à E6) et 6 groupes témoins correspondants (groupes T1 à T6). Il s'agit toujours de groupes indépendants, c'est-à-dire que chacun d'eux n'est soumis qu'à une seule condition expérimentale.

L'ensemble des résultats est reporté sur la figure 7.

1. Effets de la CXM sur l'Acquisition.

A chaque intervalle de rétention et pour un critère donné, la durée de l'apprentissage du groupe expérimental est semblable à celle du groupe témoin. Evidemment, elle augmente nettement avec le niveau d'exigence du critère (respectivement 20 et 30 minutes). Notons par exemple une durée moyenne d'acquisition égale à 20,9 minutes (critère 4/4) et 30 minutes (critère 8/8) chez les groupes expérimentaux testés 2 heures après l'apprentissage ($U=24$; $p<0.02$). Une différence significative (U, $z=3.5$; $p<0.001$) se retrouve chez les groupes expérimentaux testés à 24 heures (19.6 contre 30.7 minutes).

Une comparaison globale du nombre moyen d'essais nécessaire à la maîtrise de l'apprentissage (Tableau IV) ne montre aucune

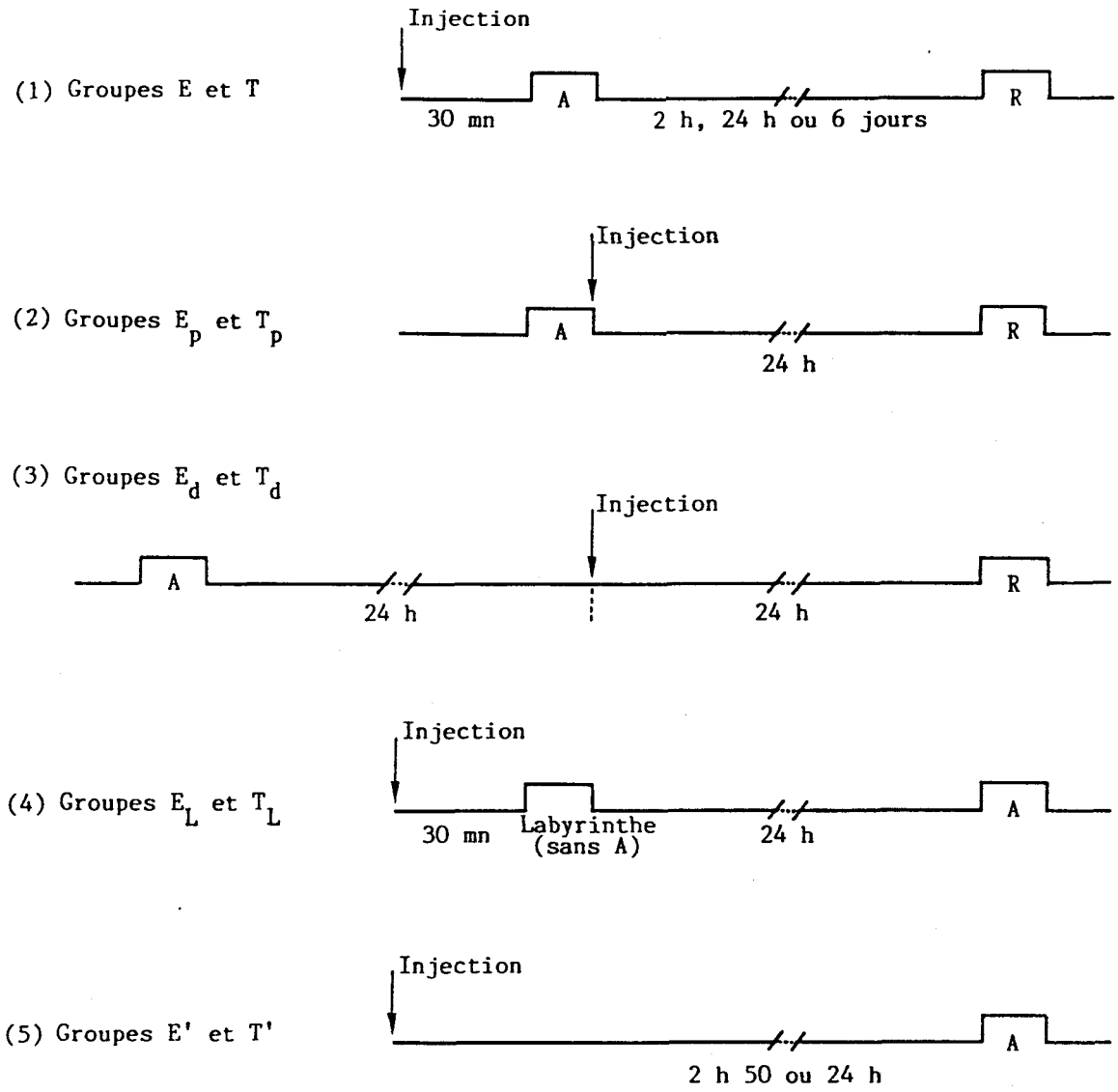


Figure 6. Organisation temporelle des expériences.

A : séance d'acquisition R : séance de rétention.

Les groupes expérimentaux (E) reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes témoins (T) du sérum physiologique. L'injection a lieu 30 minutes avant A (1) ou avant l'exploration du labyrinthe (4).
Le délai injection-A des groupes contrôle E' et T' (5) est égal au délai injection-R des groupes E et T (1). Dans les conditions (2) et (3), le traitement est administré respectivement dès la fin de A et 24 heures après A.

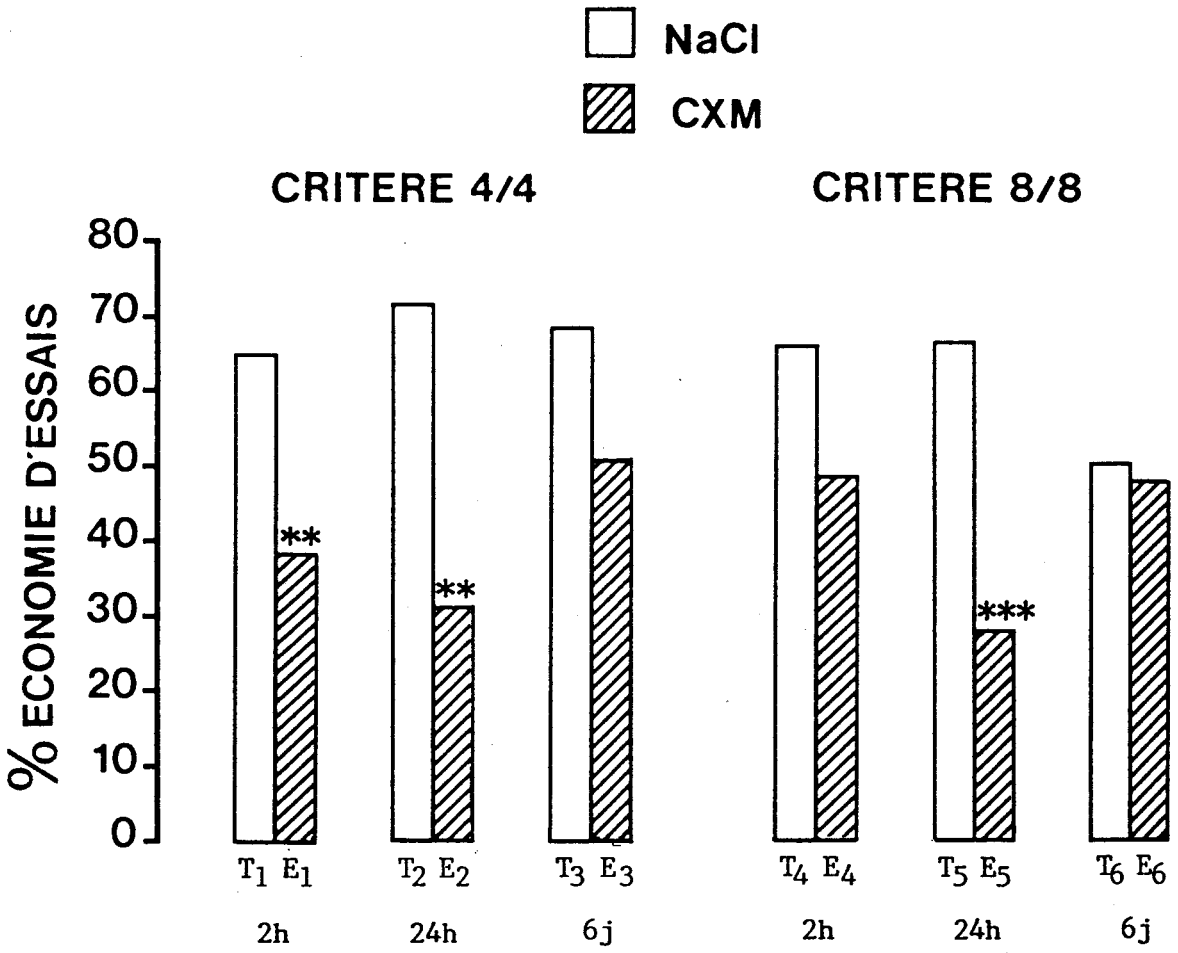


Figure 7. Effets d'une injection pré-essai de cycloheximide (CXM), sur le pourcentage d'économie d'essais, en fonction de deux critères de maîtrise et de trois intervalles de rétention.

**p≤0.02
***p<0.0001

différence significative entre les différents groupes et ceci, que le critère soit de 4/4 (H=3.46; NS) ou de 8/8 (H=5.75; NS). On obtient le même résultat lorsque la comparaison porte sur le temps total moyen de stimulation (valeurs extrêmes : 68,4 - 151 s) lors de l'acquisition (H≤6.35; NS). Les valeurs de ce paramètre seront données ultérieurement pour chaque condition expérimentale.

En résumé, qu'il s'agisse des réponses d'évitement ou des réponses d'échappement réalisées lors de la séance d'apprentissage, la performance des groupes expérimentaux ne diffère pas de celle des groupes témoins. Nous pouvons en conlure qu'une importante inhibition de la synthèse des protéines cérébrales pendant l'acquisition n'affecte apparemment pas la saisie et l'enregistrement de nouvelles informations.

2. Effets de la CXM sur la Rétention

a. Critère d'acquisition peu exigeant (4 évitements consécutifs)

**Intervalle de rétention de 2 heures*

Lorsque le critère d'apprentissage est de 4/4 et que l'épreuve de rétention a lieu 2 heures après la fin de l'acquisition, la performance des animaux est perturbée par l'action de la CXM. La comparaison des pourcentages d'économie d'essais entre les groupes E1 (38%) et T1 (64.6%) fait apparaître une différence significative (U=45; p<0.02). De plus une analyse intra-groupe par un T de Wilcoxon montre que contrairement au groupe T1 (T=0; p<0.01), le groupe E1 ne réalise pas d'économie d'essais (T=28.5; NS).

La composante d'échappement est appréciée par le temps total moyen de stimulation (TTMS). Pour les groupes E1 et T1, il est respectivement de 84 et 78 secondes à l'acquisition, et de 9 et 6 secondes lors du réapprentissage. Les deux groupes améliorent donc très nettement leur performance d'échappement lors de la deuxième épreuve (T=0; p<0.01). La comparaison inter-groupe de ce paramètre en rétention (E1=9 s; T1=6s) conduit à une différence qui n'atteint pas le seuil de signification de p =0.05 (U=60; 0.10>p>0.05).

**Intervalle de rétention de 24 heures.*

Le déficit observé chez les animaux expérimentaux se retrouve lorsque l'examen de la rétention est différé de 24 heures; le calcul d'un U à partir du pourcentage moyen d'économie de chacun des deux groupes (E2=31.1%; T2=71.4%) montre que la différence est significative à p≤0.02 (U=13). L'analyse intra-groupe met en évidence une économie d'essais chez le seul groupe T2 (T=1; p<0.02).

Le TTMS des 2 groupes est semblable à l'acquisition (E2=109 s; T2=151 s). Si chaque groupe échappe mieux au stimulus aversif lors de la deuxième séance, on note toutefois une différence significative entre le groupe E2 (18 s) et le groupe T2 (4,1 s) ($U=12.5$; $p<0.02$).

**Intervalle de rétention de 6 jours*

La perturbation décelée 2 heures et 24 heures après l'apprentissage chez les animaux ayant reçu de la CXM est-elle durable? Afin de répondre à cette question, les animaux des groupes E3 et T3 ont été testés 6 jours après l'apprentissage initial. Dans ces conditions, la différence entre les pourcentages d'économie de E3 (51%) et T3 (68.3%) n'est pas significative ($U=30$; NS). Quel que soit le groupe considéré, les animaux réalisent une importante économie d'essais à la séance de rétention ($T\leq1.5$; $p<0.01$). Le TTMS lors de l'acquisition et lors de la rétention est respectivement de 74.1 secondes et 6.7 secondes pour le groupe E3 et 120,4 secondes et 2,4 secondes pour le groupe T3. Mis à part l'amélioration habituelle de la composante d'échappement d'une séance à l'autre, les TTMS entre les groupes E3 (6.7 s) et T3 (2.4 s) diffèrent significativement lors de la rétention ($U=20.5$; $p<0.05$).

En résumé, avec un critère peu exigeant, un déficit de performance s'observe chez les groupes expérimentaux 2 heures et 24 heures après l'acquisition. Une récupération significative se manifeste au bout de 6 jours.

b. Critère d'acquisition exigeant (8 évitements consécutifs)

Un deuxième critère de maîtrise, plus contraignant (8/8) a été utilisé en conservant les mêmes intervalles temporels entre acquisition et rétention.

**Intervalle de rétention de 2 heures*

Contrairement à ce que nous avons constaté avec le critère faible, la mémorisation de l'apprentissage n'est pas altérée 2 heures après le conditionnement (cf. en particulier le nombre d'essais sur le Tableau IV): les scores des groupes E4 (48.4%) et T4 (65.6%) ne diffèrent pas significativement entre eux ($U=32$; NS). De plus, s'agissant du TTMS, aucune différence inter-groupe n'apparaît tant à l'acquisition (E4=72.7 s; T4=74 s) qu'à la rétention (E4=6.9 s; T4=9.4 s; $U=49$; NS).

Critères et intervalles de rétention	Groupes	N	Nombre moyen d'essais A	Nombre moyen d'essais R	% Economie	U (test bilateral)
Critère 4/4						
2 h	T1	14	10.7 (±0.5)	6.5 (±0.6)	64.6 (±7.6)	p<0.02
	E1	14	10.6 (±0.5)	9.5 (±1)	38 (±8.2)	
24 h	T2	8	11.2 (±0.6)	5.7 (±0.3)	71.4 (±10.3)	p=0.02
	E2	10	10.6 (±0.6)	9.2 (±1)	31.1 (±9.9)	
6 jours	T3	10	9.5 (±0.5)	5.6 (±0.6)	68.3 (±11.5)	p>0.05
	E3	10	10.4 (±0.7)	6.9 (±0.5)	51 (±10.4)	
Critère 8/8						
2 h	T4	10	16.8 (±1.2)	11.2 (±0.7)	65.6 (±5.6)	p>0.05
	E4	10	15.1 (±0.6)	11.5 (±0.5)	48.4 (±8)	
24 h	T5	36	17.4 (±0.6)	11.2 (±0.5)	66 (±4.2)	p<0.0001
	E5	38	15.7 (±0.6)	14.5 (±0.6)	28 (±5.1)	
6 jours	T6	19	15.6 (±1.4)	11.7 (±1.3)	50.2 (±15.1)	p>0.05
	E6	18	16.2 (±0.8)	12.5 (±0.7)	47.5 (±7)	

Tableau IV. Effets d'une injection pré-essai de cycloheximide (groupes E) sur l'acquisition (A) et la rétention (R) du conditionnement, en fonction de deux critères de maîtrise et de trois intervalles de rétention (valeurs moyennes ± erreur-type).

Groupes	N	Redressements A	Redressements R	Comparaisons A contre R
T5	16	5.6±0.5	0.4±0.2	$p < 0.01^{\S\S}$
		$p > 0.05^{\S}$	$p<0.02$	
E5	18	5.8±0.5	2.1±0.4	$p < 0.01$

Tableau V. Activité de redressement des animaux (valeurs moyennes ± erreur-type) dans le compartiment d'attente, lors de la première minute des séances d'acquisition (A) et de rétention (R).

Les animaux ont reçu une injection pré-essai de NaCl (T5) ou de cycloheximide (E5).
§U, test bilatéral.
§§T, test bilatéral.

**Intervalle de rétention de 24 heures*

Un jour après l'acquisition, la performance des sujets expérimentaux est nettement inférieure à celle des sujets témoins. La comparaison statistique des pourcentages moyens d'économie des groupes E5 (28%) et T5 (66%) met en évidence une différence significative ($z=4.49$; $p<0.0001$). D'autre part, en situation de rétention, le groupe T5 réalise une importante économie d'essais ($z=4.7$; $p<0.0001$), tandis que le groupe E5 n'améliore pas significativement sa performance ($z=1.5$; $p=0.13$). A l'apprentissage, le TTMS du groupe E5 est égal à 121.8 secondes et celui du groupe T5 est de 126.3 secondes. Lors de la rétention, les animaux du groupe E5 échappent moins bien au stimulus aversif que les animaux du groupe T5 (17.1 s contre 9.8 s; $z=3.1$; $p=0.002$).

En général, dans un même groupe, le temps total de stimulation nécessaire à l'atteinte du critère d'acquisition varie beaucoup d'un sujet à l'autre. Chez les animaux du groupe E5 par exemple, ce temps est compris entre 13 et 491 secondes. Nous avons subdivisé le groupe E5 en deux sous-groupes de 15 animaux chacun : E5-1, les moins stimulés et E5-2, les plus stimulés à l'acquisition. Alors que les TTMS de E5-1 et E5-2 sont respectivement de 26.7 secondes et 228.8 secondes, leurs pourcentages d'économie (26,7% et 27,9%) ne diffèrent pas entre eux ($U=95.5$; NS). La même subdivision du groupe T5 fournit des TTMS respectivement égaux à 32.7 secondes et 233.5 secondes dans les sous-groupes T5-1 et T5-2; les pourcentages d'économie correspondants sont de 66.9% et 65.9% ($U=115.5$; NS).

Nous avons noté chez 16 animaux témoins (T5) et 18 animaux expérimentaux (E5), le nombre de redressements dans le compartiment d'attente, pendant la première minute des séances d'apprentissage et de réapprentissage. Le tableau V en donne les résultats numériques. Le nombre moyen de redressements ne diffère pas entre les groupes à l'apprentissage ($U=133.5$; NS). Par contre, une différence s'observe au réapprentissage ($U=72$; $p<0.02$). Enfin, dans chaque groupe, le nombre moyen de redressements diminue nettement d'une séance à la suivante (T5 : $T=0$; E5 : $T=6$; dans les deux cas, $p<0.01$).

**Intervalle de rétention de 6 jours*

Bien qu'il persiste un déficit de la composante d'échappement,le phénomène de récupération observé avec un critère peu exigeant se retrouve chez les animaux du groupe E6, testés 6 jours après l'apprentissage. Le U calculé à partir des pourcentages d'économie des groupes E6 (47.5%) et T6 (50.2%) ne révèle aucune différence significative ($U=156$). Le TTMS lors de l'acquisition ne

diffère pas entre les groupes E6 (68.4 s) et T6 (108.6 s); toutefois une différence s'observe chez les mêmes groupes (5.1 s contre 3.1 s) au réapprentissage ($U=90.5$; $p<0.02$).

En résumé, chez les animaux expérimentaux les plus entraînés (critère 8/8), un déficit de performance n'est présent que 24 heures après l'acquisition. A ce délai, la valeur du pourcentage d'économie d'essais des groupes témoins et expérimentaux ne dépend pas du temps total de stimulation nécessaire à la maîtrise de l'apprentissage initial.

3. Evolution temporelle des performances

L'évolution de la performance des animaux sera envisagée, d'une part au cours de l'acquisition, et d'autre part lors du réapprentissage. Puis, les performances des différents groupes seront comparées en fonction des intervalles de rétention étudiés.

a. Courbes d'acquisition et de rétention

Les courbes les plus représentatives sont celles des groupes contenant le plus d'animaux. Nous examinerons plus particulièrement les scores des animaux les mieux entraînés (critère 8/8) qui subissent l'épreuve de rétention, soit 24 heures (N=38 et 36) soit 6 jours (N=18 et 19) après l'apprentissage (groupes E5-T5 et E6-T6). Les premiers essais de chaque séance nous semblent particulièrement importants à considérer, surtout en situation de rétention.

Lors du premier essai d'acquisition, le groupe E5 et le groupe T5 réalisent un pourcentage d'évitement respectivement égal à 21.6 et 13.8% (Figure 8); il tombe à 2 et 5% au deuxième essai, par suite de l'immobilisation des animaux, avec comme conséquence, une mauvaise performance d'échappement. Ce profil de réponse est typique. La durée moyenne de stimulation au deuxième essai (E5=42.7 s; T5=29.5 s) ne diffère pas entre les deux groupes ($z=1.3$; NS) (Figure 9). A partir du troisième essai, la performance des sujet s'améliore progressivement; on note à la fois une réduction de la durée de stimulation et une augmentation du pourcentage d'animaux qui évite le stimulus électrique. L'évolution que nous venons de décrire est caractéristique de la situation d'acquisition; elle se retrouve notamment chez les groupes E6 et T6.

Durant le premier essai de rétention, la similitude des performances des groupes testés un jour après l'acquisition (Figures 8 et 9) se reflète aussi bien dans le pourcentage d'évitement (E5=18.9%; T5=25%) que dans la durée moyenne de stimulation (E5=4.8 s; T5=4.1 s; $z=1.1$, NS). On remarquera que la composante d'évitement ne s'est pas améliorée par rapport au premier essai

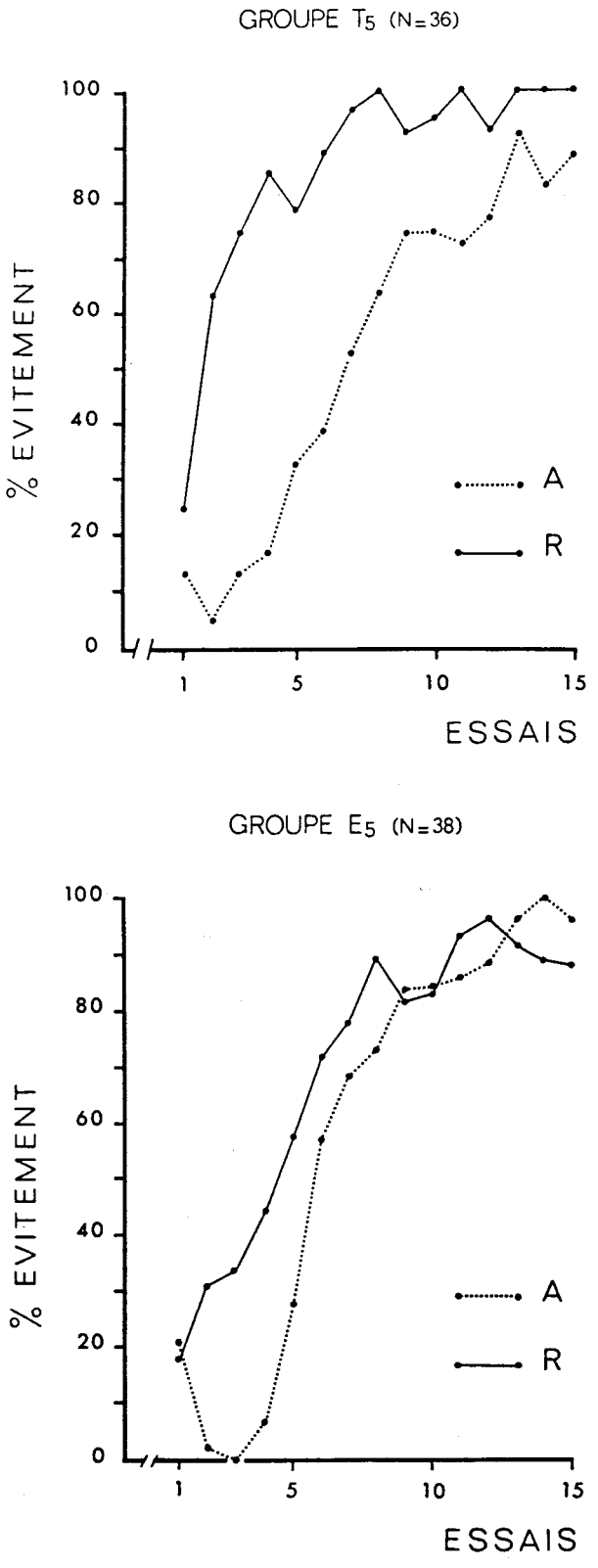


Figure 8. Courbes d'acquisition (A) et de rétention (R) des groupes T5 et E5 (critère 8/8). L'examen de la rétention débute 24 heures après la séance d'acquisition.

Le groupe E5 a reçu de la cycloheximide avant la séance d'acquisition.
On notera chez le groupe T5, une nette amélioration de la performance lors de l'épreuve de rétention. Au-delà du 15ème essai, les performances atteignent un plafond.

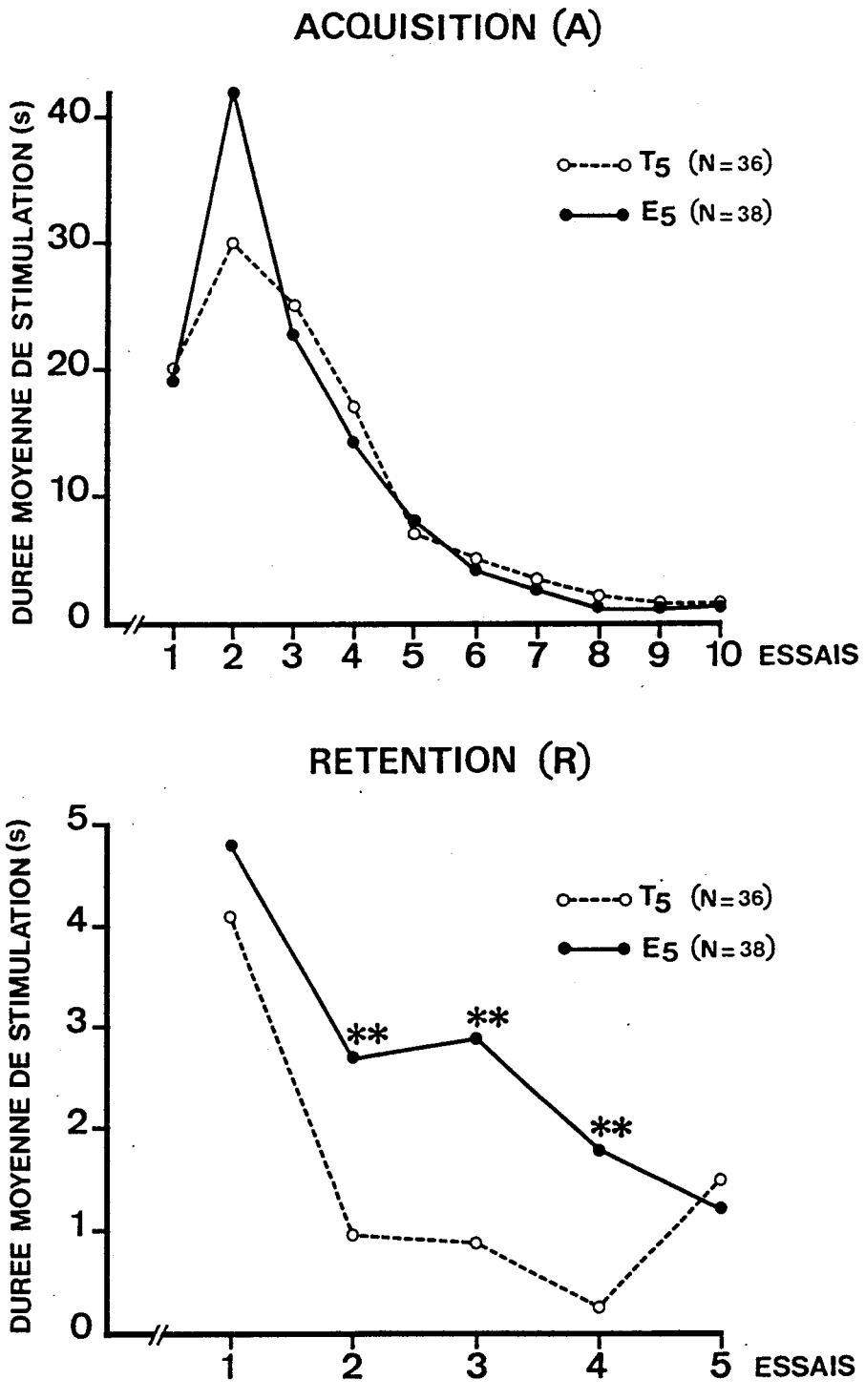


Figure 9. Performance d'échappement des groupes T5 et E5 (critère 8/8).

L'intervalle de rétention est de 24 heures. A partir du 5ème essai (situation R), les performances inter-groupes sont semblables.

Le groupe E5 a reçu de la cycloheximide avant la séance d'acquisition.

**Significativement différent de l'essai correspondant du groupe T5 ($p<0.01$).

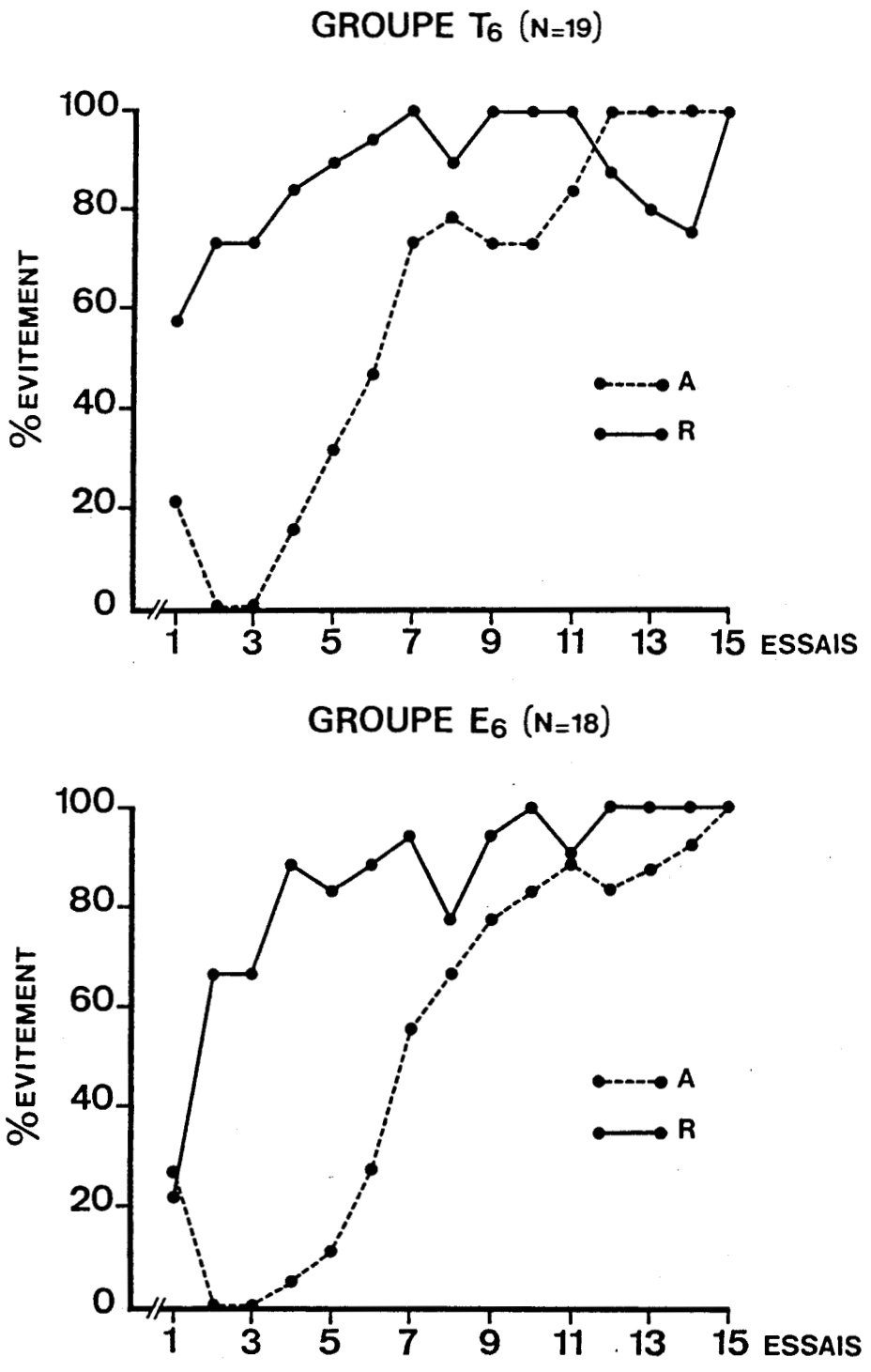


Figure 10. Courbes d'acquisition (A) et de rétention (R) des groupes T6 et E6 (critère 8/8). L'examen de la rétention débute 6 jours après la séance d'acquisition.

Le groupe E6 a reçu de la cycloheximide avant la séance d'acquisition.
Une différence inter-groupes significative ($p<0.05$) apparaît au premier essai de rétention.

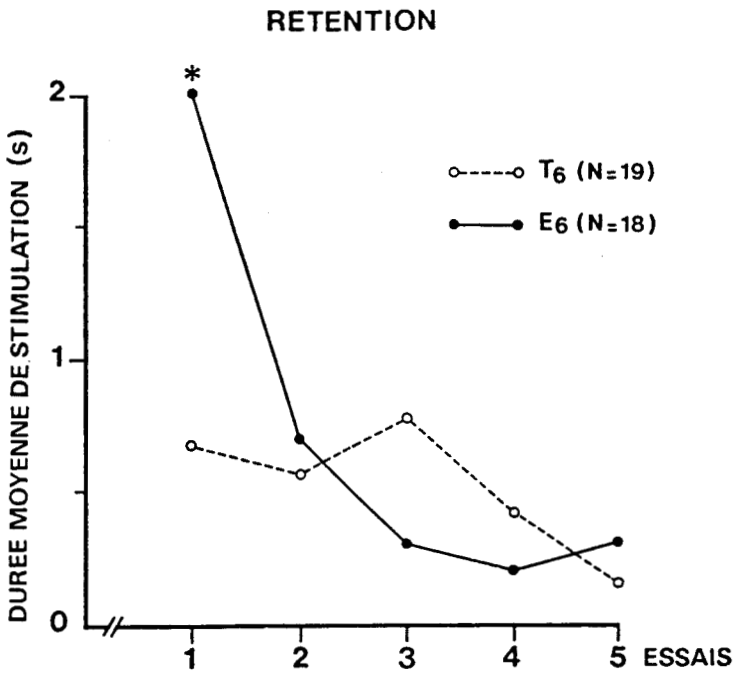


Figure 11. Performance d'échappement des groupes T6 et E6 (critère 8/8). L'intervalle de rétention est de 6 jours. A partir du second essai, les performances sont semblables.
Le groupe E6 a reçu de la cycloheximide avant la séance d'acquisition.
*Significativement différent du premier essai du groupe T6 ($p<0.05$).

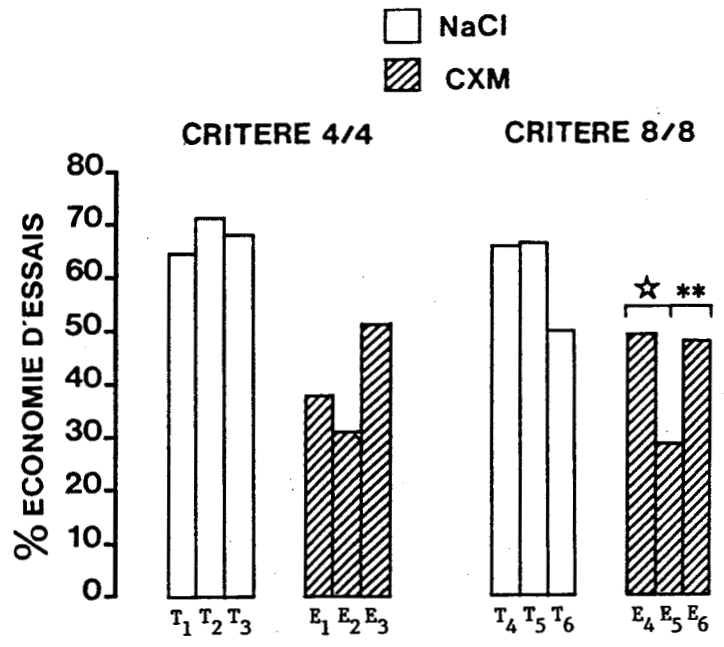


Figure 12. Influence de l'intervalle de rétention sur le pourcentage d'économie d'essais, en fonction de deux critères de maîtrise.
L'épreuve de rétention a lieu 2 heures (T1, E1, T4, E4), un jour (T2, E2, T5, E5) ou 6 jours (T3, E3, T6, E6) après la séance d'acquisition.
CXM : cycloheximide

Comparaisons inter-groupes :
☆: p=0.06
**: p=0.02

d'acquisition. Au second essai, chaque groupe améliore sa performance d'échappement (E5=2.7 s T5=0.97 s; $z \geq 2.88$; $p < 0.005$). Le gain réalisé par E5 conduit à un accroissement non significatif du pourcentage d'évitement qui, de 18,9% atteint 32.5% ($X2=1.2$; NS); chez le groupe T5,il passe de 25 à 63.8% ($X2=8.8$; $p < 0.01$). Les comparaisons inter-groupes portant sur la durée moyenne de stimulation (Figure 9) indiquent une différence significative aux essais 2, 3 et 4 ($z \geq 2.39$; $p \leq 0.01$). A partir de l'essai 5, les performances des deux groupes deviennent semblables ($z \leq 1.2$; NS).

Les courbes d'acquisition des groupes subissant l'épreuve de rétention 6 jours après la séance d'apprentissage (Figure 10) présentent les caractéristiques générales déjà décrites.

Au premier essai de rétention, le pourcentage d'évitement du groupe E6 (22.7%) et celui du groupe T6 (57.8%) diffèrent significativement entre eux ($X2=4.87$; $p < 0.05$); la durée moyenne de stimulation (Figure 11) diffère également (2 s contre 0.68 s ; $U=96$; $p < 0.05$). L'amélioration de la performance d'évitement du groupe E6 entre le premier (22.7%) et le second essai (66.6%) n'est pas significative ($X2=3.5$; $0.10 > p > 0.05$) bien qu'elle s'accompagne d'une amélioration des réponses d'échappement ($T=29$; $p < 0.05$). Les performances des groupes T6 et E6 sont équivalentes à partir du second essai.

b. Performances et intervalles de rétention

Nous pouvons comparer, pour chacun des deux critères, le pourcentage d'économie réalisé par les divers groupes E et T, en fonction de l'intervalle de rétention (Figure 12).

Les trois groupes témoins devant atteindre le critère de 4/4, ne diffèrent pas significativement entre eux ($H=0.39$; NS) ; il en est de même des groupes expérimentaux correspondants ($H=1.96$; NS). Avec le critère de 8/8, les analyses statistiques indiquent, d'une part que la différence n'est pas significative entre les groupes témoins ($H=1.86$), d'autre part, qu'il existe une différence significative entre les trois groupes expérimentaux ($H=6.5$; $p < 0.05$). Le groupe E5 qui effectue le réapprentissage un jour après l'acquisition diffère significativement du groupe E6 testé à 6 jours ($z=2.20$; $p=0.02$). La différence entre E5 et E4 testé à 2 heures,n'atteint pas le niveau de signification choisi ($z=1.83$; $p=0.06$). Enfin, le groupe E4 ne diffère pas du groupe E6 ($U=89.5$; NS).

La comparaison du TTMS à la rétention ne met pas en évidence de différence significative entre les groupes témoins (Groupes entraînés jusqu'au critère 4/4 : $H=1.78$; NS; Groupes entraînés jusqu'au critère 8/8 : $H=4.6$; NS). Le même résultat s'observe entre

les groupes expérimentaux peu entraînés (H=4.1; NS). Par contre, les groupes expérimentaux les plus entraînés diffèrent entre eux (H=12.3; p<0.01): le groupe E5 testé à 24 heures diffère à la fois du groupe E6 testé à 6 jours (z=3.3; p=0.001) et du groupe E4 testé à 2 heures (z=1.93; p=0.05). Aucune différence significative n'apparaît aux intervalles de rétention extrêmes (2 h contre 6 jours; U=72.5; NS).

La prise en compte du pourcentage d'évitement obtenu lors du premier essai de réapprentissage montre que le groupe T6 réalise un score élevé (57.8%); il n'est cependant pas significativement supérieur à celui du groupe T5 (25%) au seuil de 0.05 (X2=3.3; 0.10>p>0.05).

En résumé l'intervalle de rétention influe sur la performance des groupes expérimentaux les plus entraînés : on obtient un profil en U, le creux se situant à 24 heures. L'allongement du délai de rétention de 24 heures à 6 jours a un effet sur la performance d'échappement des groupes témoins (T5 contre T6) et expérimentaux (E5 contre E6) visible surtout au premier essai de réapprentissage. Paradoxalement, la meilleure performance s'observe au délai de rétention le plus long (Figure 13).

B. Injection de cycloheximide en post-essai

Le critère à atteindre est de 4 évitements consécutifs. Les résultats sont indiqués dans le tableau VI.

1. Injection aussitôt après l'acquisition

Les animaux effectuent d'abord l'apprentissage d'évitement (critère 4/4). Puis ils reçoivent une injection de CXM ou de sérum physiologique, en post-essai (p),aussitôt après l'acquisition (groupes Ep et Tp). L'intervalle de rétention est de 24 heures (Figure 6, ligne 2).

La valeur des pourcentages d'économie (Figure 14) des groupes Ep (61.4%) et Tp (74.4%) traduit la similitude de leurs performances (U=26.5; NS). Toutefois, lors du réapprentissage, les animaux du groupe Ep (TTMS=22.5 s) échappent moins bien au stimulus électrique que les animaux du groupe Tp (TTMS=6.8 s) (U=15; p<0.05).

2. Injection 24 heures après l'acquisition

Chez les groupes Ed et Td,l'injection est différée (d) de 24 heures. L'intervalle de rétention est de 48 heures (Tableau VI). On notera que le délai injection-rétention est de 24 heures (Figure 6,ligne 3).

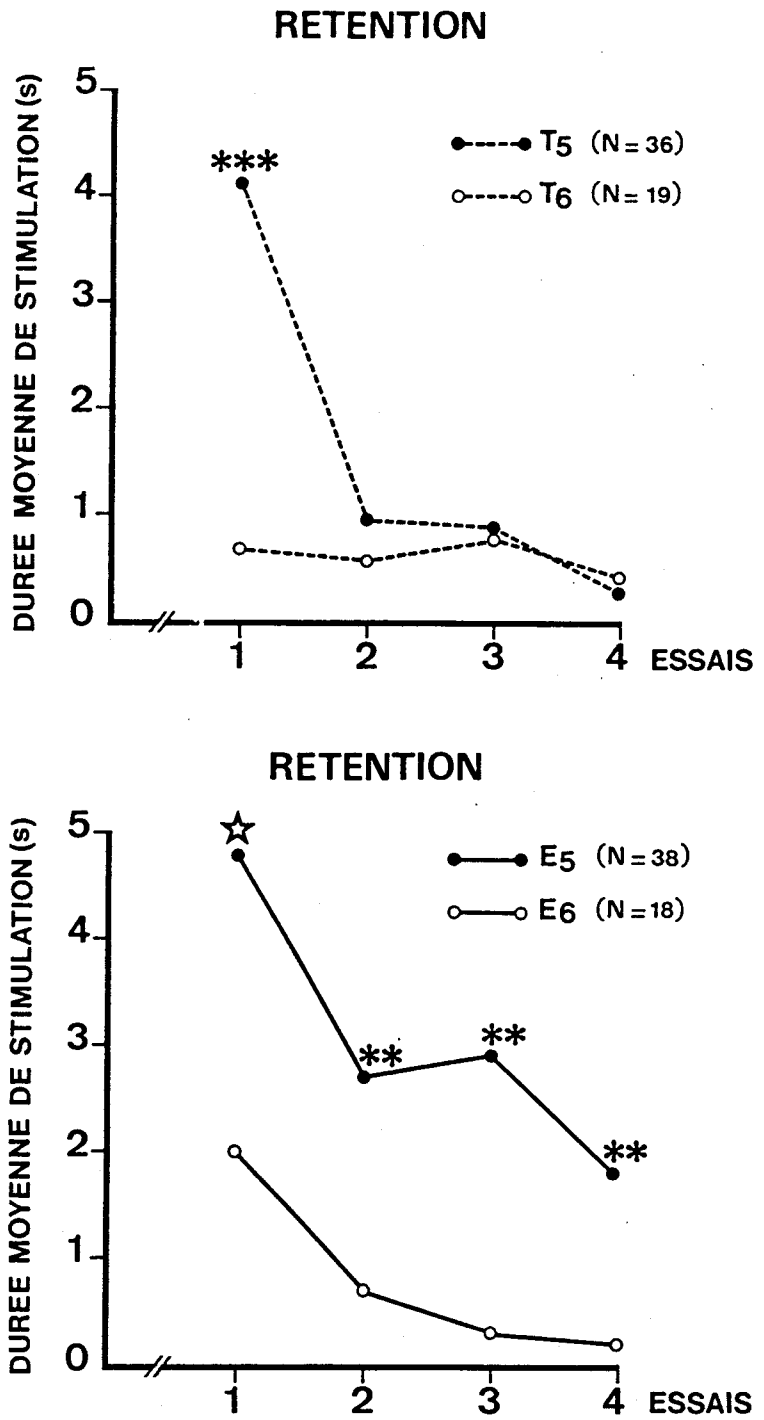


Figure 13. Influence de l'intervalle de rétention sur la performance d'échappement des groupes les plus entraînés (critère 8/8).

L'examen de la rétention débute soit 24 heures (T5, E5), soit 6 jours (T6, E6) après la séance d'acquisition. Des différences significatives ne s'observent que lors des premiers essais.
Les groupes E5 et E6 ont reçu de la cycloheximide avant la séance d'acquisition.

Comparaisons inter-groupes essai par essai:
☆: p=0.06
**: p≤0.02
***: p=0.006

Intervalles de rétention	Groupes	N	Moment de l'injection	Nombre moyen d'essais A	Nombre moyen d'essais R	% Economie	U (test bilatéral)
24 h	T_P	9	Aussitôt après A	11.3 (±1.1)	6.8 (±0.6)	61.4 (±5.6)	
							p>0.05
	E_P	9		11.2 (±1)	6.1 (±0.7)	74.4 (±5.1)	
48 h	T_D	10	24 h après A	10.6 (±0.6)	5.9 (±0.5)	70.6 (±8.5)	
							p>0.05
	E_D	10		11.4 (±0.5)	6.2 (±0.5)	68.6 (±6.9)	

Tableau VI. Effets d'une injection post-essai de cycloheximide (groupes E) sur la rétention (R) du conditionnement, en fonction du moment de l'injection et de deux intervalles de rétention (valeurs moyennes ± erreur-type).

Le critère à atteindre est de 4/4.
A = Séance d'acquisition.

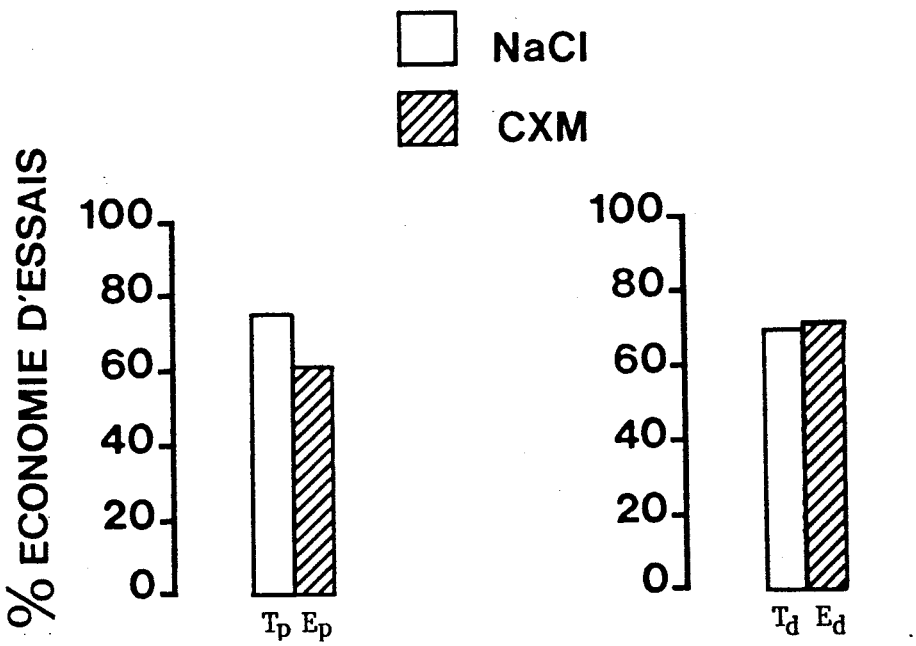


Figure 14. Effets d'une injection de cycloheximide (CXM) en post-essai immédiat (Ep) ou différé (Ed) de 24 heures, sur le pourcentage d'économie d'essais. Le critère à atteindre est de 4/4. L'intervalle de rétention est de 24 heures (Tp, Ep) ou de 48 heures (Td, Ed). Le délai injection-rétention reste égal à 24 heures.

Aucune différence significative n'apparaît entre les groupes (p>0.05).

Les pourcentages d'économie (Figure 14) des groupes Ed (70.6%) et Td (68.6%) ne diffèrent pas significativement entre eux (U=43.5; NS). Le TTMS lors de la rétention (Ed=12s; Td=10.4s) ne diffère pas non plus entre ces deux groupes (U=48; NS).

C. Expériences de contrôle

Une perturbation de la performance lors du réapprentissage a été observée chez les animaux des groupes E1, E2 et E5, testés respectivement 2 heures (critère 4/4) et 24 heures (critère 4/4 et 8/8) après l'acquisition (Tableau IV). Toutefois, l'utilisation d'agents chimiques, à des concentrations telles qu'ils inhibent sévèrement la synthèse des protéines cérébrales, entraîne des perturbations temporaires de l'état général des animaux qui se traduisent, entre autres, par l'apparition de diarrhée avec perte de poids (FLEXNER et al., 1967; BARONDES et COHEN, 1967a). Nous avons constaté que les rats expérimentaux perdent en moyenne 8 grammes un jour après l'injection, tandis que dans le même temps, les sujets témoins grossissent de 3 grammes environ; cette différence pondérale de 11 grammes persiste pendant au moins 6 jours. L'apparition de diarrhée n'est pas systématique. Lorsqu'elle est présente, elle ne se manifeste qu'à partir de la 3ème heure après l'injection et a disparu à 24 heures. Nous n'avons jamais trouvé de corrélation (Rhô de Spearman) entre la perte de poids ou la présence de diarrhée et la qualité de la performance en situation de réapprentissage. SEGAL et al., (1971) ont montré chez la souris, qu'une injection sous-cutanée de CXM provoque une diminution de l'activité locomotrice. Dans nos expériences, une hypoactivité se remarque 6 h après l'injection de CXM. Elle a apparemment disparu un jour après le traitement.

Afin de préciser le degré de spécificité des effets de la CXM sur la performance des sujets expérimentaux lors de l'épreuve de rétention, nous avons effectué un certain nombre d'expériences complémentaires. La séance de familiarisaion (cf supra) est identique pour tous les sujets. Huit groupes de rats ont été constitués : quatre doivent atteindre le critère de 4 évitements consécutifs et quatre le critère de 8 évitements consécutifs.

Le nombre moyen d'essais nécessaire à l'atteinte du critère d'apprentissage ne diffère pas entre les huit groupes (4/4 : H=0.40; NS; 8/8 : H=2.25; NS). Il en est de même, lorsqu'on prend en compte le TTMS (4/4 : H=1.2; NS; 8/8 : H=1.27; NS).

Les résultats numériques se trouvent dans le tableau VII.

1. Injection de CXM associée à la situation de labyrinthe

Trente minutes après une injection sous-cutanée de CXM (Groupe EL) ou de sérum physiologique (TL), les animaux sont placés individuellement dans le labyrinthe (L) pendant 30 minutes (Figure 6, ligne 4). Ils ne sont pas soumis à une séance d'apprentissage. L'activité locomotrice de chaque sujet est appréciée comme suit : on compte 1 chaque fois que l'animal change d'allée et on relève les scores de 5 en 5 minutes. Un jour après cette séance de libre exploration, tous les animaux effectuent l'apprentissage d'évitement actif habituel dans le même labyrinthe; le critère d'acquisition est fixé à 8 évitements consécutifs.

La figure 15 indique le décours temporel de l'activité locomotrice des animaux par blocs de 5 minutes, l'activité globale moyenne sous forme d'histogrammes et la fréquentation relative des allées. Aucune des 3 comparaisons inter-groupes ne met en évidence de différences significatives ($U \geq 52.5$; NS). La légère baisse d'activité dans les 15 dernières minutes n'est pas non plus significative (EL=13.9; TL=21.5; U=40.5; NS).

La libre exploration du labyrinthe par les animaux ayant reçu de la CXM n'a aucune incidence sur l'apprentissage d'un conditionnement d'évitement actif dans le même labyrinthe, 24 heures plus tard (Tableau VII).

2. Injection de CXM avant l'acquisition

Pour chacune des trois situations où un déficit a été observé en rétention, nous avons utilisé deux groupes contrôles qui reçoivent soit de la CXM (groupe E'), soit du sérum physiologique (groupe T'); le délai traitement-acquisition chez les groupes E' et T' est égal au délai traitement-rétention des groupes E et T correspondants (Figure 6, ligne 5). Dans ces conditions, l'état général des sujets d'un groupe E', lors de l'acquisition, peut être considéré comme relativement comparable à celui des animaux du groupe E equivalent, lors de la rétention. Rappelons que suivant l'exigence du critère de maîtrise, la durée moyenne de l'acquisition est de 20 ou 30 minutes. Compte tenu des différents paramètres temporels, le délai séparant l'administration du traitement du début de l'acquisition est de 2 heures 50 pour les groupes E'1 et T'1 (critère 4/4). Un intervalle de 24 heures a été conservé chez les groupes E'2-T'2 (critère 4/4) et E'5-T'5 (critère 8/8).

Quel que soit le groupe expérimental considéré, le nombre moyen d'essais nécessaire à l'atteinte du critère lors de l'apprentissage

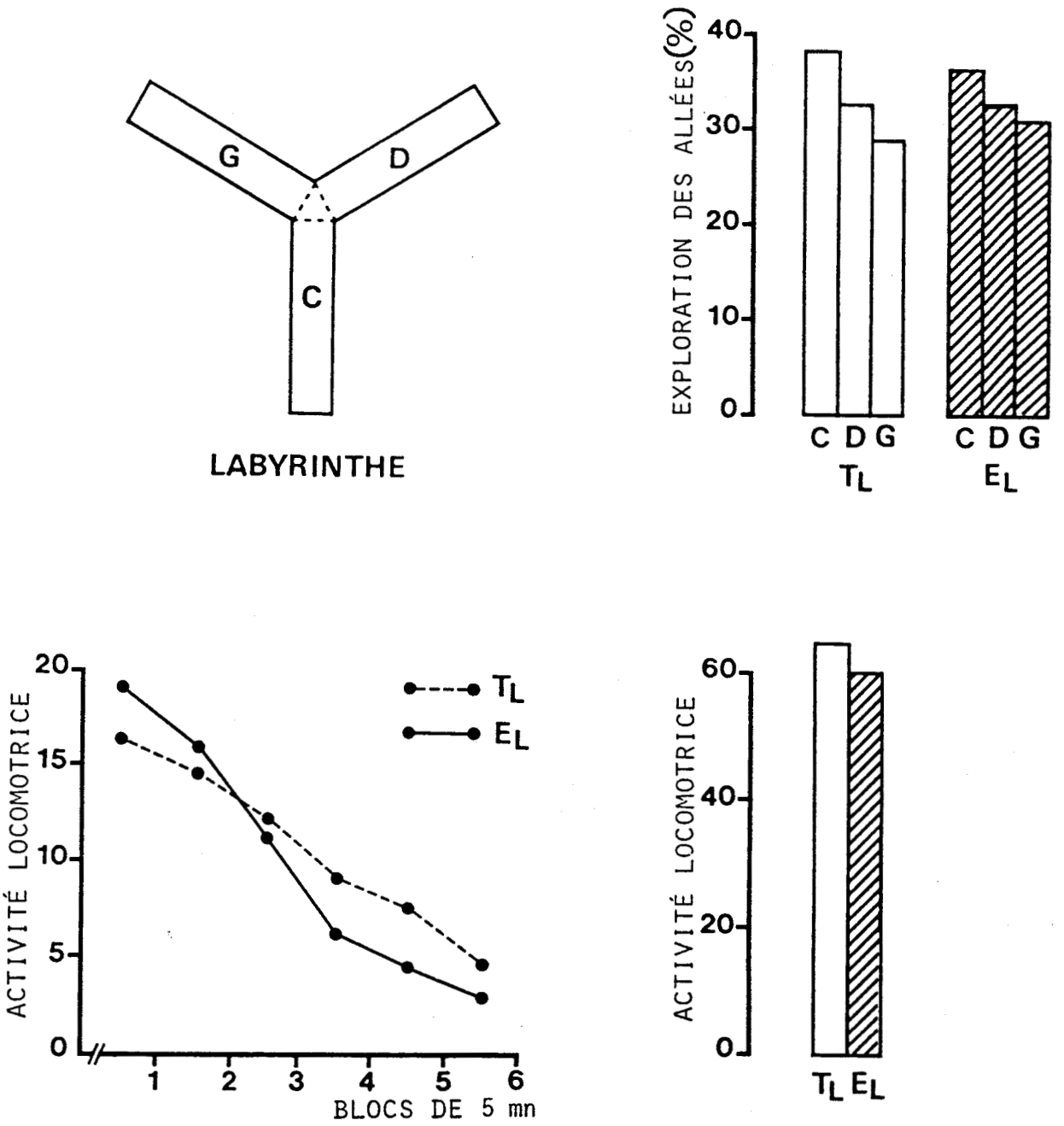


Figure 15. Activité locomotrice dans le labyrinthe 30 minutes après une injection de NaCl (T1) ou de cycloheximide (E1). Au cours de l'exploration qui dure 30 minutes, on compte 1 chaque fois que le rat change d'allée.

En haut : exploration (en %) des allées centrale (C), droite (D) et gauche (G) du labyrinthe.
En bas : activité locomotrice moyenne par blocs de 5 minutes et à l'issue des 30 minutes d'exploration.

Les aspects quantitatif et qualitatif de l'activité locomotrice dans le labyrinthe ne sont pas modifiés par la cycloheximide.

Critères et intervalle de rétention	Groupes	N	Moment de l'injection	Nombre moyen d'essais A	Nombre moyen d'essais R	% Economie	U (test bilatéral)
Critère 4/4							
24 h	T'1	10	2 h 50 avant A	11.1 (±0.5)	5.9 (±0.5)	70.7 (±9.3)	p>0.05
	E'1	10		10.6 (±0.8)	6.3 (±0.7)	64.9 (±10.1)	
	T'2	20	24 h avant A	10.6 (±0.7)	-	-	
	E'2	20		11.8 (±0.6)	-	-	
Critère 8/8							
24 h	T'5	20	24 h avant A	16.6 (±0.6)	11.1 (±6.5)	62.9 (±6.5)	p>0.05
	E'5	20		15.8 (±0.7)	10.7 (±0.7)	67.9 (±6.7)	
(intervalle L - A)	T_L	11	30 mn avant L	14.9 (±0.6)	-	-	
	E_L	11		15.6 (±1)	-	-	

Tableau VII. Performances des groupes de contrôle (valeurs moyennes ± erreur-type).

Les groupes E reçoivent de la cycloheximide et les groupes T du NaCl. Les groupes E_L et T_L effectuent une libre exploration du labyrinthe (L) 24 heures avant la séance d'acquisition (A) ; ils ne subissent pas d'épreuve de rétention (R).

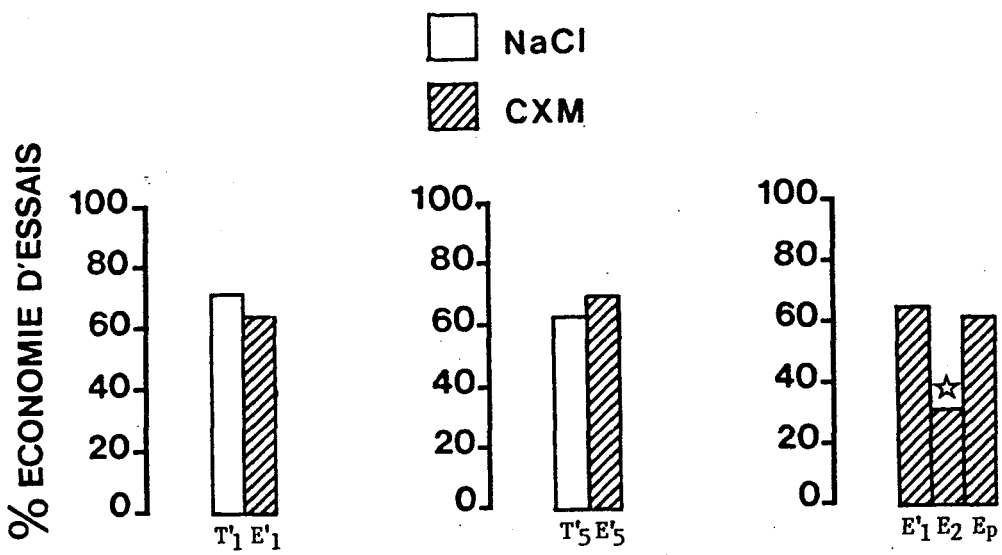


Figure 16. Expériences de contrôle. L'injection est faite 2 h 50 (T'1, E'1 ; critère 4/4) ou 24 heures (T'5, E'5 ; critère 8/8) avant la séance d'acquisition. L'intervalle de rétention est de 24 heures.

Les groupes E'1, E2, et Ep reçoivent la cycloheximide (CXM) respectivement 2 h 50 et 30 minutes avant l'apprentissage, ou immédiatement après (critère 4/4).

Comparaison entre le groupe E2 d'une part, et les groupes E'1 ou Ep d'autre part :
☆: $p<0.10$

ne diffère pas significativement de celui du groupe témoin comparable (Tableau VII).

La maîtrise de l'apprentissage nécessite en moyenne 10.6 essais pour le groupe E'1 et 11.1 essais pour le groupe T'1. De plus, une épreuve de rétention a lieu 24 heures plus tard. Les pourcentages d'économie du groupe expérimental (64.9%) et du groupe témoin (70.7%) ne diffèrent pas entre eux (U=40.5; NS) (Figure 16). On ne note pas de différence significative inter-groupe (U=42; NS) lorsqu'on compare les TTMS à la rétention (E'1=18.8 s; T'1=18.2 s).

Les animaux des groupes E'2 et T'2 mettent respectivement 11,8 essais et 10,6 essais pour acquérir le conditionnnement d'évitement. Le groupe E'5 atteint le critère d'acquisition en 15.8 essais et le groupe T'5 en 16.6 essais en moyenne. Les rats de ces deux derniers groupes ont été soumis à une séance de rétention 24 heures après la fin de l'acquisition. Nous avons pu ainsi nous assurer que les animaux expérimentaux avaient aussi bien mémorisé l'apprentissage que les sujets témoins. Effectivement, le réapprentissage s'effectue en 10.7 essais en moyenne pour le groupe E'5 et 11.1 essais pour le groupe T'5; ces valeurs permettent de calculer des pourcentages moyens d'économie (E'5=67.9%; T'5=62.9%) qui ne diffèrent pas significativement entre eux (U=173; NS) (Figure 16). La similitude des performances en situation de rétention inclut la composante d'échappement, appréciée par le TTMS (E'5=4.1 s; T'5=11.4 s; U=145.5; NS).

3. Injection de CXM proche de l'acquisition

Considérons le pourcentage moyen d'économie des groupes expérimentaux qui ont reçu la CXM soit 2 heures 50 (E'1) soit 30 minutes (E2) avant l'apprentissage, ou en post-essai immédiat(Ep) ($H=5.30$; $0.10>p>0.05$). La comparaison des performances des groupes E2 (31.1%) et Ep (61.4%) d'une part, E2 et E'1 (64.9%)d'autre part (Figure 16), donne un U dont la valeur s'approche du seuil de signification retenu (U=23.5; $0.10>p>0.05$).

Les résultats de toutes les expériences de contrôle indiquent que le déficit de performance observé lors de l'examen de la rétention chez les animaux des groupes E1,E2 et E5 (voir Tableau IV) n'est pas imputable à une perturbation de l'état général des sujets consécutive à l'administration de CXM.Ce point sera développé dans la discussion.

III. DISCUSSION

A. Rappel des Résultats

Une forte inhibition (76%) de la synthèse protéique du cerveau, n'affecte pas l'acquisition du conditionnement. Deux heures après l'apprentissage, la rétention est perturbée uniquement chez le groupe expérimental le moins entraîné. Par contre, un déficit de performance s'observe à long terme (24 h) indépendamment du niveau d'acquisition de la tâche. Cette perturbation est temporaire; on note une amélioration significative lorsque l'examen de la rétention a lieu 6 jours après la première épreuve.

Avant de comparer nos résultats avec les données de la littérature, puis d'en aborder l'interprétation, il convient de préciser la nature des effets perturbateurs observés, c'est-à-dire d'en discuter la spécificité.

B. Nature des effets comportementaux induits

L'observation du comportement des animaux expérimentaux, lors de l'épreuve de rétention, montre que les réponses d'échappement s'effectuent vers l'allée correcte; ceci indique que la discrimination droite-gauche est conservée. Le nombre d'essais supplémentaires (par rapport aux sujets témoins) pour réatteindre le critère traduit une perturbation de la composante d'évitement et également une altération des réponses d'échappement. Une curieuse dissociation apparaît à 6 jours : alors que la performance globale d'évitement est correcte (cf. nombre d'essais et pourcentage d'économie), la performance d'échappement -appréciées par le TTMS- est inférieure à celle des sujets témoins. Le traitement pharmacologique semble donc affecter les réponses d'échappement de façon plus durable que les réponses d'évitement. Ce type de résultat n'est pas exceptionnel. UNGERER (1969, 1971) a déjà mis en évidence des effets sélectifs de la puromycine sur les différentes composantes d'un apprentissage discriminatif.

Quelle que soit la nature de la composante de l'apprentissage sensible au traitement, le problème du degré de spécificité de la perturbation constatée se pose : s'agit-il d'un déficit mnésique véritable ou plutôt d'effets affectant l'état général des animaux et (ou) leur motivation?

1. Altération de l'état général

L'hypoactivité remarquée chez les animaux expérimentaux dans les heures qui suivent le traitement pourrait rendre compte de la détérioration de leur performance. Toutefois, plusieurs arguments permettent d'éliminer cette première explication. D'une part, les expériences de contrôle montrent que les sujets qui ont reçu de la CXM environ 3 heures avant le début de l'acquisition, maîtrisent et retiennent le conditionnement d'évitement aussi bien que les sujets témoins. D'autre part, lorsque l'épreuve de rétention survient 2 heures après la fin de l'apprentissage et bien que les effets adverses dus au traitement expérimental soient vraisemblablement les mêmes pour tous les sujets, la présence ou l'absence d'effets perturbateurs dépend du niveau d'exigence du critère d'acquisition; un tel résultat ne saurait s'expliquer en invoquant simplement une dépression de l'état général des animaux. De plus, un jour après le traitement, les sujets ne présentent plus aucun signe de ralentissement moteur (voir Tableau V) et pourtant leur pourcentage d'économie tend à être inférieur à celui des animaux hypoactifs testés 2 heures après l'acquisition (critère 8/8 : $p=0.06$).

Si la perturbation présente à un jour relève d'un effet proactif du traitement, alors on doit l'observer chaque fois que le délai injection-épreuve d'acquisition (ou de rétention) est de 24 heures. Les résultats des expériences de contrôles infirment cette prévision puisque : (1) 24 heures après une injection de CXM (associée ou non à la situation de labyrinthe), l'acquisition est correcte, quel que soit le critère de maîtrise; (2) administré immédiatement après l'épreuve d'acquisition, le traitement pharmacologique n'affecte pas le pourcentage d'économie d'essais des animaux expérimentaux, lors du test de rétention, 24 heures plus tard; (3) la CXM injectée un jour avant l'épreuve de rétention d'un apprentissage bien fixé n'a pas d'effets perturbateurs.

2. Effets motivationnels

Une autre objection au caractère spécifique des effets rapportés dans ce travail a trait à des répercussions possibles du traitement expérimental sur la motivation des animaux à se soustraire au stimulus aversif. De fait, cette objection peut être considérée sous deux angles différents : le traitement réduirait de façon inconditionnelle l'effet aversif de la stimulation électrique; il pourrait aussi intervenir directement en tant que stimulus aversif qui, par conditionnement, serait susceptible de modifier la "force" de l'association s'établissant entre la réponse

comportementale et l'administration de l'agent renforçateur négatif. Nous envisagerons rapidement le premier point et beaucoup plus longuement le second aspect de l'objection.

a. Effets de la CXM sur le seuil nociceptif

Le traitement pharmacologique n'entraîne certainement pas d'élévation notable du seuil de sensibilité à la douleur, puisqu'il n'a pas d'effets perturbateurs sur la phase d'acquisition du conditionnement, comme l'indique la similitude des performances des animaux expérimentaux et des sujets témoins. Dans la suite de ce travail, nous ferons état d'autres résultats allant dans le même sens.

b. Effets aversifs de la CXM

N'importe quel traitement expérimental peut avoir, non seulement un impact sur les processus mnésiques mais aussi des effets aversifs ou au contraire appétitifs (DEUTSCH, 1969; DEWEER, 1970; McGAUGH, 1973; NAKAJIMA, 1973). Deux exemples suffiront à montrer l'ancienneté et la généralité de ce problème. Lorsqu'un électrochoc, administré après l'acquisition d'un conditionnement d'évitement entraîne une perturbation de la rétention, on peut se demander dans quelle mesure le déficit "mnésique" n'est pas explicable, en invoquant seulement les effets aversifs du traitement (COONS et MILLER, 1960). Si une stimulation électrique centrale ménagée, délivrée en post-essai, améliore la mémorisation d'un apprentissage, il est souhaitable de s'assurer que cette intervention ne représente pas un renforcement positif pour l'animal. Cette vérification limite le nombre d'interprétations possibles des résultats (BLOCH et al., 1966; DESTRADE et al., 1973).

Il a été montré que plusieurs inhibiteurs de la synthèse protéique (CXM,AXM,ANI) peuvent provoquer une aversion conditionnée au goût chez la souris (NAKAJIMA, 1974; UNGERER et al., 1975; SQUIRE et al., 1975), le rat (BOOTH et SIMSON, 1973; BOOTH et PILCHER, 1973) et le poussin (BOLAS et al., 1979). La problématique de certains travaux ne concerne que la mise en évidence d'effets aversifs de ces substances, indépendamment d'éventuels effets amnésiants (BOOTH et SIMSON, 1973; BOOTH et PILCHER, 1973; NAKAJIMA, 1974). Par contre, d'autres études ont pour but de dissocier effets aversifs et effets amnésiants du traitement (SQUIRE et al., 1975; UNGERER et al., 1975; BOLAS et al., 1979; DAVIS et al., 1980). Dans un travail très élaboré, UNGERER et al., (1975) ont clairement montré chez la souris, qu'une injection post-essai d'AXM entraîne

une aversion conditonnée qui perturbe la consommation ultérieure de nourriture.

En général, on pense à l'intervention possible d'effets aversifs d'un traitement lorsqu'on utilise un apprentissage appétitif. Toutefois, la question reste pertinente lorsqu'il s'agit d'un apprentissage comprenant un événement aversif tel qu'une stimulation électrique (conditionnement d'évitement); il peut en effet se produire une sommation ou une interaction entre les effets aversifs des deux agents. Ce problème a été au mieux sous-estimé (NAKAJIMA, 1973).

Dans nos expériences, les animaux sont souvent malades après injection de CXM. L'éventualité de l'établissement d'une aversion conditionnée mérite donc notre attention. Selon cette hypothèse, l'animal associerait la maladie avec des indices situationnels présents pendant l'acquisition. Ultérieurement, il apparaîtra un accroissement du niveau de peur (par rapport aux sujets témoins) qui, compte tenu de la nature de la tâche, pourra altérer la performance lors du réapprentissage.

Discutons cette hypothèse dans le cadre de nos conditions expérimentales. Bien que le début de la maladie soit difficile à apprécier, rappelons que la diarrhée apparaît 3 heures environ après l'administration de CXM; ce signe n'est d'ailleurs pas toujours présent. Si l'aversion induite par la CXM est forte, la simple association par les animaux de la situation de labyrinthe avec la maladie, devrait suffire à la faire apparaître lors d'une séance d'acquisition ultérieure. Nous avons vu que tel n'est pas le cas. A partir de ce résultat, on pourrait être tenté de conclure purement et simplement à l'absence d'effets aversifs du traitement. Cette conclusion est confortable mais peut-être un peu trop rapide. En effet, il est hautement probable que l'aversion conditionnée dépend de nombreux facteurs. Même dans le cas privilégié d'une aversion à un goût, qui se révèle d'emblée particulièrement forte et persistante (KALAT, 1973), une modulation expérimentale de ce processus reste possible (MARCANT, 1982). Nous sommes donc en droit de supposer que le degré d'aversion est fonction de nombreux facteurs parmi lesquels nous retiendrons, la durée de l'apprentissage, le temps total de stimulation reçue au cours de la première séance et surtout, le délai séparant l'acquisition de l'apparition de la maladie (MARCANT, 1982).

Si l'importance de l'aversion induite était corrélée positivement avec la durée de l'apprentissage, les animaux expérimentaux entraînés jusqu'à un critère de 8/8, devraient présenter un déficit ultérieur plus prononcé que celui des animaux ayant subi une brève séance d'acquisition (critère 4/4). Les résultats obtenus vont à l'encontre de cette prévision. La prise en

compte de la "durée de stimulation" comme facteur modulateur de l'intensité de l'aversion ne permet pas d'expliquer les faits suivants : (1) une perturbation du réapprentissage s'observe après un délai de 2 heures pour le seul groupe E1 (4/4); (2) à 24 heures, le pourcentage d'économie d'essais réalisé par les animaux du groupe E5 (8/8) est indépendant de la durée de stimulation reçue lors de l'apprentissage (voir p. 41).

En conclusion, pour un délai acquisition-rétention de 2 heures, la performance des animaux expérimentaux lors du réapprentissage dépend plus du niveau d'acquisition initial (facteur mnésique) que d'hypothétiques effets aversifs du traitement pharmacologique. Il reste maintenant à préciser la spécificité des effets de la CXM quand l'intervalle de rétention est de 24 heures.

La "force" d'une aversion gustative décroît lorsque le début de la maladie est différé par rapport à la séance d'acquisition (MARCANT, 1982). La généralisation de ce résultat à nos conditions expérimentales conduit aux prévisions suivantes:(1) l'aversion la plus forte se manifestera dans le groupe E'1, injecté environ 3 heures avant l'apprentissage, puisque la maladie sera pratiquement contemporaine de la tâche; (2) à l'opposé, l'aversion la plus faible s'observera chez les animaux du groupe Ep injectés en post-essai, (3) l'aversion présente chez les sujets recevant de la CXM une demi-heure avant le conditionnement (E2) se situant théoriquement à un niveau intermédiaire. Donc, en situation de rétention, nous devrions au moins obtenir un déficit de performance chez le groupe E'1 qui reçoit la CXM, 3 heures avant la séance d'acquisition. En fait, on n'observe, par rapport aux groupes témoins, une perturbation du réapprentissage que chez le seul groupe E2. De plus, les pourcentages d'économie des groupes E'1 (64.9%) et Ep (61.4%) sont très voisins (Fig. 16, partie droite); ils tendent même à être supérieurs ($p<0.10$) à celui du groupe E2 (31.1%). Ces données expérimentales sont suffisantes pour que l'on puisse exclure une explication de la perturbation observée à 24 heures, en termes d'effets aversifs liés au traitement pharmacologique; il s'agit plutôt d'un déficit mnésique corrélé avec le degré d'inhibition de la synthèse protéique pendant l'acquisition.

L'examen de la courbe de rétention du groupe E5 (Figure 9) confirme l'interprétation que nous venons de proposer. Une forte élévation du niveau de peur devrait s'objectiver par une mauvaise performance d'échappement dès le premier essai, ou bien, le premier essai pourrait réactiver la trace de l'aversion induite, avec comme conséquence une très forte baisse de performance entre le 1er et le 2ème essai. La figure 9 indique un score semblable entre les deux groupes E5 et T5 lors du 1er essai, ce qui élimine un déficit

moteur; on notera aussi que les animaux du groupe E5 améliorent significativement leur performance au second essai.

Six jours après l'acquisition, la seule différence observée entre groupes expérimentaux et témoins concerne la composante d'échappement. Il semble peu probable que ce résultat traduise un effet aversif à long terme dû à la CXM car on ne voit pas très bien comment une aversion absente à 24 heures, pourrait se développer au cours du temps. Nous apporterons une confirmation de ce point de vue dans la suite du travail.

c. Dérèglement d'une horloge interne

L'observation comportementale a montré que la composante d'évitement était perturbée par la CXM. Etant donné que le stimulus conditionnel est représenté par un intervalle temporel fixe de 5 secondes, on pourrait expliquer le fait que les animaux expérimentaux n'évitent plus le stimulus nociceptif en supposant que l'inhibition de la synthèse protéique a altéré momentanément l'évaluation de la durée. Certaines données expérimentales font état de modifications d'activités rythmiques après inhibition des synthèses de macromolécules (BÜNNING, 1967; FELDMAN, 1967; JACKLET, 1977). Cette hypothèse ne peut expliquer ni l'absence d'effet perturbateur sur l'acquisition, ni le fait qu'à un même délai de rétention (2h), on obtient soit un déficit (groupe E1), soit une performance correcte (groupe E4).

En définitive, aucune des hypothèses proposées ci-dessus ne peut rendre compte de l'ensemble des résultats, ce qui nous permet d'avancer que la CXM agit bien sur les processus mnésiques qui sous-tendent la rétention du conditionnement d'évitement.

C. Essai d'interprétation

1. Acquisition

La phase d'acquisition du conditionnement n'est pas sensible à une forte inhibition de la synthèse protéique. Cette donnée n'est pas surprenante dans la mesure où elle corrobore les résultats obtenus par de nombreux auteurs. Nous examinerons ici les données de la littérature en considérant surtout les travaux ayant utilisé comme épreuve d'apprentissage un conditionnement d'évitement actif effectué avec ou sans discrimination dans une situation de labyrinthe en T ou en Y.

Chez le rat, SEROTA (1971) et SEROTA et al. (1972) montrent que 5 heures après une injection intracérébrale d'AXM dans la région temporale, l'acquisition est normale. DANIELS (1971b) rapporte le

même résultat, après avoir administré la substance inhibitrice dans les deux hippocampes à l'aide de canules implantées à demeure. Dans un travail plus récent, GRECKSCH et al. (1980) utilisent de l'ANI et notent également une absence d'effets du traitement lors de la séance d'apprentissage.

Les études effectuées chez la souris sont très nombreuses (voir la compilation de GIBBS et MARK, 1973, p.394-471). L'administration en pré-essai d'actinomycine-D (COHEN et BARONDES, 1966), de puromycine (FLEXNER et al., 1962; FLEXNER, 1966; BARONDES et COHEN, 1967a, 1968a; COHEN et BARONDES, 1967), de CXM (BARONDES et COHEN, 1966),d'AXM (FLEXNER et al.,1966; BARONDES et COHEN, 1967b, 1968b), ou d'ANI (SQUIRE et DAVIS, 1975; FLOOD et al., 1975a,1975b) ne modifie pas la performance en situation d'acquisition. Chez le poisson rouge, une injection de puromycine ne perturbe pas la maîtrise d'un conditionnement d'évitement actif nécessitant des mouvements de nage bidirectionnels (AGRANOFF et al., 1965; AGRANOFF, 1967).

2. Rétention à court terme

Il a été montré que la rétention d'un conditionnement d'évitement à essais multiples, dans une situation de labyrinthe n'est généralement perturbée qu'à partir de 6 heures après la fin de l'acquisition (BARONDES et COHEN, 1967a; COHEN et BARONDES, 1968b; DANIELS, 1971b). Dans ce travail, un déficit mnésique s'observe déjà 2 heures après l'apprentissage (critère faible). Sommes-nous en présence d'une exception? En d'autres termes, la CXM pourrait-elle parfois altérer la première étape de la mémorisation? Ce point important mérite un long commentaire; il sera développé dans la discussion générale.

Nos résultats indiquent que le délai d'apparition du déficit mnésique dépend du degré d'apprentissage. Il existe une relation semblable entre niveau d'acquisition et susceptibilité au traitement pharmacologique chez la souris (FLEXNER et al., 1967; BARONDES et COHEN, 1967a; COHEN et BARONDES, 1968b; QUARTERMAIN et McEWEN, 1970; GELLER et al., 1970) et chez l'oiseau (MAYOR, 1969, 1973). BARONDES et COHEN (1967a) ont montré qu'avec un critère exigeant la rétention d'un apprentissage de position reste insensible aux effets de l'AXM. Par contre, lorsque l'acquisition est brève, un déficit durable - présent pendant au moins 6 semaines- s'installe à partir de la sixième heure. Dans le cas d'un conditionnement d'évitement avec discriminaion lumineuse, considéré comme plus complexe, la rétention est perturbée même lorsque le degré d'apprentissage est élevé. Toutefois, le déficit disparaît si les animaux sont "surentraînés" (COHEN et BARONDES, 1968b). On notera que chez le poisson rouge, la

puromycine altère la rétention d'un conditionnement d'évitement actif indépendamment du niveau de performance atteint pendant l'apprentissage (SPRINGER et AGRANOFF, 1976).

L'interprétation de nos données nous amène à postuler que deux heures après l'atteinte du critère le plus faible, la performance des animaux pourrait résulter de la mise en oeuvre d'un processus de mémorisation à long terme. Autrement dit, la durée de la mémoire à court terme serait inférieure à deux heures. Cette hypothèse n'est pas entièrement spéculative dans la mesure où elle est en accord avec les résultats de THOMPSON (1958). Cet auteur évalue la durée de la mémoire à court terme ("perseveration time") en notant le premier délai au-delà duquel un électrochoc n'est plus amnésiant. Il trouve une relation directe entre la longévité du processus de "persévération" et le nombre d'essais ou la difficulté de l'apprentissage.

3. Rétention à long terme

Un jour après l'apprentissage un déficit de performance est présent,quel que soit le niveau initial d'acquisition. Les résultats des expériences de contrôle montrent que ce déficit est vraisemblablement de nature mnésique. Bien que les pourcentages d'économie d'essais indiquent une nette perturbation de la rétention, l'examen des courbes de réapprentissages (Figure 9) nous amène à nuancer cette affirmation sans toutefois la remettre en cause. On se rend compte qu'avec le critère de 8/8, par exemple, seuls les essais 2, 3 et 4 diffèrent entre le groupe expérimental et le groupe témoin (E5 contre T5). On remarquera aussi, lors du premier essai de réapprentissage, une amélioration très significative de la performance d'échappement des deux groupes, par rapport au score réalisé au premier essai d'apprentissage. Avec les ISP, il est fréquent d'observer une perturbation mnésique, 24 heures après l'acquisition (GIBBS et MARK, 1973). Mais habituellement, le déficit persiste à plus long terme (SQUIRE et BARONDES, 1973; SQUIRE et al., 1973; FLOOD et al., 1972, 1973, 1974, 1975a, 1975b; GELLER et al., 1969; AGRANOFF, 1971).

4. Amélioration de la performance à très long terme

Dans notre travail, quel que soit le niveau d'acquisition de la tâche nous avons toujours observé une récupération spontanée de la mémoire 6 jours après l'acquisition. Bien que relativement inhabituel (voir UNGERER, 1975, p.166-173 et BARRACO et STETTNER, 1976), ce phénomène a été rapporté chez la souris; l'épreuve de réapprentissage était semblable à celle utilisée dans ce travail

mais avec un seul critère de 9/10 (FLEXNER et al., 1966). Chez le rat, SEROTA (1971), utilise une tâche comprenant une discrimination lumineuse. Il met en évidence une réapparition spontanée de la mémoire 7 jours après l'apprentissage. L'absence de courbes de réapprentissage ne permet pas de savoir si la récupération est totale ou seulement partielle. A partir du même type d'apprentissage, DANIELS (1971b) trouve une légère amélioration de la performance des animaux expérimentaux qui, bien que non significative par rapport aux rats témoins, traduit certainement un début de restauration de la mémoire. La rétention des animaux traités -exprimée par le pourcentage moyen d'économie d'essais- semble en effet meilleure à 7 jours (44,5%), qu'à 24 heures (19,5%). Ici encore,il serait intéressant de pouvoir comparer essai par essai, la performance en rétention du groupe expérimental avec celle du groupe témoin équivalent.

5. Eléments de réflexion sur la signification du déficit mnésique et sur la spécificité d'action de la CXM.

La mise en évidence d'un déficit mnésique lors d'une épreuve de rétention amène à se demander si la perturbation observée porte essentiellement sur les mécanismes sous-tendant la "consolidation" de l'apprentissage, empêchant ainsi la fixation ultérieure de la trace (GLICKMAN, 1961; McGAUGH, 1966; BLOCH, 1970; CHERKIN, 1972; SOUMIREU-MOURAT, 1976), ou s'il s'agit plutôt d'un déficit des processus assurant la restitution correcte des informations stockées (LEWIS, 1969; SPEAR, 1973). Ce problème de fond a soulevé une controverse entre "consolidationnistes" (GOLD et KING, 1974) et "restitutionnistes" (SPEAR, 1973; MILLER et SPRINGER, 1973, 1974). Pour un état de la question, on consultera la revue de HARS (1980).

Le but premier de cette partie de notre travail n'est pas d'éprouver ces thèses concurrentes. Nous ferons cependant trois commentaires : (1) généralement, une injection de CXM ou d'AXM n'entraîne une amnésie que si elle survient avant ou peu de temps après l'acquisition; ceci suggère un impact préférentiel du traitement sur le stockage de la trace (BARONDES et COHEN, 1967a; COHEN et BARONDES, 1968a; DANIELS, 1971b, 1972).(2) selon un point de vue classique,si les animaux expérimentaux testés 24 heures après l'apprentissage avec un critère exigeant (E5) présentaient un déficit de restitution, on devrait observer une perturbation de la performance lors du premier essai de réapprentissage (Figure 9). La performance obtenue infirme cette inférence. Par contre, à 6 jours (E6), on observe un tel résultat (Figure 11). Ceci peut signifier que la trace mnésique est capable d'évoluer à très long terme, malgré l'application du traitement pharmacologique.(3) du fait que

l'acquisition s'effectue sous inhibition métabolique et que parfois les animaux ne sont plus sous l'effet principal de la drogue (synthèse protéique normale), lors de l'examen de la rétention, la perturbation observée pourrait correspondre à un phénomène de "dissociation d'état" (state-dependent learning ; OVERTON, 1974). Le déficit mnésique serait dû à un défaut de restitution résultant d'un changement d'état inter-séances. Dans cette hypothèse,la rétention devrait être correcte,deux heures après l'apprentissage puisque les sujets sont dans le même état que lors de l'acquisition; cette prévision n'est pas réalisée. La plausibilité d'une explication des effets de la CXM en termes de dissociation d'état fera l'objet du chapitre VII.

Les effets comportementaux observés après administration de CXM peuvent relever d'actions pharmacologiques diverses de la CXM (BARRACO et STETTNER, 1976). Si l'on admet, avec BOOTH (1970), que les protéines sont effectivement impliquées dans des modifications à long terme de la transmission inter-neuroniques, et que la trace mnésique est tributaire de ces changements, alors le déficit mnésique induit par la CXM dépend du blocage momentané de la synthèse protéique cérébrale. L'établissement de la mémoire à long terme semble liée à l'intégrité de la synthèse protéique du cerveau pendant la phase d'acquisition. Le problème de la spécificité d'action de la CXM sera abordé directement dans le chapitre V ; il sera au centre de la dernière partie de la discussion générale.

En résumé, une inhibition de la synthèse protéique n'affecte ni la phase d'acquisition, ni la rétention à court terme du conditionnement d'évitement actif. Par contre, il apparaît un déficit réversible de la mémorisation à long terme de cette tâche. Plusieurs points discutés superficiellement ici seront reconsidérés. Afin d'éprouver les premières conclusions proposées à partir de la mémorisation d'un conditionnement d'évitement actif, il convient de diversifier les situations d'apprentissage et de faire varier les conditions d'apprentissage et (ou) l'intervalle de rétention. Un inconvénient propre au type d'épreuve utilisée est la confusion possible entre effets aversifs et effets amnésiants du traitement pharmacologique. Des expériences de contrôle ont tout de même permis de lever l'ambiguïté. Nous allons voir, dans le prochain chapitre, que la situation devient beaucoup plus simple -et les interprétations plus assurées- lorsque l'épreuve d'apprentissage sélectionnée est un conditionnement d'évitement passif en un seul essai.

CHAPITRE IV.
DISSOCIATION DES EFFETS NON SPECIFIQUES ET DES EFFETS AMNESIANTS DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE. INFLUENCE DES CONDITIONS D'APPRENTISSAGE SUR L'AMNESIE INDUITE

Afin de dissocier les effets non spécifiques des effets amnésiants de la CXM, nous avons utilisé une épreuve d'évitement passif à essai unique[1]. Elle a, par rapport à un conditionnement d'évitement actif, les avantages suivants : (1) la variabilité de la performance (latence d'entrée) est faible à l'acquisition ; (2) aucun choc électrique n'est délivré lors de l'examen de la rétention ; (3) une hypoactivité locomotrice ou des effets aversifs liés à la drogue ne seront pas confondus avec un déficit mnésique car ils entraîneront respectivement un allongement ou un raccourcissement de la latence d'entrée, en situation de rétention. De ce fait (4) il ne sera pas nécessaire de multiplier les groupes contrôles. Par ailleurs, comme le niveau d'acquisition de cette épreuve est facilement modulable, on pourra aisément en étudier l'influence sur les déficits mnésiques subséquents.

EXPERIENCE 1 : IMPORTANCE DU DELAI DE PUNITION

Le délai de rétention de 24 heures a été conservé comme test de la mémoire à long terme. Le second intervalle retenu est de 2 semaines. Dans ces conditions, et en se référant aux résultats obtenus à partir d'un conditionnement d'évitement actif, si un déficit mnésique est présent, un jour après l'acquisition, le fait de différer l'épreuve de rétention de 2 semaines devrait favoriser la mise en évidence d'une éventuelle restauration de la mémoire.

Les conditions d'apprentissage, et en particulier le niveau d'acquisition, peut être modulé de plusieurs façons ; dans cette première expérience, nous utiliserons la technique du choc différé (RANDALL et RICCIO, 1969 ; BARCIK, 1972). Plus la punition est tardive, plus faible sera le niveau d'acquisition.

[1] Un travail préliminaire a été publié (SCHMALTZ et ARSIGNY, 1979).

I. METHODE

Deux cent trente sept animaux ont été utilisés dans cette expérience. L'appareillage, déjà décrit (se reporter à la figure 3B), comprend deux compartiments contigus ; un va-et-vient est possible.

A. Acquisition

Chaque animal a les pattes humectées (eau) avant d'être déposé dans le compartiment éclairé, la tête contre la paroi qui fait face à la cloison mitoyenne. La porte à guillotine est déjà en position haute ; elle ménage une ouverture carrée de 6 cm de côté qui permet le passage d'un compartiment à l'autre. On note alors le temps -en secondes- mis par l'animal pour se retourner et pénétrer complétement dans le compartiment obscur : ce temps représente la latence d'entrée (L-a). La porte à guillotine est ensuite abaissée. La punition consiste en l'administration d'un courant constant sinusoïdal de 0.23 mA (fréquence : 50 c/s) qui traverse un brouilleur ("scrambler") avant d'être transmis à la grille du compartiment obscur. La durée de passage du courant est toujours de 5 secondes. Selon les groupes punis (P), le délai séparant l'entrée dans le compartiment sombre de la stimulation électrique est de 0, 10 ou 60 secondes. Trente minutes avant le début de l'apprentissage à essai unique, les animaux témoins et expérimentaux ont reçu respectivement du sérum physiologique (groupes NaCl) et de la CXM (groupes CXM). On ne délivre pas de stimulation électrique aux groupes non punis (NP). Finalement, pour un délai de punition déterminé, quatre groupes de sujets sont constitués : NaCl-P, CXM-P, NaCl-NP et CXM-NP. Après l'essai, les animaux sont replacés dans leur cage d'habitation.

B. Rétention

Chaque rat est à nouveau déposé dans le compartiment éclairé. La porte à guillotine reste en position haute, permettant ainsi le libre déplacement du sujet d'un compartiment à l'autre. Aucun choc électrique n'est délivré pendant cette phase de l'expérience. Le comportement de l'animal est soigneusement observé. On note en particulier la latence de première entrée dans le compartiment sombre (L-r), ainsi que la durée totale du séjour passé dans ce compartiment (D-r).

La durée de l'épreuve est limitée à 600 secondes (sauf dans une condition qui sera précisée). L'intervalle de rétention est d'un jour ou de 2 semaines.

On relève les paramètres suivants :

L-a : latence de première entrée dans le compartiment obscur, lors de l'acquisition (lorsque L-a est supérieure à 60 secondes, le sujet est éliminé).

L-r : latence de première entrée dans le compartiment obscur, lors de l'épreuve de rétention.

L-n : latence nette d'entrée ; L-n = (L-r) - (L-a)

D-r : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur pendant l'épreuve de rétention.

Toutes ces mesures de temps sont exprimées en secondes. Les deux indicateurs de rétention retenus sont la latence nette (L-n) ainsi que la durée du séjour passé dans l'obscurité (D-r). La latence nette a été préférée à L-r parce qu'elle tient compte de la latence d'entrée à l'apprentissage. Une bonne rétention se traduira par une latence nette élevée et un séjour bref dans le compartiment obscur (à la limite D-r sera égale à zéro).

II. RESULTATS ET COMMENTAIRES

A. Effets de la cycloheximide sur l'acquisition

Le paramètre L-a fournit une appréciation de l'activité locomotrice des animaux. Pour l'ensemble des 22 groupes (Tableaux VIII et IX), on ne note aucune différence significative de la latence d'entrée (H=25.6 ; NS). La CXM ne modifie donc pas la latence de premier passage dans le compartiment obscur. En ce qui concerne les effets nociceptifs du stimulus électrique, l'expérience 2 permettra d'évaluer directement la réactivité des animaux expérimentaux à la stimulation douloureuse. A priori, il est peu probable que la CXM modifie notablement les effets motivationnels du stimulus aversif puisqu'elle ne perturbe pas l'acquisition d'un apprentissage d'évitement actif multi-essais.

B. Effets de la cycloheximide sur la rétention

1. L'épreuve de rétention a lieu un jour après l'acquisition

L'ensemble des résultats est indiqué sur la Figure 17.

a. Punition immédiate

Les 4 groupes (Tableau VIII) diffèrent globalement entre eux (L-n, H=19.8 ; p<0.001 ; D-r, H=17 ; p<0.001). On note une bonne rétention de l'apprentissage chez le groupe NaCl-P (NaCl-P contre NaCl-NP : L-n, U=2, p<0.002 ; D-r, U=19, p<0.05). On observe le même résultat chez le groupe CXM-P (CXM-P contre CXM-NP : L-n, U=14, p<0.02 ; D-r, U=4, p<0.002). De plus, qu'il s'agisse de la latence nette (U=36.5) ou de la durée du séjour passé dans l'obscurité (U=35.5), les groupes NaCl-P et CXM-P ne sont pas différents. La similitude des performances des animaux des groupes CXM-NP et NaCl-NP (L-n, U=48.5 ; D-r, U=46 ; NS) signifie que les effets non spécifiques de la CXM n'affectent pas la performance.

b. Punition différée de 10 secondes

Lorsque la punition est différée de 10 secondes (Tableau VIII), on obtient les mêmes résultats que précédemment :

(1) la latence nette (H=26.1 ; p<0.001) et la durée du séjour (H=26.9 ; p<0.001) diffèrent entre les quatre groupes.

(2) l'apprentissage a été bien mémorisé par les groupes NaCl-P (U toujours égal à 0 ; p<0.002) et CXM-P (U≤5 ; p<0.002).

(3) la rétention de l'apprentissage ne diffère pas entre les groupes NaCl-P et CXM-P (U≥44 ; NS).

(4) Les performances des deux groupes non punis sont semblables (L-n, U=43 ; D-r, U=28.5 ; NS).

c. Punition différée de 60 secondes

Au sein des 4 groupes, les deux indicateurs de rétention L-n (H=36.5 ; p<0.001) et D-r (H=33.7 ; p<0.001) diffèrent significativement. La comparaison de la latence nette (U=112.5 ; p<0.02) et de la durée de séjour (U=114 ; p=0.02), entre les groupes NaCl-P et CXM-P indique une perturbation de la rétention chez les animaux expérimentaux (Tableau VIII). Néanmoins, ces sujets ont mémorisé l'apprentissage comme en témoigne le résultat de la comparaison des performances des groupes CXM-P et CXM-NP (U≤31, p<0.002). Ce dernier résultat s'applique évidemment aux groupes NaCl-P et NaCl-NP (U=1 ; p<0.002). Ni la latence nette (U=35.5), ni le temps passé dans l'obscurité (U=35.5) ne diffèrent significativement entre les groupes non punis.

En résumé, avec un intervalle de rétention d' un jour, la CXM a un effet perturbateur uniquement lorsque la punition est différée de 60 secondes (Figure 17).

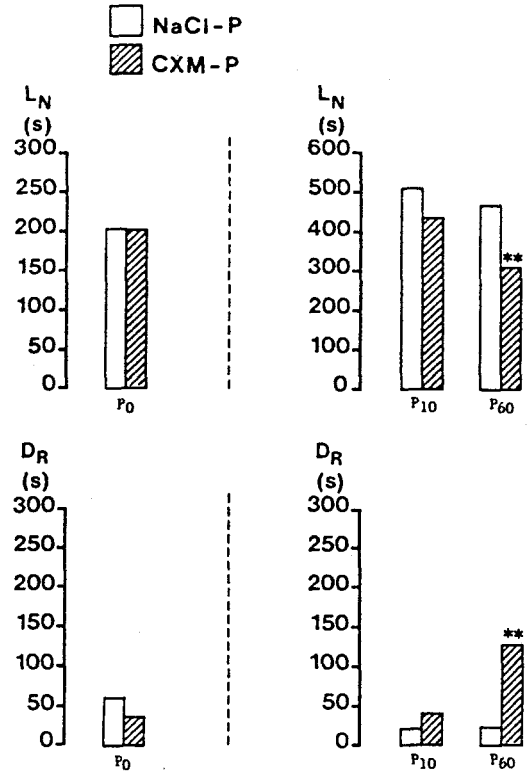


Figure 17. Performances des groupes lors de l'épreuve de rétention qui a lieu 1 jour après l'apprentissage.
A partir de la latence d'entrée lors de l'acquisition (LA) et lors de l'épreuve de rétention (LR), on calcule la latence nette d'entrée (LN = LR-LA). DR représente la durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur, pendant le test de rétention.
En situation d'apprentissage, la punition est soit immédiate (P0), soit différée de 10 (P10) ou 60 (P60) secondes. Chez les groupes punis sans délai, l'épreuve de rétention dure non pas 600 secondes mais 300 secondes.
**Des différences inter-groupes significatives ($p \leq 0.02$) ne s'observent que dans la condition P60.

Moment de la punition (P) (NP = non punition)	N	L_A (s)	L_N (s)	D_R (s)
Punition immédiate[1]:				
NaCl - P	9	15.5 (±3.8)	203.2 (±35.4)	60.2 (35.6)
CXM - P	10	11.4 (±2.4)	202 (±41.4)	36 (±18.2)
NaCl - NP	10	10.3 (±1.6)	- 0.9 (±2.3)	180.3 (±15.7)
CXM - NP	10	12.8 (±3.7)	0 (±3)	172 (±13)
Punition différée de 10 s :				
NaCl - P	10	16.1 (±1.7)	504.2 (±34.8)	19.4 (±14.1)
CXM - P	10	17.2 (±3)	432.2 (±74)	43.9 (±27.8)
NaCl - NP	10	16.4 (±3.2)	0.9 (±3.1)	301.1 (±21.3)
CXM - NP	9	18.6 (±3.6)	18.5 (±18.5)	260.6 (±14.9)
Punition différée de 60 s :				
NaCl - P	20	22.3 (±2.5)	468.3 (±45.5) $p<0.02$[2]	20.8 (±10.7) $p=0.02$
CXM - P	20	18.5 (±2.8)	302.2 (±54.5)	127.6 (±30.8)
NaCl - NP	10	10.9 (±2)	- 3.4 (±1.9)	352.4 (±22.8)
CXM - NP	10	21.9 (±4.3)	-11.6 (±4.8)	311 (±26.8)

Tableau VIII. Performances des groupes soumis à l'épreuve de rétention un jour après la séance d'acquisition (valeurs moyennes ± erreur-type).

[1]Unique condition où l'épreuve de rétention dure non pas 600 secondes mais 300 secondes.
[2]U, test bilatéral. Seules sont indiquées les différences significatives ($p \leq 0.05$).
CXM : cycloheximide
L_A : latence d'entrée à l'acquisition.
L_N : latence nette (différence entre la latence d'entrée à la rétention et L_A).
D_R : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur lors de la rétention.

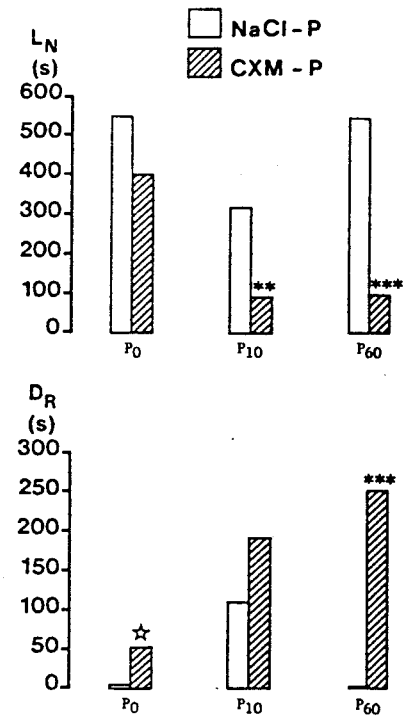


Figure 18. Performances des groupes lors de l'épreuve de rétention qui a lieu 2 semaines après l'apprentissage. En situation d'apprentissage, la punition est soit immédiate (P0), soit différée de 10 (P10) ou 60 (P60) secondes. L'épreuve de rétention dure 600 secondes.

LN : latence nette d'entrée DR : durée du séjour passé dans l'obscurité

Comparaisons inter-groupes :
☆ p<0.10 ; **p<0.02 ; ***p<0.002

Moment de la punition (P) (NP = non punition)	N	L_A (s)	L_N (s)	D_R (s)
Punition immédiate :				
NaCl - P	9	23.7 (±4.3)	550.5 (±24.4)	5.2 (4.9)
CXM - P	9	24.4 (±5.9)	400.1 (±59.1)	52.6 (±19.8)
Punition différée de 10 s :				
NaCl - P	11	18.9 (±3.7)	319.1 (±63.9) p<0.02*	110.1 (±38.4)
CXM - P	11	16.1 (±2.9)	89 (±46.2)	192.5 (±31.2)
NaCl - NP	10	22.6 (±3.5)	0.1 (±5.9)	267.8 (±24.5)
CXM - NP	9	20.2 (±5.3)	6.5 (±8.5)	310 (±22.7)
Punition différée de 60 s :				
NaCl - P	10	17.5 (±3.5)	549 (±22.3) p<0.002	1.8 (±1.1) p<0.002
CXM - P	10	13.8 (±2.4)	97.6 (±33.8)	252.8 (±60.1)
NaCl - NP	10	15.4 (±4.8)	0.9 (±3.7)	346.6 (±24.3)
CXM - NP	10	16.6 (±3.2)	4.7 (±4.4)	351.2 (±24.6)

Tableau IX. Performances des groupes soumis à l'épreuve de rétention deux semaines après la séance d'acquisition (valeurs moyennes ± erreur-type).

*U, test bilatéral. Seules sont indiquées les différences significatives ($p \leq 0.05$).
CXM : cycloheximide
L_A : latence d'entrée à l'acquisition.
L_N : latence nette (différence entre la latence d'entrée à la rétention et L_A).
D_R : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur lors de la rétention.

2. L'épreuve de rétention a lieu deux semaines après l'acquisition

La Figure 18 donne les performances de l'ensemble des groupes testés avec un délai de 2 semaines.

a. Punition immédiate

Dans cette condition expérimentale, deux groupes d'animaux ont été étudiés (Tableau IX). La latence nette ne diffère pas significativement entre les groupes NaCl-P et CXM-P (U=23 ; NS); la durée du séjour non plus, bien qu'elle varie d'un facteur 10 entre ces deux groupes (U=20 ; $0.10>p>0.05$).

b. Punition différée de 10 secondes

Globalement, les performances des quatre groupes diffèrent significativement (L-n, H=24.4 ; $p<0.001$; D-r, H=12.1 ; $p<0.01$). La latence nette diffère entre les groupes NaCl-P et CXM-P (U=23.5 ; $p<0.02$), mais non la durée du séjour (U-40.5 ; NS) (Tableau IX). La latence nette des animaux du groupe CXM-P est donc significativement inférieure à celle du groupe NaCl-P ; néanmoins, elle est nettement supérieure à celle du groupe CXM-NP (U=14.5 ; $p<0.02$). Elle diffère également entre les groupes NaCl-P et NaCl-NP (U=2 ; $p<0.002$). La prise en compte du temps de séjour confirme une bonne mémorisation de l'apprentissage (groupes témoins, U=23 ; $p<0.05$; groupes expérimentaux, U=19 ; $p< 0.05$). La performance des animaux du groupe CXM-NP ne diffère pas de celle des animaux du groupe NaCl-NP (L-n, U=39.5 ; D-r, U=35, NS).

c. Punition différée de 60 secondes

Une différence significative globale apparaît entre les quatre groupes lorsque l'on compare la latence nette (H=29.7 ; $p<0.001$) et le temps de séjour (H=24.1 ; $p<0.001$). Les groupes NaCl-P et CXM-P (Tableau IX) diffèrent significativement entre eux (pour L-n et D-r, U=0 ; $p<0.002$). Contrairement à la latence nette (U=9 ; $p<0.002$), la durée du séjour ne diffère pas entre les groupes CXM-P et CXM-NP (U=27 ; NS). En revanche, NaCl-P et NaCl-NP sont significativement différents et ceci que la comparaison porte sur la latence nette ou sur la durée du séjour (U toujours égal à 0 ; $p<0.002$). Les paramètres L-n (U=45) et D-r (U=50) ne diffèrent pas entre les groupes non punis.

Deux semaines après l'apprentissage, des effets perturbateurs dus à la CXM sont donc présents, quel que soit le délai de

punition ; lorsque la punition est différée de 60 secondes, la perturbation observée affecte les deux indicateurs de rétention (Figure 18).

3. Facteurs modulant la rétention

a. Intervalle de rétention

Les résultats des comparaisons statistiques relatives à l'influence de l'intervalle de rétention sur les performances (1 jour contre 2 semaines) sont indiqués dans le Tableau X. Seuls sont comparables les groupes ayant subi une épreuve de rétention de 600 secondes. Les groupes punis tout de suite sont donc exclus.

L'examen du Tableau X et de la Figure 19 amène les commentaires suivants :

(1) une différence significative apparaît dans la latence nette ($p<0.05$) mais non dans le temps de séjour ($p<0.10$) des animaux NaCl-P, punis au bout de 10 secondes.

(2) avec le même délai de punition, on note une différence entre les deux groupes CXM-P (L-n ; $p<0.02$; D-r ; $p<0.02$).

(3) chez les animaux punis après un délai de 60 secondes, l'intervalle de rétention affecte soit la latence nette (groupes NaCl-P ; $p<0.10$), soit la durée du séjour passé dans le compartiment obscur (groupes CXM-P ; $p<0.10$), mais le niveau de signification de 0.05 n'est pas atteint.

(4) quel que soit le délai de punition considéré, la performance des groupes NaCl-NP d'une part et CXM-NP d'autre part, n'est pas sensible à l'intervalle de rétention.

L'allongement de l'intervalle de rétention affecte surtout la rétention des groupes punis après un délai de 10 secondes. De plus, l'effet perturbateur est plus prononcé chez les animaux expérimentaux que chez les sujets témoins (Figure 19).

b. Délai de punition

Au délai de rétention d'un jour, seuls sont considérés les groupes subissant une punition différée (Tableau XI). Un jour après l'acquisition, la valeur du délai de punition (10 ou 60 s) n'interfère pas avec la rétention de l'apprentissage chez les groupes NaCl-P. A l'allongement du délai de punition correspond une diminution de la latence nette ($p=0.05$) et une augmentation non significative du temps passé dans l'obscurité ($p<0.10$) chez les groupes CXM-P.

Lorsque l'intervalle de rétention est de 2 semaines, la performance des groupes punis est influencée par le délai de

Groupes comparés	Moment de la punition (P) (NP = non punition)	L_N (s)	D_R (s)
NaCl -P	P différée de 10 s	$U^{\S}$ = 23 p<0.05	U = 28.5
	P différée de 60 s	U = 61.5	U = 79
CXM - P	P différée de 10 s	U = 17 p<0.02	U = 16.5 p<0.02
	P différée de 60 s	U = 68.5	U = 61.5
NaCl - NP	NP différée de 10 s	U = 39.5	U = 46
	NP différée de 60 s	U = 40.5	U = 43
CXM - NP	NP différée de 10 s	U = 39	U = 20
	NP différée de 60 s	U = 25.5	U = 43.5

Tableau X. Résultats statistiques relatifs à l'influence de l'intervalle de rétention (1 jour contre 2 semaines) sur les performances d'évitement.

§Test bilatéral. Seules trois valeurs du U correspondent à une différence significative ($p \leq 0.05$).

CXM : cycloheximide
L_N : latence nette (différence entre les latences d'entrée à la rétention et à l'acquisition).
D_R : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur lors de la rétention.

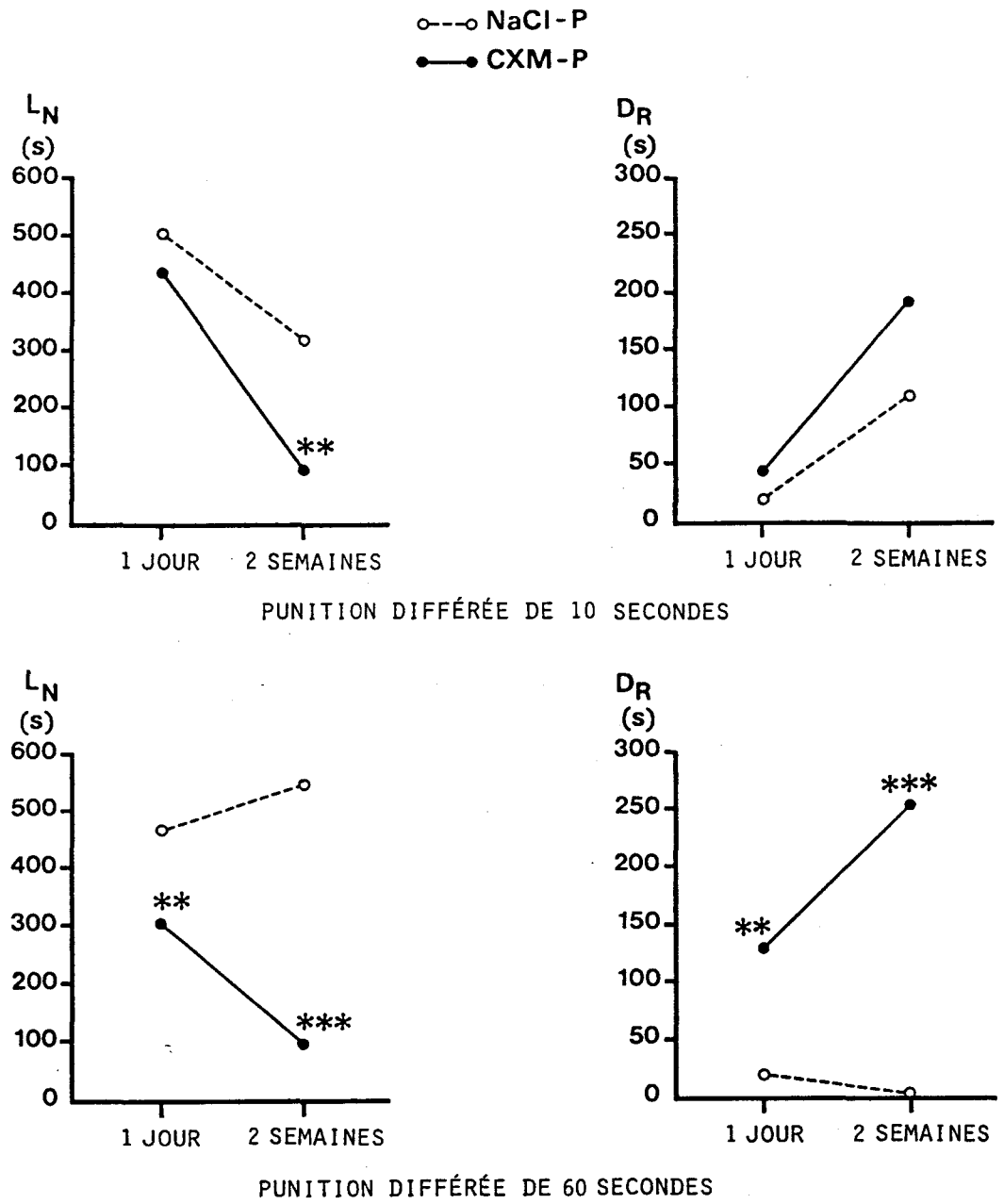


Figure 19. Performances des groupes en fonction de l'intervalle de rétention (1 jour ou 2 semaines).
Chez les groupes CXM-P, le déficit de performance s'accentue avec le temps.

CXM : cycloheximide
P : punition
LN : latence nette d'entrée
DR : durée du séjour passé dans l'obscurité

Comparaisons entre un groupe CXM-P et le groupe NaCl-P équivalent :
**p<0.02 ; ***p<0.002

Moment de la Punition (P_0, P_{10}, P_{60})[§]	L_N (s)		D_R (s)	
Intervalle de rétention d'un jour :				
P_{10} contre P_{60}				
NaCl-P	U[§§] = 97.5		U = 89.5	
CXM-P	U = 55	p=0.05	U = 58.5	
NaCl-NP	U = 39.5		U = 28	
CXM-NP	U = 32.5		U = 21	
Intervalle de rétention de 2 semaines :				
P_0 contre P_{10}				
Nacl-P	U = 12	p<0.02	U = 18	p=0.02
CXM-P	U = 9	p<0.002	U = 14	p<0.02
P_0 contre P_{60}				
NaCl-P	U = 34.5		U = 42	
CXM-P	U = 8	p=0.002	U = 12.5	p<0.02
P_{10} contre P_{60}				
NaCl-P	U = 13.5	p<0.02	U = 18.5	p<0.02
CXM-P	U = 45.5		U = 55	
NaCl-NP	U = 40.5		U = 27	
CXM-NP	U = 42.5		U = 33	

Tableau XI. **Résultats statistiques relatifs à l'influence du délai de punition sur les performances d'évitement.**

[§]Après la première entrée dans le compartiment obscur (situation d'acquisition), les animaux ne sont pas punis (NP), ou bien ils sont punis immédiatement (P_0), ou après un délai de 10 (P_{10}) ou 60 (P_{60}) secondes.

[§§]Test bilatéral. Seules sont indiquées les valeurs de p significatives ($p \leq 0.05$).

CXM : cycloheximide
L_N : latence nette (différence entre les latences d'entrée à la rétention et à l'acquisition).
D_R : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur lors de la rétention.

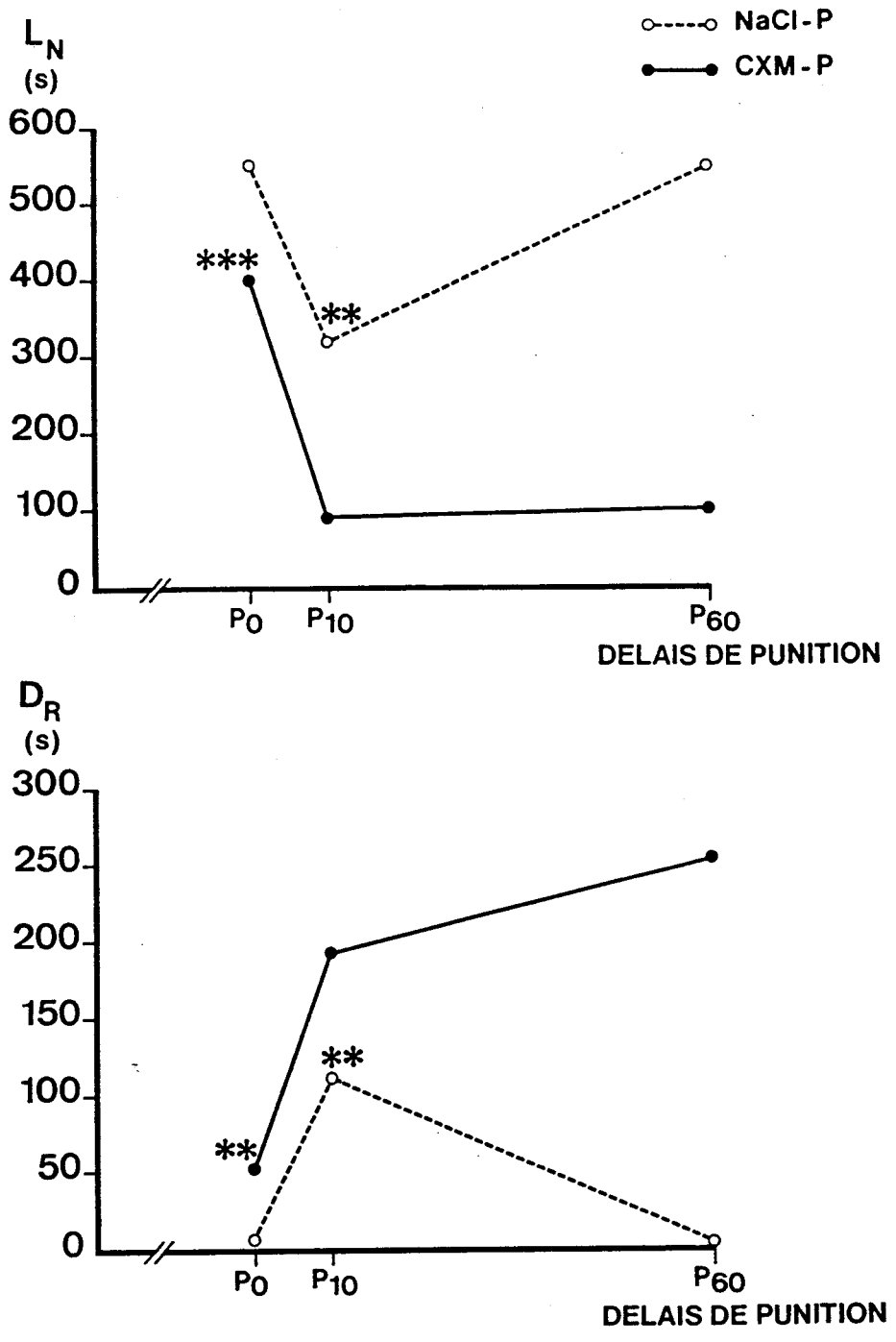


Figure 20. Performances des groupes en fonction du délai de punition. L'intervalle de rétention est de 2 semaines.

CXM : cycloheximide
P : punition
LN : latence nette d'entrée
DR : durée du séjour passé dans l'obscurité

Comparaisons entre un groupe NaCl-P (ou CXM-P) et chacun des deux autres groupes ayant reçu le même type de produit.
**p<0.02
***p<0.002

punition (Figure 20). Chez les trois groupes NaCl-P, on observe une courbe en U : la performance est significativement la plus basse au délai de punition intermédiaire. Par contre, chez les groupes CXM-P, la perturbation enregistrée dépend davantage de l'introduction d'un délai que de son importance. En effet, la performance du groupe puni sans délai est supérieure à celle de chacun des deux autres groupes, ceux-ci ayant des performances semblables.

III. RECAPITULATION

Nous pouvons maintenant rappeler les principaux résultats de la première expérience de ce chapitre. Le traitement pharmacologique n'a pas d'effet sur la latence d'entrée lors de l'acquisition. En général, l'amnésie induite de même que l'influence du délai de punition sont plus marquées à deux semaines qu'à un jour. De plus, au délai de rétention le plus long, la relation entre le moment de la punition et la performance ultérieure est complexe. Ce point particulier, qui inclut l'interprétation de la forme des courbes de rétention, sera développé dans la discussion générale.

EXPERIENCE 2 : IMPORTANCE DE L'INTENSITE DU STIMULUS PUNITIF

Nous appuyant sur les résultats de l'expérience précédente, nous nous sommes placé dans des conditions favorables pour obtenir une amnésie : l'intervalle de rétention est de 2 semaines et la punition survient une minute après l'entrée de l'animal dans le compartiment obscur.

Le but de cette expérience est une tentative de généralisation des résultats déjà acquis, et une mise à l'épreuve de leur interprétation en termes mnésiques. A cet effet, certains paramètres situationnels ont été modifiés. Le niveau d'apprentissage est modulé par l'intensité de la punition (ESSMANN et SUDAK, 1964 ; CLARK, 1967 ; ZAMMIT-MONTEBELLO et al., 1969). Par ailleurs, une condition expérimentale permet de détecter les éventuels effets de la CXM sur l'impact motivationnel de la stimulation électrique. Enfin, la procédure inclut l'administration de CXM juste après la séance d'acquisition.

I. METHODE

Nous utilisons le même dispositif expérimental que dans la première expérience. La punition est une stimulation électrique de 2

secondes ; elle a la forme d'une salve de chocs rectangulaires (Fréquence : 100/s), chaque choc ayant une durée de 1 ms. Les pattes des sujets sont humectées juste avant le début de la séance d'acquisition. L'injection est faite en pré-essai, 15 minutes avant l'apprentissage, ou en post-essai immédiat. L'intensité de la stimulation électrique est de 0, 1, 1.5 ou 3 mA. Typiquement, l'apprentissage d'évitement passif ne comprend qu'un seul essai. La rétention du conditionnement est appréciée par les deux paramètres L-n et D-r déjà utilisés dans l'expérience 1. L'épreuve de rétention a une durée fixe de 600 secondes.

Nous avons utilisé 160 rats, répartis au hasard en 18 groupes : 9 groupes témoins reçoivent du sérum physiologique (NaCl 0.15 M) et 9 groupes expérimentaux reçoivent de la CXM. Lors de l'acquisition, le traitement est administré en pré-essai ou en post-essai. Dans chaque condition, les animaux sont punis par une stimulation électrique de 1 (NaCl-1 ; CXM-1), 1.5 (NaCl-1.5 ; CXM-1.5) ou 3mA (NaCl-3 ; CXM-3). Deux groupes contrôles (NaCl-0 ; CXM-0)ne sont pas punis. Les seize groupes décrits effectuent l'apprentissage d'évitement passif en un seul essai.

Nous avons étudié les performances de deux groupes supplémentaires : NaCl-1.5* et CXM-1.5*. Ces sujets sont injectés en pré-essai et reçoivent une stimulation électrique ininterrompue de 1.5 mA chaque fois qu'ils pénètrent dans le compartiment obscur, le critère de maîtrise étant de rester dans le compartiment illuminé pendant 300 secondes, après la première entrée dans le compartiment obscur. Dans ces conditions, l'acquisition nécessite parfois 2 essais. On note, pour chaque rat appartenant aux deux groupes supplémentaires, les paramètres suivants :

- la latence de première entrée (L-a)
- la durée totale de stimulation
- le nombre d'essais nécessaires à l'atteinte du critère
- le nombre de bols fécaux émis pendant l'épreuve
- le nombre de mouvements d'approche-évitement (MAE)

La défécation est classiquement considérée comme un bon indice de la réactivité émotionnelle (BROADHURST, 1957). Un MAE correspond à un mouvement de va-et-vient au niveau du passage ménagé dans la cloison mitoyenne. L'animal ne change pas complètement de compartiment ; le plus souvent, il ne passe que la tête dans la zone sombre, puis se rétracte dans le compartiment illuminé. Les MAE traduisent un conflit (VAN DER POEL, 1979) et, ipso facto, une bonne rétention de l'endroit où la punition a été délivrée.

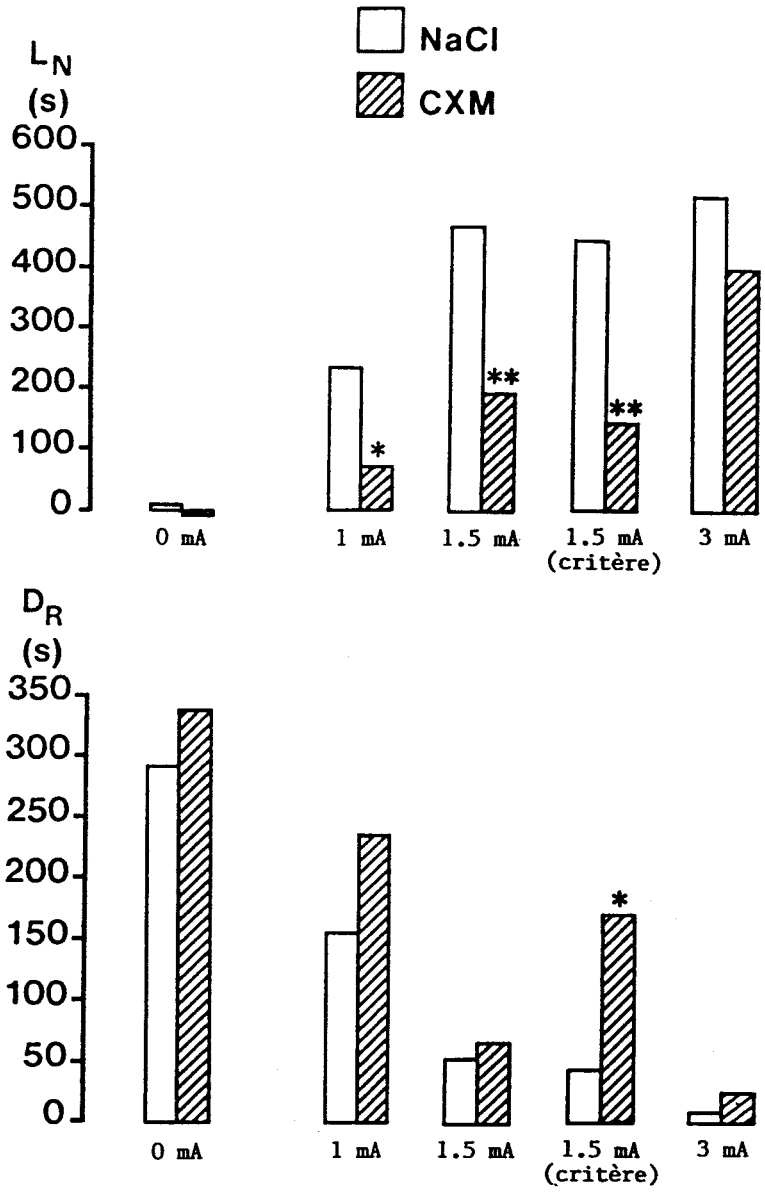


Figure 21. Rétention de l'apprentissage en fonction de l'intensité du stimulus punitif ; la cycloheximide (CXM) est administrée en pré-essai.

LN : latence nette d'entrée
DR : durée du séjour passé dans l'obscurité

Comparaisons inter-groupes :
*p<0.05
**p<0.02

Intensité du stimulus punitif	N	L_A (s)	L_N (s)	D_R (s)
0 mA				
NaCl - 0	8	16.2 (±2.7)	5.3 (±7.2)	290.3 (±19.5)
CXM - 0	8	23.3 (±7.2)	- 2.8 (±12.2)	334.6 (±38.1)
1 mA				
NaCl - 1	9	14.3 (±2.2)	230.3 (±78.5)	154.3 (±47.6)
			p<0.05[§]	
CXM - 1	9	22.7 (±3.8)	72.2 (±60.8)	235.2 (±45.5)
1.5 mA				
Sans critère :				
NaCl - 1.5	10	16.7 (±2.5)	468.1 (±57.6)	52.3 (±28.5)
			p<0.02	
CXM - 1.5	10	18.8 (±2.7)	193 (±63.8)	64.9 (±18)
Avec critère :				
NaCl - 1.5*	9	12.6 (±1.9)	446.3 (±61.5)	42.8 (±24.5)
			p<0.02	p<0.05
CXM - 1.5*	8	14.1 (±3.1)	144 (±71.7)	170.5 (±29)
3 mA				
NaCl - 3	9	23.2 (±5)	516.8 (±55)	7.4 (±6)
CXM - 3	9	24.6 (±5.9)	396.2 (±68.5)	24.1 (±13.1)

Tableau XII. Performances des groupes qui reçoivent une injection pré-essai de cycloheximide (CXM) ou de NaCl (valeurs moyennes ± erreur-type).

[§]U, test bilatéral. Seules sont indiquées les différences signifi catives ($p \leq 0.05$).

L_A : latence d'entrée à l'acquisition.
L_N : latence nette (différence entre la latence d'entrée à la rétention et L_A).
D_R : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur lors de la rétention.

Groupes	N	L_A (s)	Nombre d'essais	Temps total de stimulation (s)	Défécation (bols fécaux)	MAE[§]
NaCl-1.5*	9	12.6 (±1.9)	1.3 (±0.1)	3.1 (±0.3)	1.8 (±0.9)	6.2 (±0.9)
CXM-1.5*	8	14.1 (±3.1)	1.1 (±0.1)	3 (±0.3)	1.5 (±0.7)	5.7 (±1.2)

Tableau XIII. Performances en situation d'acquisition, des groupes devant atteindre un critère de maîtrise (valeurs moyennes ± erreur-type). Les animaux ont reçu une injection pré-essai de cycloheximide (CXM) ou de NaCl. Le stimulus punitif est de 1.5 mA.

Aucune différence significative n'apparaît entre les groupes ($p > 0.05$; U, test bilatéral).

[§]MAE : mouvements d'approche-évitement.

L_A : latence d'entrée à l'acquisition.

II. RESULTATS ET COMMENTAIRES

A. Cycloheximide et Acquisition

Seuls sont pris en compte ici les groupes d'animaux injectés en pré-essai (Tableau XII). La latence d'entrée (L-a) ne diffère pas entre les dix groupes (H=6.18, NS). De plus, lorsque l'on compare les différents indices de performance entre les groupes NaCl-1.5* et CXM-1.5* (Tableau XIII), on ne note aucune différence significative (U≥30 ; NS).

La réponse émotionnelle conditionnée et la réponse spécifique d'évitement provoquées par la punition sont équivalentes dans ces deux groupes. Ces résultats indiquent que la CXM n'altère pas les effets punitifs de la stimulation électrique.

B. Cycloheximide et rétention

1. Injection pré-essai

Les résultats correspondant à cette condition expérimentale se trouvent sur la Figure 21 et dans les tableaux XII et XIV.

Lors de l'épreuve de rétention (Figure 21), les performances des groupes NaCl-0 et CXM-0 sont semblables (L-n,D-r ; U≥25, NS). Les latences nettes des groupes NaCl-1 et CXM-1 d'une part, NaCl-1.5 et CXM-1.5 d'autre part, sont significativement différentes (U=15 ; $p<0.05$ et U=16 ; $p<0.02$, respectivement). Les temps de séjour des groupes NaCl-1.5 et CXM-1.5 sont semblables (U=32, NS) et ils ne diffèrent pas nettement entre les groupes NaCl-1 et CXM-1 (U=27.5, NS) du fait de la performance aberrante réalisée par un animal dans chaque groupe (Tableau XII). En effet, un rat du groupe NaCl-1 séjourne pendant 444 secondes dans l'obscurité malgré une latence d'entrée élevée (L-r=126 s). A l'inverse, dans le groupe CXM-1, un animal n'entre pas dans le compartiment sombre. Si l'on ne tient pas compte de ces deux sujets, on obtient des valeurs moyennes de la latence nette et du temps de séjour respectivement égales à 244 et 118.1 secondes dans le groupe NaCl-1 et égales à 8.5 (au lieu de 72.2) et 264.4 secondes dans le groupe CXM-1. La latence nette (U=8 ; p=0.01) et la durée de séjour (U=12 ; p=0.03) diffèrent entre les deux "nouveaux" groupes (N=8 par groupe).

On ne note pas de différences significatives entre les performances (L-n, D-r) des groupes NaCl-3 et CXM-3 (U≥28.5 ; NS). Les paramètres L-n (U=9 ; $p<0.02$) et D-r (U=12.5 ; $p<0.05$) des groupes NaCl-1.5* et CXM-1.5* sont significativement différents.

Rappelons que ces animaux doivent atteindre un critère de maîtrise en situation d'acquisition.

Les résultats des comparaisons entre groupes témoins d'une part et groupes expérimentaux d'autre part, sont indiqués dans le tableau XIV. Les performances des groupes NaCl-0, NaCl-1, NaCl-1.5 et NaCl-3 sont globalement différentes (L-n, H=19.8 ; $p<0.001$; D-r, H=19.2 ; $p<0.001$). Parmi les trois groupes témoins punis (groupe NaCl-1.5* exclu), des différences s'observent entre les groupes NaCl-1 et NaCl-1.5 (L-n, D-r, $p<0.10$), NaCl-1 et NaCl-3 (L-n, $p=0.05$; D-r, $p<0.02$). Aucune différence significative n'apparaît entre les groupes NaCl-1.5 et NaCl-1.5*.

La comparaison statistique de la latence nette ou de la durée de séjour entre les quatre groupes expérimentaux (groupe CXM-1.5* exclu) met en évidence une différence significative (H=21.9 ; $p<0.001$ pour L-n et H=22 ; $p<0.001$ pour D-r). Les groupes expérimentaux ont mémorisé l'apprentissage, à l'exception du groupe CXM-1, dont la performance ne diffère pas significativement de celle du groupe de référence CXM-0. La latence nette diffère significativement entre les groupes CXM-1 et CXM-1.5 ($p<0.02$); CXM-1 et CXM-3 ($p=0.002$); CXM-1.5 et CXM-3 ($p<0.05$). L'indicateur de rétention D-r diffère significativement entre les groupes CXM-1 et CXM-1.5 ($p<0.02$); CXM-1 et CXM-3 ($p<0.02$) mais non entre les groupes CXM-1.5 et CXM-3 ($p<0.10$). Le fait que le temps de séjour diffère significativement entre les groupes CXM-1.5 et CXM-1.5* ($p<0.02$) appelle un commentaire détaillé.

Considérons uniquement les quatre groupes qui reçoivent une stimulation de 1.5 mA (Figure 21). Que les animaux puissent ou non échapper à la punition n'a apparemment pas de répercussions sur la rétention de l'apprentissage des groupes témoins. Par contre, chez les groupes expérimentaux, il apparaît une dissociation (Tableau XIV). Alors que les latences nettes sont semblables, les durées de séjour diffèrent : les animaux qui n'ont pas pu échapper à la punition évitent davantage le compartiment obscur, comme si la CXM accentuait le caractère aversif de ce compartiment. A moins que le fait de changer de compartiment après la punition (groupe avec critère) rende plus difficile la rétention du lieu où a été délivrée la stimulation, avec comme conséquence, une susceptibilité accrue de cet attribut mnésique au traitement pharmacologique. Bien que ces deux interprétations soient plausibles, la seconde nous semble plus vraisemblable dans la mesure où nous n'avons jamais mis en évidence d'effets aversifs de la CXM au-delà de 24 heures (voir chapitre VI).

Groupes comparés	L_N (s)		D_R (s)	
Groupes témoins :				
NaCl-1 contre NaCl-1.5	U[§] = 23	p>0.05	U = 20.5	p>0.05
NaCl-1 contre NaCl-3	U = 17	p=0.05	U = 9.5	p<0.02
NaCl-1.5 contre NaCl-3	U = 39	p>0.05	U = 38.5	p>0.05
NaCl-1.5 contre NaCl-1.5♦	U = 35.5	p>0.05	U = 41.5	p>0.05
NaCl-0 contre NaCl-1	U = 7	p<0.02	U = 14	p<0.05
NaCl-0 contre NaCl-1.5	U = 0	p<0.002	U = 3.5	p<0.002
NaCl-0 contre NaCl-1.5♦	U = 0	p<0.002	U = 2	p<0.002
NaCl-0 contre NaCl-3	U = 0	p<0.002	U = 0	p<0.002
Groupes expérimentaux :				
CXM-1 contre CXM-1.5	U = 13	p<0.02	U = 11.5	p<0.02
CXM-1 contre CXM-3	U = 7	p=0.002	U = 7.5	p<0.02
CXM-1.5 contre CXM-3	U = 18	P<0.05	U = 23	p>0.05
CXM-1.5 contre CXM-1.5♦	U = 29	p>0.05	U = 11	p<0.02
CXM-0 contre CXM-1	U = 27	p>0.05	U = 21	p>0.05
CXM-0 contre CXM-1.5	U = 2	p<0.002	U = 2	p<0.002
CXM-0 contre CXM-1.5♦	U = 13	p<0.05	U = 9	p<0.02
CXM-0 contre CXM-3	U = 0	p<0.002	U = 0	p<0.002

Tableau XIV. Résultats statistiques relatifs à l'influence de l'intensité du stimulus punitif (0, 1, 1.5 ou 3 mA) sur les performances des groupes qui reçoivent une injection pré-essai de cycloheximide (CXM) ou de NaCl.

[§]Test bilatéral.
♦Apprentissage avec critère.

L_N : latence nette (différence entre les latences d'entrée à la rétention et à l'acquisition).
D_R : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur lors de la rétention.

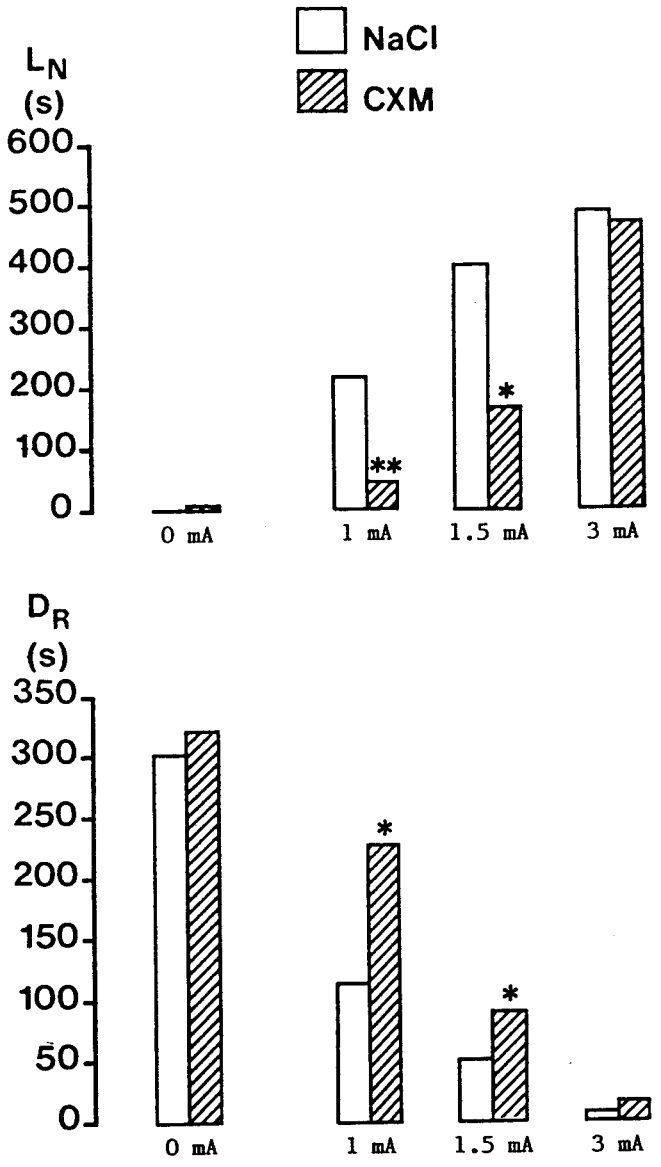


Figure 22. Rétention de l'apprentissage en fonction de l'intensité du stimulus punitif ; la cycloheximide (CXM) est administrée en post-essai.

LN : latence nette d'entrée
DR : durée du séjour passé dans l'obscurité

Comparaisons inter-groupes :
*p<0.05
**p=0.02

Intensité du stimulus punitif	N	L_A (s)	L_N (s)		D_R (s)	
0 mA						
NaCl - 0	8	14.7 (±2.7)	0 (±3.7)		299.8 (±21.4)	
CXM - 0	8	13. (±2.2)	3.5 (±2.4)		318.8 (±35.7)	
1 mA						
NaCl - 1	9	13.5 (±2)	217.3 (±62)		113.4 (±30.3)	
				p=0.02[§]		p<0.05
CXM - 1	9	21.4 (±7.1)	44.7 (±11.2)		226.3 (±24.1)	
1.5 mA						
NaCl - 1.5	10	15.4 (±2.9)	405 (±60.8)		49.3 (±30.5)	
				p<0.05		p<0.05
CXM - 1.5	9	18.4 (±3.3)	169.8 (±51.6)		88 (±21.7)	
3 mA						
NaCl - 3	9	18.1 (±2.9)	486.3 (±49.4)		7.7 (±3.2)	
CXM - 3	9	19.2 (±4)	470.3 (±48.6)		17 (±10.6)	

Tableau XV. Performances des groupes qui reçoivent une injection post-essai de cycloheximide (CXM) ou de NaCl (valeurs moyennes ± erreur-type).

[§]U, test bilatéral. Seules sont indiquées les différences significatives ($p \leq 0.05$).

L_A : latence d'entrée à l'acquisition.
L_N : latence nette (différence entre la latence d'entrée à la rétention et L_A).
D_R : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur lors de la rétention.

Groupes comparés	L_N (s)		D_R (s)	
Groupes témoins :				
NaCl-1 contre NaCl-1.5	U[§] = 20	p=0.05	U = 22.5	p>0.05
NaCl-1 contre NaCl-3	U = 11	p<0.02	U = 9.5	p<0.02
NaCl-1.5 contre NaCl-3	U = 38.5	p>0.05	U = 43	p>0.05
NaCl-0 contre NaCl-1	U = 2	p<0.002	U = 3	p<0.002
NaCl-0 contre NaCl-1.5	U = 0	p<0.002	U = 4	p<0.002
NaCl-0 contre NaCl-3	U = 0	p<0.002	U = 0	p<0.002
Groupes expérimentaux :				
CXM-1 contre CXM-1.5	U = 24	p>0.05	U = 6	p<0.002
CXM-1 contre CXM-3	U = 0	p<0.002	U = 1	p<0.002
CXM-1.5 contre CXM-3	U = 7	p=0.002	U = 9	p<0.02
CXM-0 contre CXM-1	U = 5.5	p<0.02	U = 17	p>0.05
CXM-0 contre CXM-1.5	U = 7.5	p<0.02	U = 2	p<0.002
CXM-0 contre CXM-3	U = 0	p<0.002	U = 0	p<0.002

Tableau XVI. Résultats statistiques relatifs à l'influence de l'intensité du stimulus punitif (0, 1, 1.5 ou 3 mA) sur les performances des groupes qui reçoivent une injection post-essai de cycloheximide (CXM) ou de NaCl.

[§]Test bilatéral.

L_N : latence nette (différence entre les latences d'entrée à la rétention et à l'acquisition).
D_R : durée totale du séjour passé dans le compartiment obscur lors de la rétention.

2. Injection post-essai

Les données numériques se rapportant aux performances moyennes des 8 groupes d'animaux qui reçoivent le traitement pharmacologique en post-essai, sont indiquées dans le tableau XV. Aucune différence significative n'est observée entre les 8 groupes lors de l'acquisition (L-a, H=3.74 ; NS). Par contre, en situation de rétention, la comparaison de la latence nette ou de la durée du séjour entre les 4 groupes témoins ou les 4 groupes expérimentaux révèle, dans chaque cas, une différence significative ($H \geq 20.47$; $p < 0.001$).

Le premier type de comparaison envisagé, porte sur un groupe témoin et le groupe expérimental apparié (Figure 22). Les performances des groupes non punis sont semblables (L-n, U=23.5 ; D-r, U=30 ; NS). Une différence significative s'observe entre les performances des groupes NaCl-1 et CXM-1 (L-n, U=14 ; p=0.02 ; D-r, U=15 ; $p < 0.05$). Les différences sont également significatives entre les groupes NaCl-1.5 et CXM-1.5 (L-n, D-r, U=17 ; $p < 0.05$);elles deviennent non significatives entre les groupes NaCl-3 et CXM-3 (L-n,D-r, U=39 ;NS).

Les résultats de l'analyse statistique entre groupes témoins d'une part, et groupes expérimentaux d'autre part, sont donnés dans le tableau XVI. La rétention de la punition est effective, aussi bien chez les groupes témoins que chez les groupes expérimentaux (y compris le groupe CXM-1). On note aussi un effet significatif du niveau de punition sur la performance-test. Le groupe NaCl-1 diffère à la fois des groupes NaCl-1.5 (L-n, p=0.05 ; D-r, $p < 0.10$) et NaCl-3 (L-n, D-r, $p < 0.02$). Le groupe CXM-1 est différent du groupe CXM-1.5 (D-r, $p < 0.002$) et du groupe CXM-3 (L-n, D-r, $p < 0.002$). Enfin, les groupes CXM-1.5 et CXM-3 sont significativement différents (L-n, p=0.002 ; D-r, $p < 0.02$).

Les 16 comparaisons possibles portant chacune sur deux groupes de même nature -soit témoin, soit expérimental- un groupe recevant le traitement en pré-essai, l'autre en post-essai, ne mettent en évidence aucune différence significative (U compris entre 18.5 et 49.5 ; NS).

III. RECAPITULATION

Les résultats de l'expérience 2 confirment et précisent ceux obtenus dans l'expérience précédente. En particulier, la prise en compte de plusieurs indices d'apprentissage montre clairement que la CXM administrée avant le début de l'épreuve n'a pas d'influence

significative sur la phase d'acquisition. L'absence de perturbation de l'apprentissage est également prouvée par le fait que l'acquisition et la rétention des groupes injectés en pré-essai ne diffère pas de celle des groupes recevant le traitement en post-essai. Dans le cadre de cette expérience, des effets amnésiants de la CXM s'observent indépendamment du moment de l'injection. Par contre, ils dépendent du niveau d'acquisition : la rétention d'une tâche bien fixée devient insensible au traitement expérimental.

DISCUSSION

Nous comparerons de préférence nos résultats à ceux des auteurs qui ont utilisé un conditionnement d'évitement passif à essai unique. Plus rarement seront considérées les données obtenues à partir d'une aversion conditionnée au goût. Malgré la spécificité de ce type de conditionnement, (GARCIA et al., 1966), il s'agit d'un apprentissage aversif s'établissant en un seul essai (LOGUE, 1979).

A. Effets aversifs et effets amnésiants de la cycloheximide.

Les animaux non punis sont détenus dans le compartiment sombre, lors de la séance d'acquisition. Ils y restent au plus 65 secondes (expérience 1). Dans cette situation, la durée de séjour dans le compartiment sombre est plus longue que dans le compartiment éclairé. Les éventuels effets aversifs de la CXM pourraient s'ajouter à un "stress" de confinement[1] avec comme conséquence, un évitement ultérieur du compartiment sombre. Les données expérimentales infirment cette hypothèse : la CXM n'altère jamais la performance des groupes non punis lorsqu'ils sont replacés dans le dispositif expérimental. De plus, au délai de rétention d'un jour, les animaux expérimentaux pénètrent plus tôt et restent plus longtemps ($p<0.02$) dans le compartiment sombre que les animaux témoins, uniquement dans la condition (punition différée de 60 s) qui devrait maximaliser les effets aversifs de la CXM.

Dans cette expérience, le traitement pharmacologique ne joue certainement pas le rôle d'un stimulus aversif. Autrement dit, les effets aversifs de la CXM ne peuvent pas ici rendre compte des résultats obtenus.

[1] Une expérience de contrôle indique qu'après avoir pénétré dans le compartiment obscur (L_A moyenne : 16.3 s ± 2.4), les animaux (N = 10) y séjournent en moyenne pendant 31.4 secondes (±4) avant de revenir dans le compartiment éclairé.

B. Impact du traitement expérimental sur l'acquisition

Quels sont les facteurs dont dépend l'acquisition de ce conditionnement et qui peuvent être affectés par le traitement pharmacologique? FLOOD et al. (1972, 1973) ont souligné l'importance de la latence d'entrée initiale : plus elle est brève, plus important sera le déficit mnésique induit. GOLD et al. (1971) utilisant un électrochoc comme agent amnésiant, avaient déjà signalé ce fait. Chez la souris, la latence d'entrée des animaux expérimentaux est le plus souvent inférieure (SWANSON et al., 1969 ; RANDT et al., 1971 ; FLOOD et al., 1972, 1973), mais parfois supérieure (QUINTON, 1971) à celle des sujets témoins. On sait que la CXM modifie l'activité locomotrice générale (SEGAL et al., 1971). Du fait de la relation existant entre la latence d'entrée et l'importance du déficit mnésique subséquent (FLOOD et al., 1972), une estimation correcte du pouvoir amnésiant de l'inhibiteur nécessitera une égalisation de la latence entre les groupes. Dans nos expériences, la situation se simplifie puisque nous n'avons pas constaté d'effets de la CXM sur la latence d'entrée.

Un autre facteur à prendre en compte est la durée de la punition (FLOOD et al., 1972). Lorsqu'un changement de compartiment permet aux animaux d'échapper à l'agent aversif, la durée de stimulation est susceptible de varier entre les animaux et (ou) entre les groupes. De fait, dans les expériences de FLOOD et al. (1972), les souris ayant reçu de la CXM mettent plus de temps à échapper au choc électrique que les animaux témoins. Or, ces auteurs constatent que plus la durée du choc augmente, plus la probabilité d'apparition d'une amnésie diminue. Là encore, une égalisation est souhaitable. Dans notre protocole, la détention des rats dans le compartiment obscur pendant la séance d'acquisition garantit une durée fixe de stimulation.

Les caractéristiques physiques du stimulus punitif sont donc identiques pour tous les animaux. Néanmoins, il n'est pas exclu que le traitement pharmacologique puisse en modifier les effets motivationnels. L'introduction d'un critère d'acquisition permet de répondre à cette objection. Les critères d'évaluation de la performance concernent à la fois la composante classique et la composante instrumentale de la tâche. La similitude des performances entre animaux témoins et expérimentaux semble bien exclure un déficit perceptuel, attentionnel, moteur ou motivationnel du traitement expérimental. De plus, la séance d'apprentissage durant au moins 5 minutes, nous avons là un test de mémoire à court terme. Finalement, le fait que le même déficit mnésique se retrouve lorsque la CXM est administrée en post-essai est un argument convaincant en

faveur de l'absence d'effets perturbateurs notables du traitement pendant la séance d'acquisition.

En conclusion, s'il existe parfois une perturbation de l'apprentissage induite par le traitement pharmacologique (FLOOD et al., 1973, 1975a, expérience 3), elle doit être faible et ne peut, à elle seule, rendre compte du déficit mnésique observé. Dans nos conditions, nous sommes en droit d'affirmer que la CXM interfère surtout avec les processus qui sous-tendent la rétention à long terme du conditionnement.

C. Importance des conditions d'apprentissage sur la rétention

1. Expérience 1

Dans la première expérience, nous nous sommes inspiré des travaux de RANDALL et RICCIO (1969) et de BARCIK (1972) pour faire varier le niveau d'acquisition de la tâche. La problématique commune à ces deux auteurs était la suivante : la performance réalisée en évitement passif résulte-t-elle du développement d'une réponse émotionnelle conditionnée (REC) peu spécifique établie suivant le mode classique(BLANCHARD et BLANCHARD, 1968 ; SPEVACK et SUBOSKI, 1969) ou également de l'acquisition d'une réponse instrumentale d'évitement?. Si la performance dépend surtout de l'apprentissage d'une réponse émotionnelle, alors elle doit être insensible au délai de punition. Les résultats de RANDALL et BARCIK sont nets : le fait de différer la punition altère la performance ; il apparaît un gradient monotone (voir aussi GELLER et al., 1970) qui met en évidence l'acquisition -et la rétention- d'une réponse spécifique d'évitement. Sur le plan opérationnel, nous disposons là d'une technique permettant de moduler le niveau d'acquisition.

Au délai de rétention d'un jour, la mémorisation de l'apprentissage n'est pas (groupes témoins) ou peu affectée (groupes expérimentaux) par le délai de punition. D'après le modèle théorique de BARCIK (1972), ce résultat signifie que les animaux ont surtout appris et retenu une réponse émotionnelle. Le fait que les sujets ne peuvent pas échapper à la stimulation électrique lors de la première épreuve favorise certainement l'acquisition d'une réaction de peur. Il a été montré que les réponses végétatives liées à l'état de peur sont plus résistantes aux traitements amnésiants que les réponses motrices somatiques (MENDOZA et ADAMS, 1969 ; HINE et PAOLINO, 1970 ; SPRINGER, 1975). La perturbation mnésique que nous avons observé ne concerne évidemment que la composante instrumentale de la tâche. Les animaux ont appris une réponse d'évitement comme en témoignent les mouvements d'approche-évitement effectués à la limite

entre les deux compartiments. Le traitement amnésiant a pu affecter non seulement la composante instrumentale mais également la composante classique de ce conditionnement dans la mesure où cette souche de rats ne présente pas une réactivité émotionnelle élevée (BERNET, 1977 ; BERNET et DENIMAL, 1978).

Deux semaines après l'apprentissage, on note un effet net du délai de punition, ce qui indiquerait la rétention d'une réponse spécifique d'évitement. Le modèle reste acceptable à condition d'admettre que la consolidation n'a pas le même décours temporel suivant qu'il s'agit de la composante classique ou de la composante instrumentale de la tâche (SPRINGER, 1975). Mais l'obtention d'une courbe de rétention non monotone chez les groupes témoins (voir Figure 20) met le modèle en difficulté. La performance inattendue est celle du groupe témoin puni au bout de 60 secondes : elle aurait dû être inférieure à celle du groupe puni après un délai de 10 secondes. Ce point sera repris et développé au cours de la discussion générale. Dans les études de GELLER et al. (1969, 1970), les souris effectuent une épreuve de rétention une semaine après l'apprentissage. Tandis que le délai de punition croît, la performance des animaux témoins, de même que celle des animaux expérimentaux se détériore de façon monotone conformément aux prévisions du modèle testé par Barcik (1972).

Avec un délai de 2 semaines, contrairement à ce qui a été observé chez les groupes témoins, la courbe de rétention des groupes expérimentaux suit un décours monotone (Figure 20). Les animaux punis une minute après le changement de compartiment présentent apparemment une amnésie complète du lieu où a été délivrée la punition puisque leur durée de séjour dans le compartiment obscur n'est pas différente de celle des animaux non punis. Au cours de la période de consolidation, les composantes pertinentes de la situation d'apprentissage (changement de compartiment, indices situationnels, réaction émotionnelle) ont pu être dissociées (voir QUINTON, 1974a, p. 179) entraînant alors une perturbation dans l'élaboration d'un souvenir intégré (SPEAR, 1980 ; DEWEER,1985).

2. Expérience 2

Les résultats obtenus dans la seconde expérience sont en accord avec ceux de FLOOD et al. (1972, 1974); ils soulignent l'influence du degré d'apprentissage sur l'amnésie induite. De plus, ils montrent que la CXM reste efficace en injection post-essai. Cette donnée amène deux réflexions. D'une part, elle indique sans ambiguïté que la perturbation mnésique provoquée par une injection de CXM avant l'essai, n'est pas simplement imputable à un apprentissage déficient. D'autre part, elle écarte une explication

de l'amnésie en termes de dissociation d'état ; la présence d'un tel phénomène entraînerait l'apparition d'un déficit mnésique consécutif à une injection pré-essai de CXM et une rétention correcte lorsque le traitement est administré après l'essai (voir aussi QUINTON, 1974b).

L'importance de la réponse émotionnelle dépend de l'intensité de la stimulation électrique ; cette composante résiste aux traitements amnésiants (HINE et PAOLINO, 1970). SCHOEL et AGRANOFF (1972) ont montré, chez le poisson rouge, que la puromycine perturbe davantage la rétention d'une réponse d'évitement que la réponse cardiaque associée. Dans nos expériences, l'élévation du niveau de choc provoque l'apparition d'une réaction de peur de plus en plus intense ce qui entraînerait une insensibilité de la trace mnésique au traitement expérimental. Ce dernier point a été précisé par FLOOD dans une série d'études (FLOOD et al., 1973, 1975a, 1975b). Ces auteurs ont fait varier la durée d'action de l'inhibiteur (ANI). En bref, une amnésie peut être induite, même si l'intensité du choc punitif est élevée, à condition d'augmenter la durée d'action de l'ANI par des injections répétées. Compte tenu de ce résultat, on ne peut exclure la possibilité d'induire un déficit mnésique chez les sujets expérimentaux ayant reçu un choc de 3 mA.

3. Synthèse

La concordance des résultats obtenus dans les deux expériences permet de dégager plusieurs points. La CXM n'a pas d'effets sur le comportement des groupes non punis ; ceci révèle que le traitement pharmacologique, n'est pas un stimulus aversif suffisant pour entraîner, par conditionnement, un déficit de performance appréciable. Ni l'acquisition, ni la mémoire à court terme ne sont altérées par la CXM. Par contre, une inhibition de la synthèse protéique pendant l'apprentissage, perturbe l'établissement de la mémoire à long terme.

Aucune récupération de l'expression de la fonction mnésique n'est mise en évidence. Non seulement l'amnésie expérimentale persiste à long terme (FLOOD et al., 1972 ; TUCKER et al., 1976), mais de plus, on note (expérience 1) une accentuation de la perturbation avec l'allongement de l'intervalle de rétention. Une injection post-essai reste efficace. Malgré la "susceptibilité" apparente de la mémorisation de ce type de tâche au traitement expérimental, on peut tout de même se demander si l' amnésie induite par les ISP est permanente.

A notre connaissance, un seul exemple de réapparition spontanée de la mémoire a été rapporté, après acquisition d'un conditionnement d'évitement passif par QUARTERMAIN et McEWEN, (1970). Des souris

soumises à un choc électrique de forte intensité (1.6 mA) après avoir reçu de la CXM, présentent une amnésie 24 heures après l'essai d'apprentissage et une performance correcte à 48 heures. Les expériences de contrôle semblent insuffisantes pour pouvoir affirmer qu'il s'agit bien d'un déficit mnésique temporaire. QUINTON (1974a) a montré que l'apparente "amnésie" suivie d'une "récupération de la mémoire" traduisait en fait une perturbation à la fois momentanée et non spécifique de la performance d'évitement par la CXM. FLOOD et al. (1972) aboutissent à la même conclusion. Les exemples d'activations provoquées de la trace mnésique d'un conditionnement d'évitement passif sont nombreux, comme nous le verrons dans la discussion générale ; ils posent le problème général de l'interprétation des déficits mnésiques induits par les ISP.

D. Conclusion

La CXM n'affecte ni l'acquisition ni la rétention à court terme d'une réponse d'évitement passif. La similitude des performances des groupes non punis signifie qu'elle n'a pas non plus d'effets non spécifiques (en particulier aversifs) notables qui puissent retentir sur la performance. Les conditions d'apprentissage modulent la rétention du conditionnement de façon complexe. Chez les animaux expérimentaux, la perturbation mnésique est d'autant plus prononcée que le niveau d'acquisition est plus bas et le délai de rétention plus long. Un déficit mnésique a même été obtenu après une injection post-essai de CXM (expérience 2). Ce résultat montre que la rétention d'une épreuve d'évitement passif à essai unique est plus sensible au traitement pharmacologique que la rétention d'un conditionnement d'évitement actif multi-essais ; il n'a d'ailleurs pas été observé de véritable récupération spontanée de la mémoire avec ce type de tâche. On notera cependant que la CXM n'a plus d'effets mnésiques, lorsque l'intensité du stimulus punitif est très élevée (3 mA); la "consolidation" de la peur résisterait aux effets amnésiants du traitement.

CHAPITRE V
PERMANENCE DU DEFICIT MNESIQUE ET RECHERCHE D'UNE RELATION ENTRE LE NIVEAU D'INHIBITION METABOLIQUE ET L'IMPORTANCE DE L'AMNESIE CONSECUTIVE.

Les caractéristiques des amnésies induites par la CXM,dépendent notamment du niveau d'acquisition et de la nature de la tâche à mémoriser. Dans la série d'expériences décrites ci-après, nous avons plus particulièrement abordé l'étude de la persistance du déficit mnésique. Par ailleurs,nous avons recherché s'il existait une relation entre la quantité de drogue injectée et l'intensité de l'amnésie produite. Un résultat positif serait en faveur de l'hypothèse d'après laquelle les effets amnésiants de la CXM dépendent bien de l'inhibition métabolique.

RETENTION A LONG TERME D'UNE PUNITION

I. METHODE

A. Animaux

Cent quatre-vingt-trois rats ont été utilisés. Le poids des sujets est vérifié quotidiennement avant les phases d'acquisition et de rétention.

B. Protocole

L'appareillage a déjà été décrit (voir Figure 3 C). L'expérience comporte les quatre étapes suivantes : privation préalable de boisson, acquisition, séance unique de punition et épreuve de rétention.

1. Privation préalable de boisson

Avant la phase d'acquisition, les animaux sont soumis pendant plusieurs jours à un régime de privation de boisson. L'eau est d'abord totalement supprimée. Ce jour-là (J-0), le poids des rats représente le poids de référence égal par définition à 100%. De J-1

à J-3, les animaux ont accès à la boisson pendant 15 minutes par jour. Après ce régime, le poids des sujets est voisin de 92%, au début de la première séance d'acquisition.

2. Séances d'acquisition

La première séance commence au jour J-4. Il s'agit d'un conditionnement opérant avec renforcement positif continu (programme CRF); chaque appui sur le levier est renforcé par 0.2 ml d'eau délivrée dans une coupelle. L'apprentissage s'effectue à raison d'une séance quotidienne de 10 minutes.

L'animal est d'abord placé dans le compartiment d'attente, le plus loin possible de la porte à guillotine qui est ouverte, et la tête tournée vers l'extérieur du dispositif, de sorte qu'il doit effectuer un demi-tour avant de pénétrer dans le compartiment principal. Le temps mis pour entrer dans ce compartiment est noté : il correspond à la latence d'entrée. Si l'animal n'a pas quitté le compartiment d'attente dans un délai de 60 secondes, il est poussé dans le compartiment principal et la porte à guillotine est fermée. Chaque animal reste 10 minutes dans le compartiment principal. Pour chaque rat et à chaque séance, on note les paramètres suivants :

- la latence d'entrée (maximum autorisé :60 s)
- la latence de premier appui sur le levier (en s)
- le nombre total d'appuis sur le levier

L'apprentissage se poursuit jusqu'à l'atteinte du critère de maîtrise fixé à au moins 25 appuis par séance pendant deux jours consécutifs. Chaque rat effectue cette tâche à la même heure de la journée, pendant toute la durée de l'acquisition qui se déroule entre 8 H et 18 H. Le régime de boisson est adapté à chaque animal afin que le poids reste relativement stable (89-92%) pendant l'apprentissage.

Après la maîtrise du conditionnement, les sujets sont répartis en quatre groupes égalisés en fonction du nombre de séances nécessaires à l'atteinte du critère, du nombre total d'appuis effectués pendant l'apprentissage et du nombre d'appuis réalisés le jour du critère.

3. Séance de punition

Un jour après la maîtrise de l'apprentissage, les sujets reçoivent, soit une injection sous-cutanée de CXM (2.5 mg/kg) soit une injection de NaCl 0.15 M ; 15 minutes plus tard, ils sont introduits dans le compartiment d'attente. Les pattes des rats ont été préalablement mouillées. Au cours de cette séance, chacun des trois premiers appuis sur le levier permet d'obtenir 2 ml d'eau.

Après la fin de la troisième prise de boisson, le traitement diffère selon les groupes. Chez les animaux des groupes CXM-P et NaCl-P, le 4ème appui est puni par un choc électrique de 3 mA délivré sur les pattes pendant 3 secondes. Durant ces 3 secondes, les animaux reçoivent 6 trains de stimulation de 100 ms chacun, en alternance avec des périodes de repos de 400 ms. Chaque salve de 100 ms correspond à un courant "rectangulaire" de 100 c/s (chacune des 10 impulsions a une durée de 1 ms).

Les sujets des groupes CXM-NP et NaCl-NP ne sont pas punis lors du 4ème appui. Immédiatement après le 4ème et dernier appui sur le levier, tous les animaux sont retirés du dispositif expérimental et replacés dans leur cage d'élevage.

Pendant cette unique séance de punition, on note la latence d'entrée, la latence du premier et du 4ème appui (latence de punition pour les groupes P). Nous observons également le comportement des animaux et en particulier la prise de boisson.

4. Séance de rétention

Lors de l'épreuve de rétention, les rats se trouvent dans des conditions expérimentales identiques à celles de la séance d'acquisition. Ils sont placés individuellement dans le dispositif expérimental pour une séance unique de 10 minutes, au cours de laquelle, chaque appui sur le levier provoque l'arrivée de 0.2 ml d'eau. Nous enregistrons la latence d'entrée dans le compartiment de conditionnement, la latence du premier appui, ainsi que le nombre total d'appuis. Des observations comportementales permettent d'apprécier divers aspects qualitatifs de la prise de boisson (mouvements d'approche-évitement, hésitations à appuyer sur le levier).

Trois intervalles de rétention ont été examinés : 1 jour, 7 jours et 14 jours. Au délai le plus court, les animaux sont totalement privés d'eau entre la séance de punition et l'épreuve de rétention. Aux deux autres intervalles, le libre accès à la boisson débute un jour après la fin de la séance de punition. La privation recommence quatre jours avant la séance de rétention.

Quelle que soit la phase expérimentale considérée, un appui sur le levier n'est renforcé que si la coupelle a été préalablement vidée. Autrement dit, tout appui effectué alors qu'il reste encore de l'eau dans la coupelle est rendu inefficace par l'expérimentateur : c'est un appui non renforcé.

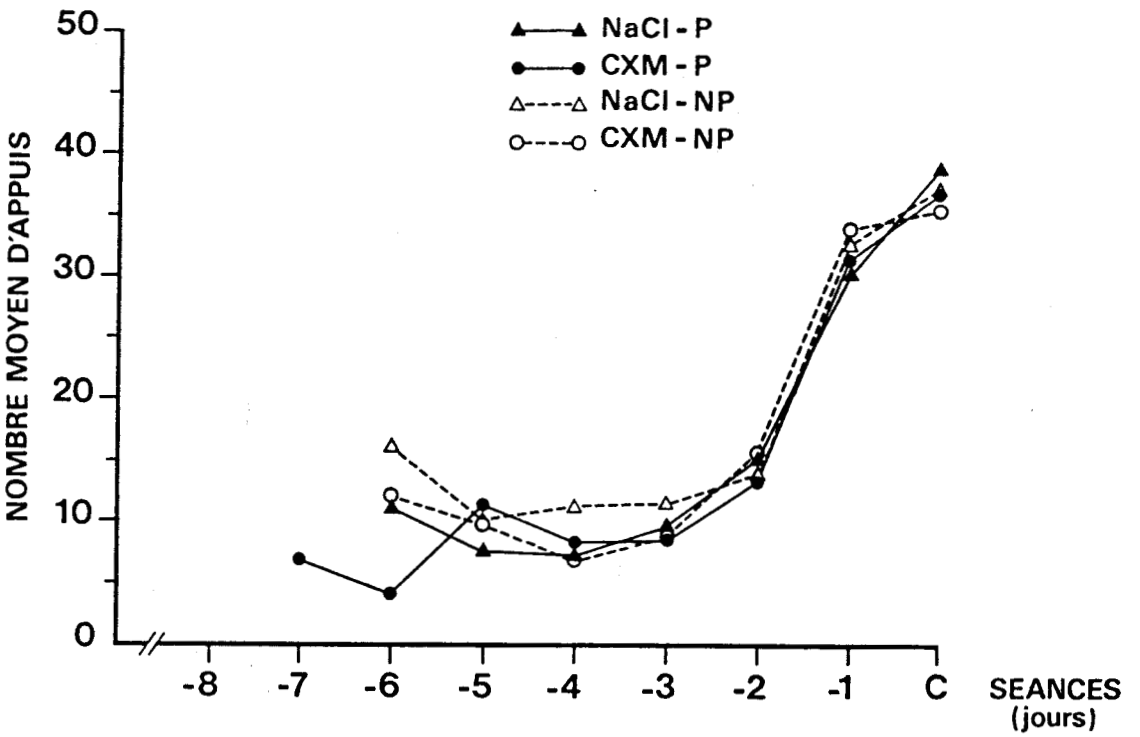


Figure 23. Courbes rétrogrades d'acquisition des groupes testés 1 jour après la séance de punition.

C = jour d'atteinte du critère de maîtrise.

Groupes	Intervalles de rétention					
	1 jour		1 semaine		2 semaines	
NaCl-P	200 (±11)	p>0.05§	144 (±10.2)	p<0.02	195 (±22.9)	p=0.04
CXM-P	268 (±27.7)		259 (±42)		396 (±80.4)	
NaCl-NP	168 (±12.5)	p>0.05	162 (±20.8)	p>0.05	180 (±9.3)	p>0.05
CXM-NP	257 (±38.1)		226 (±34.5)		319 (±56.8)	

Tableau XVII. Latence (en secondes) du 4ème appui lors de la séance de punition, chez les groupes testés un jour, une semaine ou 2 semaines plus tard (valeurs moyennes ± erreur-type).

Les animaux reçoivent une injection de cycloheximide (CXM) ou de NaCl avant d'être punis (P) ou non punis (NP).

§U, test bilatéral.

II. RESULTATS

A. Apprentissage appétitif

A chaque intervalle de rétention, les quatre groupes (NaCl-P, CXM-P, NaCl-NP, CXM-NP) sont bien égalisés à la fin de l'acquisition du conditionnement opérant. Si nous considérons les 12 groupes d'animaux, le nombre moyen de séances pour maîtriser l'apprentissage est compris entre 4 et 5.4 (H=10.50 ; NS), tandis que le nombre total moyen d'appuis lors de l'acquisition varie de 97.7 à 109.7 (H=5.47 ; NS). A la séance où les sujets atteignent le critère, on ne note pas de différence significative dans l'ensemble des 12 groupes,quand on compare la latence d'entrée (moyenne générale : 4.7 s ; H=8.55 ; NS), la latence de premier appui (moyenne générale : 27 s ; H=7.88 ; NS) ou le nombre moyen d'appuis (moyenne générale : 37.5 ; H=18.98 ; NS).

Sur la figure 23, on pourra apprécier la similitude des courbes d'apprentissage des groupes testés un jour après la séance de punition. Les performances des groupes testés une semaine ou deux semaines plus tard présentent le même profil général.

B. Séance de punition

Ni la latence d'entrée (H=9.51 ; NS), ni la latence de premier appui (H=11.24 ; NS) ne diffèrent entre les 12 groupes de sujets. La latence moyenne d'entrée est comprise entre 2.3 et 6.8 secondes (moyenne générale : 4.1 s); la latence moyenne de premier appui se situe entre 11.5 et 60.5 secondes (moyenne générale : 25.1 s).

Une comparaison globale de la latence moyenne du quatrième appui entre les animaux des groupes NaCl (N=55) et ceux des groupes CXM (N=54) met en évidence une différence significative (U , z=4.4 ; $p<0.001$). Le même résultat s'observe chez les groupes testés un jour (H=8.06 ; $p<0.05$) ou une semaine (H=10.63 ; $p<0.02$) après la séance de punition (Tableau XVII). Ceci provient du fait qu'un certain nombre de rats ayant reçu de la CXM, s'arrêtent de boire et effectuent parfois des appuis non renforcés (5,4 en moyenne ; N=54); ce comportement augmente la durée de la séance.

Les comparaisons par paires, du moment de la punition (ou de la "non punition") indiquent (Tableau XVII) que parmi les groupes testés à 1 jour, une différence significative s'observe seulement entre les groupes NaCl-NP et CXM-P (U=15 ; $p<0.02$). On remarquera l'absence de différence significative de la latence de punition entre les groupes NaCl-P et CXM-P (U=25.5 ; NS). Le groupe CXM-P testé à une semaine, est puni plus tardivement que le groupe NaCl-P

correspondant (U=13 ; p<0.02). En ce qui concerne le plus long intervalle de rétention, la comparaison des 4 groupes donne un H qui n'atteint pas le niveau de signification de 0.05 (H=6.5 ; 0.10>p>0.05). Cependant, la comparaison de la latence moyenne de punition des groupes NaCl-P et CXM-P révèle une différence significative (U=15 ; p=0.04).

Quel que soit l'intervalle de rétention, la durée moyenne de la séance de punition ne diffère pas entre les groupes CXM-P et CXM-NP (U≥30 ; NS).

C. Epreuve de rétention

Les performances globales moyennes réalisées pendant cette épreuve, sont indiquées dans le Tableau XVIII et sous forme d'histogrammes dans les figures 24 (latence de premier appui) et 25 (nombre total d'appuis). Les histogrammes indiquent, entre autres, les résultats statistiques de la comparaison des performances entre les groupes CXM-P et CXM-NP.

1. Intervalle de rétention d'un jour

Les comparaisons globales (Tableau XVIII) mettent en évidence des différences significatives dans la latence moyenne d'entrée (H=8.06 ; p<0.05), la latence moyenne du premier appui (H=22.2 ; p<0.001) et le nombre total moyen d'appuis (H=17.4 ; p<0.001).

La latence moyenne d'entrée du groupe NaCl-P est supérieure à celle du groupe NaCl-NP (U=19 ; p=0.02). Les animaux du groupe NaCl-P appuient plus tardivement sur le levier (U=3 ; p<0.002) et réduisent leur taux d'appuis (U=5 ; p<0.002), par rapport aux sujets du groupe NaCl-NP. Ces résultats traduisent une bonne rétention de la séance de punition. Les différences entre les deux groupes punis portent sur la latence moyenne du premier appui (U=15 ; p<0.02) et le nombre total moyen d'appuis (U=15.5 ; p<0.02). Ni la latence d'entrée (U=34 ; NS), ni le nombre total moyen d'appuis (U=33.5 ; NS) ne diffèrent significativment entre les deux groupes ayant reçu de la CXM. Par contre (Figure 24), la latence du premier appui est significativement plus importante chez le groupe CXM-P que chez le groupe CXM-NP (U=17.5 ; p<0.02). Les performances des groupes non punis sont semblables (U≥37.5 ; NS).

Les groupes NaCl-P, CXM-P, NaCl-NP, CXM-NP, effectuent respectivement 0, 4, 2.2 et 12.4 appuis non renforcés (valeurs moyennes). Les groupes punis ne diffèrent pas entre eux (U=35 ; NS). Le groupe CXM-NP diffère à la fois du groupe NaCl-NP (U=12 ; p<0.02) et du groupe CXM-P (U=19.5 ; p<0.05). Des appuis non renforcés ne s'observent qu'à cet intervalle de rétention.

Intervalles de rétention	N	Latence moyenne d'entrée (s)	Latence moyenne du 1er appui (s)		Nombre total moyen d'appuis	
1 jour :						
NaCl-P	10	23.9 (±6.4)	189.2 (±53.5)		19.9 (±2.9)	
				p<0.02[§]		p<0.02
CXM-P	10	16.7 (±6.3)	41.3 (±22.1)		32.9 (±2.9)	
NaCl-NP	10	3.7 (±1)	15.3 (±5.2)		38.4 (±2.2)	
CXM-NP	10	4.3 (±1.4)	11.6 (±4.8)		39.7 (±3)	
1 semaine :						
NaCl-P	9	20.7 (±7.5)	302.4 (±65.5)		13 (±2.3)	
				p<0.05		p=0.002
CXM-P	9	20.5 (±6.3)	127.4 (±49.2)		32.4 (±3.5)	
NaCl-NP	9	4.7 (±1)	11.5 (±2.4)		40.5 (±1.4)	
CXM-NP	9	8.3 (±5.1)	19.2 (±3.6)		41.7 (±1.2)	
2 semaines :						
NaCl-P	8	24.2 (±8.7)	321 (±57.4)		10.6 (±1.9)	
				p=0.006		p=0.01
CXM-P	8	18.1 (±8.5)	79.2 (±26.8)		20.3 (±2.5)	
NaCl-NP	9	5.1 (±3.2)	17 (±5.3)		27.1 (±2.1)	
CXM-NP	8	5.1 (±2.7)	43.7 (±17.6)		31.5 (±4.3)	

Tableau XVIII. Performances des groupes lors de l'épreuve de rétention (valeurs moyennes ± erreur-type.

Les animaux reçoivent une injection de cycloheximide (CXM) ou de NaCl avant d'être punis (P) ou non punis (NP), puis ils sont soumis au test de rétention, un jour, une semaine ou deux semaines plus tard.

[§]U, test bilatéral. Seules sont indiquées les différences significatives ($p \leq 0.05$).

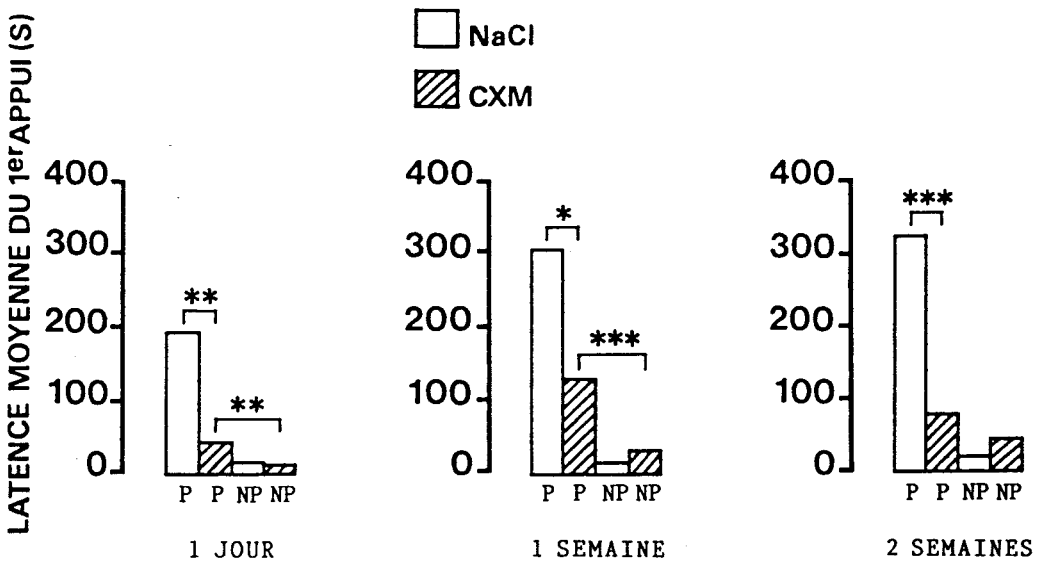


Figure 24. Latence moyenne du premier appui lors de l'épreuve de rétention qui a lieu 1 jour, 1 semaine ou 2 semaines après la séance de punition. Avant d'être punis (P) ou non punis (NP), les animaux reçoivent du NaCl ou de la cycloheximide (CXM).

Comparaisons inter-groupes :
*p<0.05 ; **p<0.02 ; ***p<0.002

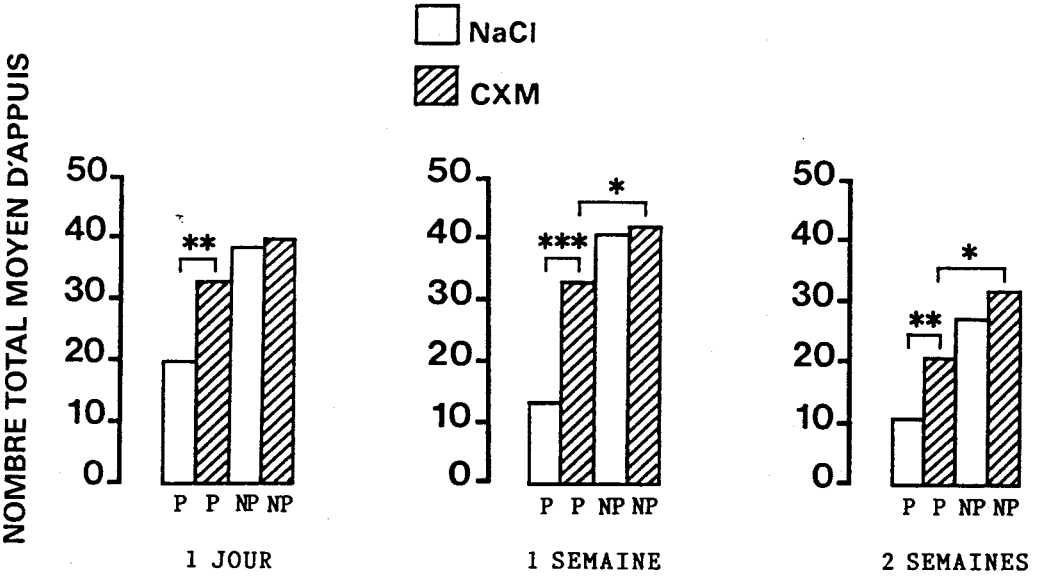


Figure 25.

Nombre total moyen d'appuis lors de l'épreuve de rétention qui a lieu 1 jour, 1 semaine ou 2 semaines après la séance de punition. Avant d'être punis (P) ou non punis (NP), les animaux reçoivent du NaCl ou de la cycloheximide (CXM).

Comparaisons inter-groupes :
*p<0.05 ; **p<0.02 ; ***p<0.002

2. Intervalle de rétention d'une semaine

Aucune différence significative n'apparaît dans la latence moyenne d'entrée (H=3.9 ; NS), tandis que la latence moyenne du premier appui (H=25.2 ; p<0.001), de même que le nombre total moyen d'appuis (H=21.6 ; p<0.001) diffèrent significativement entre les quatre groupes (Tableau XVIII).

Les animaux du groupe NaCl-P ont bien mémorisé la punition, comme l'attestent, par rapport au groupe témoin non puni, la latence élevée du premier appui (U=0 ; p<0.002), ainsi que le nombre réduit d'appuis (U=0 ; p<0.002) au cours de l'épreuve de rétention. Les sujets du groupe CXM-P ont une latence de premier appui, en moyenne plus brève (U=16 ; p<0.05) et ils effectuent un plus grand nombre d'appuis (U=7 ; p=0.002) sur le levier, que les animaux du groupe NaCl-P. Des différences significatives apparaissent entre les groupes CXM-P et CXM-NP, quand on compare la latence moyenne du premier appui (U=6.5 ; p<0.002) (Figure 24) et le nombre total moyen d'appuis (U=15 ; p<0.05) (Figure 25). Les performances des groupes NaCl-NP et CXM-NP sont similaires, quel que soit le paramètre considéré (U≥22 ; NS)

3. Intervalle de rétention de deux semaines

Les comparaisons globales des scores en situation de rétention (Tableau XVIII) montrent des différences significatives des trois paramètres enregistrés : la latence d'entrée (H=11.9 ; p<0.02), la latence du premier appui (H=16.8 ; p<0.001) et le nombre total d'appuis (H=15.6 ; p<0.01).

Les comparaisons entre les groupes qui ont reçu du sérum physiologique indiquent que la latence d'entrée (U=7.5 ; p<0.02), la latence du premier appui (U=1 ; p<0.002) et le nombre total d'appuis (U=1.5 ; p<0.002) sont significativement différents. La latence du premier appui (U=7 ; p=0.006) et le nombre total d'appuis (U=9 ; p=0.01) diffèrent entre les groupes punis. Alors que la latence du premier appui (Figure 24) ne diffère pas entre les groupes CXM-P et CXM-NP (U=25 ; NS), le nombre total d'appuis (Figure 25) est significativement plus faible chez le groupe CXM-P (U=12.5 ; p<0.05). Aucune différence significative n'apparaît entre les groupes non punis (U≥22 ; NS)

D. Influence de l'intervalle de rétention

A partir de chacun des quatre groupes NaCl-P, CXM-P, NaCl-NP ou CXM-NP, on peut faire une étude comparative de la performance, en fonction des trois délais de rétention (Figures 26A et 26B).

La latence d'entrée ne subit pas de variation temporellle significative ($H \leq 3.17$; NS). L'évolution de la latence du premier appui est donnée sur la figure 26A. La variabilité intra- et inter-groupe(s) de ce paramètre explique l'absence de différence significative entre les trois groupes NaCl-P ou CXM-P ($H \leq 4.5$; NS). Une différence significative s'observe chez les groupes CXM-NP ($H=10.20$; $p<0.01$), mais non chez les groupes NaCl-NP ($H=0.11$; NS). Le nombre total moyen d'appuis (Figure 26B) reste relativement stable chez les groupes NaCl-P ($H=5.27$; NS) et CXM-NP ($H=5.77$; $0.10>p>0.05$). Par contre, il varie significativement dans les groupes CXM-P ($H=6.53$; $p<0.05$) et NaCl-NP ($H=12.60$; $p<0.01$).

Les analyses complémentaires portent sur la comparaison des performances réalisées à deux intervalles de rétention. La latence moyenne du premier appui des groupes CXM-NP (Figure 26A) augmente avec l'intervalle de rétention comme le prouvent les résultats des comparaisons 1 jour contre 1 semaine ($U=17$; $p<0.05$) et 1 jour contre 2 semaines ($U=8.5$; $p<0.02$). Nous avons déjà mentionné que le nombre total d'appuis ne diffère pas entre les groupes NaCl-P (Figure 26B); à un jour, la performance est déjà bonne, ce qui rend difficile son amélioration à plus long terme. Les groupes CXM-P effectuent moins d'appuis à 2 semaines qu'à un jour ou à une semaine (dans les deux cas, $U=14$; $p<0.05$). De même, les groupes CXM-NP réduisent leur nombre d'appuis entre une et deux semaines ($U=12.5$; $p<0.05$). Les groupes NaCl-NP appuient moins souvent sur le levier à deux semaines qu'à une semaine ($U=5$; $p<0.002$) ou à un jour ($U=10$; $p<0.02$). Les performances des groupes non punis ne sont donc pas stables dans le temps. On observe en particulier une nette réduction du nombre des appuis à deux semaines qui traduit une baisse de la soif. Pourtant, le jour du test de rétention, le poids des animaux correspond toujours à 92 % de leur poids de référence. La motivation des sujets dépend non seulement de la perte relative de poids dans les jours qui précèdent le test mais également de la valeur absolue du poids atteint avant le début de la seconde (pré-test) privation de boisson.

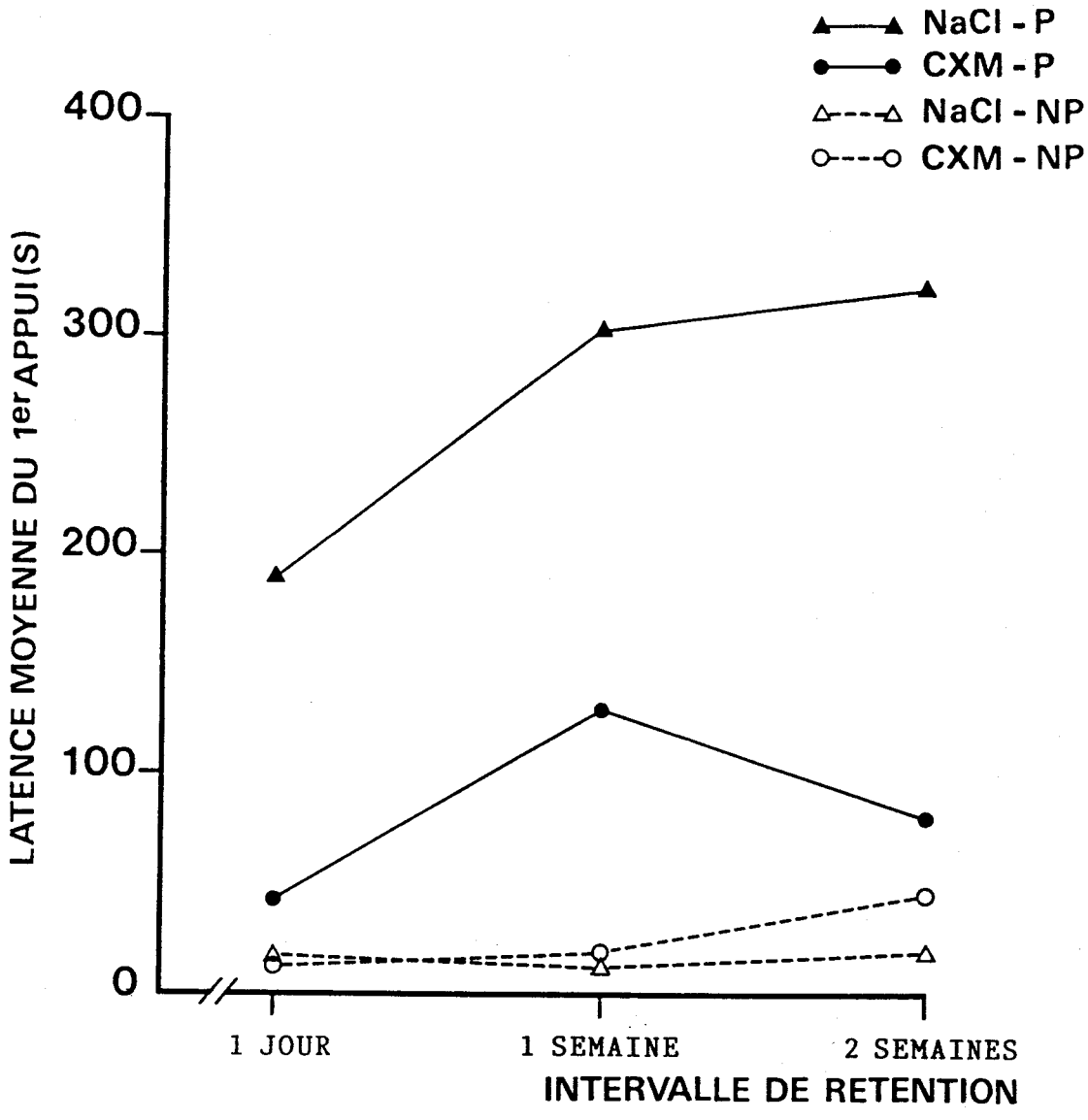


Figure 26A. Evolution de la latence moyenne du premier appui en fonction de l'intervalle de rétention.

CXM : cycloheximide
P : punition
NP : non punition

Les seules différences significatives ($p<0.05$) s'observent chez les groupes CXM-NP (1 jour contre 1 semaine et 1 jour contre 2 semaines).

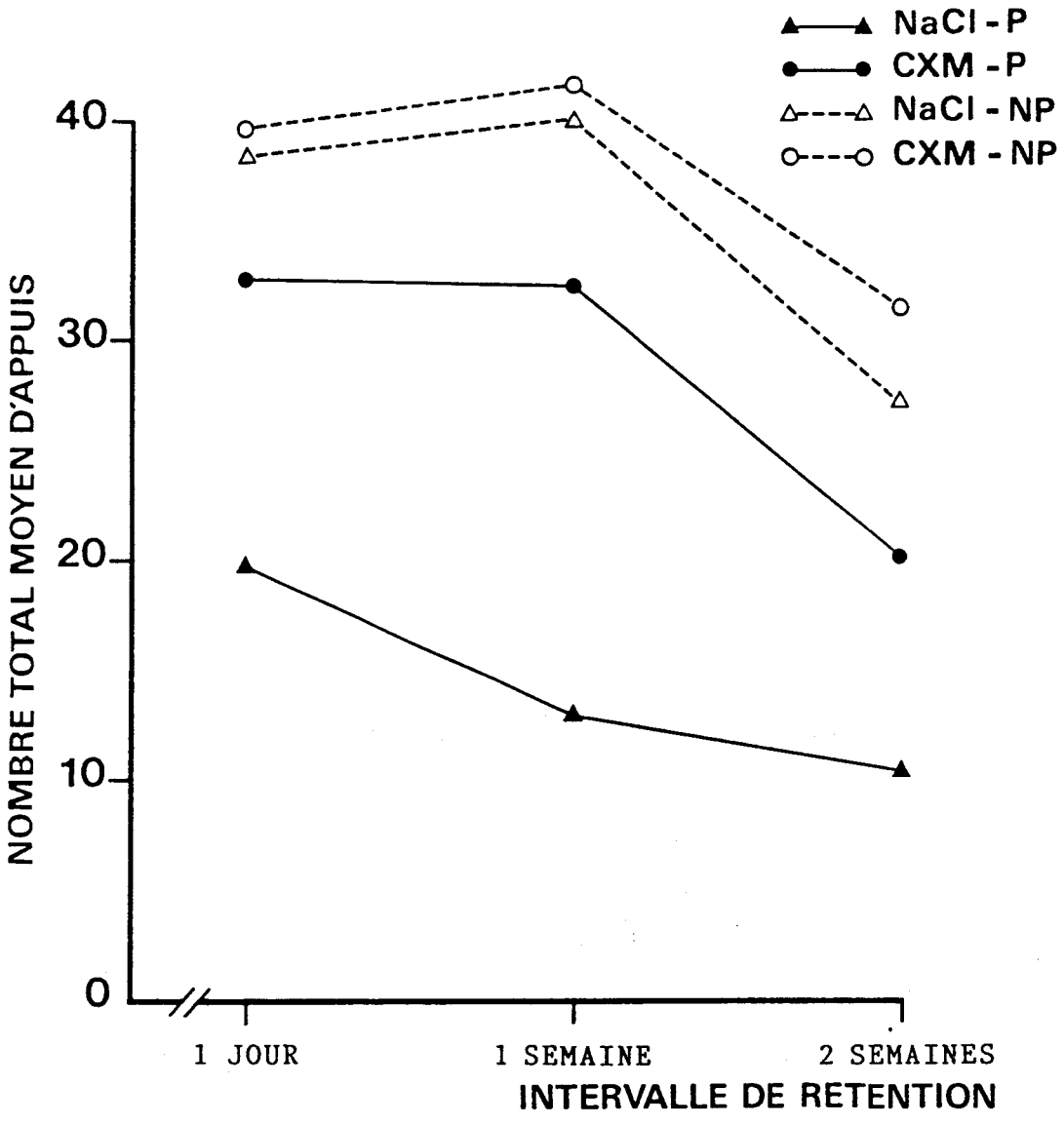


Figure 26B. Evolution du nombre total moyen d'appuis en fonction de l'intervalle de rétention.

CXM : cycloheximide
P : punition
NP : non punition

La baisse de performance entre 1 et 2 semaines est significative, sauf chez les groupes NaCl-P (voir précisions dans le texte).

III. INTERPRETATION

La rétention correcte des effets punitifs de la stimulation électrique se manifeste, chez les groupes NaCl-P, par un allongement significatif de la latence du premier appui et un nombre réduit d'appuis lors du test, et ce, indépendamment de l'intervalle de rétention. La latence d'entrée est moins sensible à l'expérience aversive que les deux paramètres concernant les appuis. De fait, les animaux ont surtout associé l'appui sur le levier avec le choc électrique. Les observations comportementales montrent en effet que si la punition entraîne ultérieurement une nette hésitation à appuyer chez les sujets témoins, par contre, après l'appui, la prise de boisson est immédiate et le temps mis pour vider la coupelle ne diffère pas entre les groupes punis et non punis.

A chaque délai de rétention, les effets suppresseurs induits par la stimulation électrique sont moins prononcés chez le groupe CXM-P que chez le groupe NaCl-P correspondant. Le jour du test, les groupes CXM-P appuient plus tôt sur le levier et effectuent plus d'appuis que les groupes NaCl-P. On retrouve une insensibilité de la latence d'entrée aux conditions expérimentales antécédentes.

D'une façon générale, les performances des groupes CXM-P sont inférieures à celles des groupes NaCl-P. Ce déficit reflète-t-il un véritable oubli de la punition induit par la CXM, ou simplement des effets non spécifiques du traitement pharmacologique?

Une altération de l'activité locomotrice lors de l'épreuve de rétention paraît hors de cause car la latence d'entrée et la latence de premier appui des groupes CXM-NP ne diffèrent pas de celles des groupes NaCl-NP. La rétention médiocre observée parmi les groupes CXM-P ne peut pas être attribuée à une élévation du niveau de soif puisque le nombre total d'appuis est semblable chez les groupes non punis. DAY et al. (1977) ont remarqué, chez le rat, la présence d'effets non spécifiques sur l'activité locomotrice et sur une réponse opérante après une injection intra-ventriculaire de CXM. Ces effets sont importants dans les 12 heures qui suivent l'injection intracérébrale ; ils ont disparu 24 heures plus tard. Dans notre travail, l'intervalle de rétention le plus court est d' un jour ; le test a lieu alors que la synthèse des protéines n'est plus inhibée. A plus long terme, les effets délétères de la CXM ont certainement disparu. Néanmoins,une perturbation de la rétention est encore présente 7 jours et 14 jours après l'application du traitement pharmacologique.

La CXM entraîne des effets aversifs chez le rat (SCHMALTZ et CLEMENT-FORESTIER, 1977). Un jour après la séance de punition, le déficit de la rétention s'accompagne d'une légère aversion

conditionnée induite par la CXM ; elle altère surtout la consommation d'eau sans modifier notablement la latence de premier appui ou le nombre total d'appuis. La situation la plus souvent rencontrée est la suivante : après un certain nombre d'appuis renforcés, les rats s'arrêtent de boire et effectuent des appuis non renforcés. Dans le groupe CXM-P, les appuis non renforcés n'apparaissent qu'au delà de 5 minutes. Une grande variabilité s'observe à la fois dans un même groupe et entre les groupes CXM. En dépit des effets aversifs de la CXM, les animaux du groupe CXM-P appuient plus tôt et plus souvent sur le levier que les animaux du groupe NaCl-P. Ce fait est interprété en termes d'effets amnésiants de la CXM. Les effets aversifs de la CXM sont transitoires ; ils ont disparu 7 jours et 14 jours après le traitement.

Par suite de la prise anormale de boisson, la latence de punition des animaux ayant reçu de la CXM est parfois supérieure à celle des animaux témoins. On peut supposer que la rétention de l'expérience aversive dépend du moment de la punition : plus elle est tardive, plus mauvaise sera la rétention. Cette hypothèse doit être prise en compte. On remarquera qu'elle ne concerne pas les résultats obtenus avec un intervalle de rétention d'un jour puisque la latence de punition ne diffère pas significativement entre les groupes CXM-P et NaCl-P. Un argument qui lui est défavorable est le fait que nous n'avons jamais trouvé de corrélations significatives (Rhô de Spearman) entre le moment de la punition d'une part, et la latence du premier appui ou le nombre total d'appuis en rétention d'autre part. Afin de valider les résultats obtenus au délai de rétention de 2 semaines, nous avons répliqué l'expérience en utilisant seulement deux groupes punis (CXM-P ; NaCl-P). La séance de punition est semblable entre les groupes : ni la latence moyenne de punition (CXM-P :230.4 s ; NaCl-P : 185 s ; U=42, NS), ni le nombre moyen d'appuis non renforcés[1] (CXM-P : 1.4 ; NaCl-P : 0.3 ; U=44 ; NS) ne diffèrent significativement entre les deux groupes. Si dans la première expérience, le déficit de performance constaté à 2 semaines chez le groupe CXM-P, etait surtout dû au fait que la punition a été plus tardive que chez le groupe NaCl-P, on ne devrait plus obtenir de déficit lors de la réplication puisque les performances réalisées au cours de la séance de punition sont similaires entre les groupes. Cette prévision est infirmée. On note encore une altération de la rétention : le groupe CXM-P appuie plus tôt (120 s contre 562 s ; U=1, $p<0.002$) et effectue un plus grand nombre d'appuis (22.4 contre 1.7 ; U=1.5, $p<0.002$) que le groupe

[1]Deux rats du groupe CXM-P (N=10) effectuent respectivement 10 et 4 appuis non renforcés. Chez le groupe NaCl-P (N=10), un rat effectue 3 appuis non renforcés.

NaCl-P. Le résultat principal de notre première expérience se trouve donc dupliqué et, ipso facto, confirmé.

En définitive, on peut conclure que la CXM perturbe les processus mnésiques responsables de la mémorisation de la punition. Le fait que les performances des groupes CXM-P diffèrent de celles des groupes CXM-NP indiquent que la CXM n'entraîne qu'une amnésie partielle de la punition.

MESURE DES EFFETS MOTIVATIONNELS DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Le but de cette expérience de contrôle est de s'assurer que la valeur motivationnelle de la stimulation électrique n'est pas altérée par le traitement pharmacologique.

I. METHODE

Bien que les animaux (N=20) restent dans leur cage d'habitation, ils sont néanmoins soumis au même régime de privation de boisson que les sujets qui effectuent l'acquisition du conditionnement.

Quinze minutes avant la quatrième séance fictive d'apprentissage, les rats reçoivent une injection sous-cutanée de CXM (N=10) ou de sérum physiologique (N=10). L'étude de la réactivité comportementale à la stimulation électrique s'effectue dans le seul compartiment d'attente, la porte à guillotine restant abaissée. Avant d'être déposé sur la grille de ce compartiment, chaque rat a les pattes humectées. Après une minute de familiarisation avec l'environnement, l'animal reçoit une série de salves. Chaque salve, constituée d'un train d'impulsions électriques, a une durée totale de 2 secondes. L'intensité croît de 0.30 à 1.9 mA avec un incrément fixe de 0.2 mA. L'intervalle séparant deux salves consécutives est fixé à 10 secondes. Deux réactions comportemenales sont recherchées lors de la réception du stimulus aversif : (1) le plus léger mouvement de l'animal appréciable par l'expérimentateur, (2) l'apparition d'un cri. Chaque intensité est présentée cinq fois de suite ; l'intensité liminaire est atteinte lorsqu'une réponse donnée se manifeste au moins trois fois (SANBERG et FIBIGER, 1979, p.98).

II. RESULTATS ET CONCLUSIONS

La valeur-seuil moyenne provoquant un très léger mouvement du rat est respectivement égale à 0.91 mA et 0.82 mA chez le groupe témoin (NaCl) et chez le groupe expérimental (CXM). Une réponse vocale apparaît à 1.47 mA dans le groupe témoin et à 1.56 mA dans le groupe expérimental. Aucune comparaison ne met en évidence de différences significatives ($U \geq 32$; NS). Il est donc improbable qu'une réduction de la sensibilité nociceptive soit responsable des déficits observés chez les groupes CXM-P. Toutefois, la CXM pourrait modifier les effets punitifs des chocs électriques sans altérer les réponses inconditionnelles telles qu'un bref frémissement ou l'émission d'un cri. Nos résultats antérieurs vont à l'encontre de cette éventualité puisque : (1) la CXM ne perturbe pas l'acquisition d'un apprentissage d'évitement actif multi-essais ; (2) il en est de même pour une épreuve d'évitement passif. Le nombre d'entrées dans le compartiment sombre et la durée totale de la stimulation électrique (1.5 mA) nécessaires à l'atteinte du critère d'acquisition (rester 300 s dans le compartiment éclairé) ne diffèrent pas entre les groupes CXM-P et NaCl-P.

INFLUENCE DE LA DOSE DE CYCLOHEXIMIDE INJECTEE SUR LA RETENTION D'UNE PUNITION

Jusqu'à présent, la CXM n'a été utilisée qu'à une seule concentration (2.5 mg/kg). Nous avons émis l'hypothèse très vraisemblable que les effets amnésiants dépendent de son impact sur la synthèse des protéines cérébrales. La mise en évidence d'une relation dose-effet apporterait un argument expérimental qui irait dans le sens de cette hypothèse.

I. METHODE

Trente quatre rats ont été utilisés. La méthodologie générale est identique à celle décrite dans la première expérience de ce chapitre. Après l'atteinte du critère d'acquisition, les animaux sont répartis en 4 groupes qui seront injectés avec de la CXM avant d'être punis (groupes CXM-P). Les groupes CXM-P 0.5, CXM-P 1 ; CXM-P 1.5 et CXM-P 2, reçoivent la drogue à la concentration de 0.5, 1, 1.5 et 2 mg/kg. L'injection est faite à volume constant. L'intervalle de rétention est de 2 semaines.

Groupes	N	Latence moyenne d'entrée (s)	Latence moyenne du 1er appui (s)	Nombre total moyen d'appuis
NaCl-P	8	24.2 (±8.7)	321 (±57.4)	10.6 (±1.9)
CXM 0.5-P	8	25.8 (±8.1)	268.2 (±81.2)	9 (±2.4)
CXM 1.0-P	8	10.8 (±4.2)	247.6 (±72.4)	17.1 (±3.8)
CXM 1.5-P	9	15.7 (±7.9)	153.3 (±49.2)	19.7 (±2.4)
CXM 2.0-P	9	9.7 (±4.8)	103.1 (±35.2)	23.8 (±2)
CXM 2.5-P	8	18.1 (±8.5)	79.2 (±26.8)	20.3 (±2.5)

Tableau XIX. Performances des groupes lors de l'épreuve de rétention, en fonction de la dose de cycloheximide (CXM ; mg/kg) administrée (valeurs moyennes ± erreur-type).

Les animaux reçoivent une injection de CXM ou de NaCl avant d'être punis (P), puis ils sont soumis au test de rétention, deux semaines plus tard.

(Les résultats statistiques des comparaisons inter-groupes sont indiqués sur la figure 27).

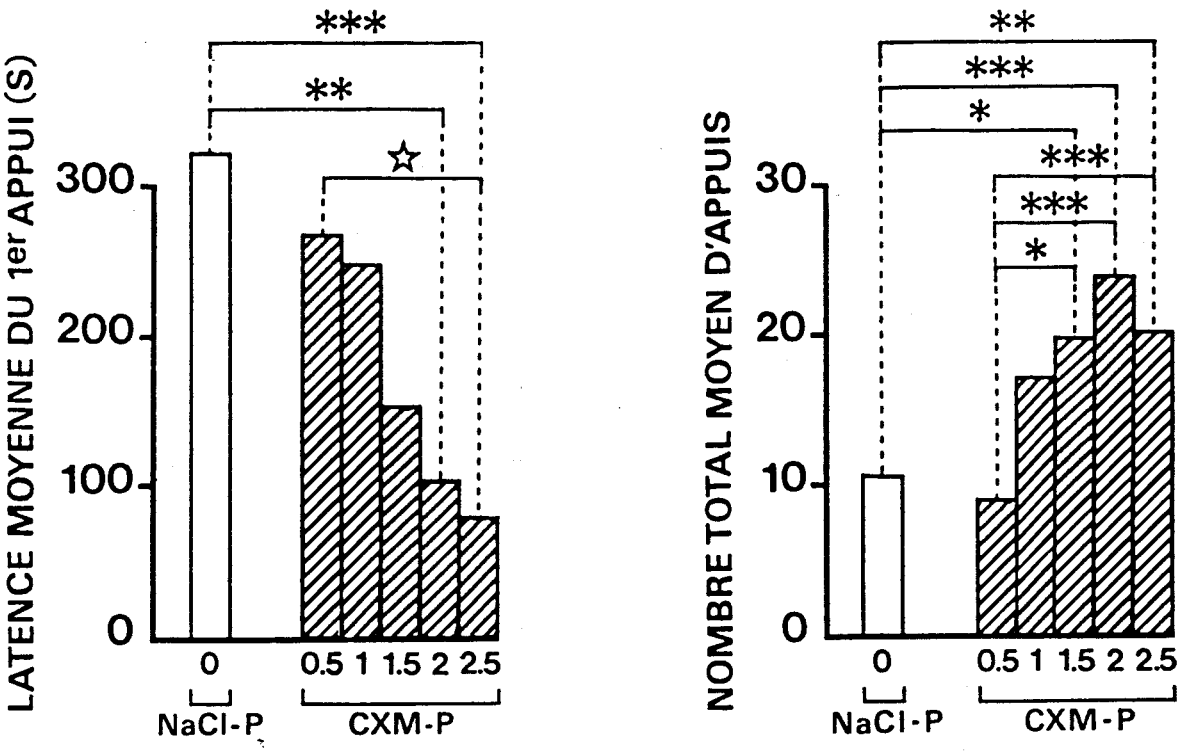


Figure 27. Performance lors de l'épreuve de rétention, en fonction de la dose de cycloheximide (CXM) injectée (mg/kg) avant la séance de punition (P). L'intervalle de rétention est de 2 semaines.

Comparaisons inter-groupes :
☆p=0.06
*p<0.05
**p<0.02
***p≤0.006

II. RESULTATS

A. Apprentissage appétitif

Après égalisation des quatre groupes, on ne décèle pas de différence significative dans:
- le nombre total moyen de séances d'apprentissage (4.7-5.1[1] ; H=0.33 ; NS)
- le nombre total moyen d'appuis à l'apprentissage (98.6-105.3 ; H=0.72 ; NS)

Lors de la séance d'obtention du critère, la latence moyenne d'entrée (2.6-3.8 s ; H=1.16 ; NS), la latence moyenne du premier appui (20.8-29 s ; H=1.01 ; NS) et le nombre total moyen d'appuis (33.1-36.6 ; H=0.48 ; NS) sont semblables entre les quatre groupes. En fait, à la fin de l'apprentissage, ces groupes sont comparables aux 12 groupes de l'expérience précédente, et en particulier aux groupes NaCl-P et CXM-P (CXM-P 2.5) testés à deux semaines.

B. Séance de punition

Qu'il s'agisse de la latence d'entrée (3.5-4.5 s ; H=3.31 ; NS), de la latence du premier appui (15.5-21.2 s ; H=2.70 ; NS) ou de la latence de punition (215.3-268.5 s ; H=1.32 ; NS), les quatre groupes ne diffèrent pas entre eux. La similitude des performances est généralisable à l'ensemble des 8 groupes testés à 2 semaines ($H \leq 9.27$; NS). Des comparaisons entre ces 8 groupes lors de la rétention sont donc légitimes.

C. Epreuve de rétention

Les performances en rétention des six groupes punis sont indiqués dans le Tableau XIX. La Figure 27 donne les résultats des comparaisons inter-groupes des performances moyennes des animaux.

Globalement, la latence moyenne d'entrée ne diffère pas entre les six groupes punis (H=4.7 ; NS). Par contre, la latence du premier appui (H=11.9 ; $p<0.05$) et le nombre total moyen d'appuis (H=18.1 ; $p<0.01$) sont significativement différents. Les comparaisons par paires de la latence du premier appui, mettent en évidence une différence significative entre le groupe NaCl-P d'une part, et les groupes CXM-P 2 (U=8 ; $p<0.02$) et CXM-P 2.5 (U=7 ; $p=0.006$) d'autre part. La performance du groupe CXM-P 0.5 tend à être supérieure à celle du groupe CXM-P 2.5 (U=14 ; $p=0.06$). Le

[1] Valeurs extrêmes.

nombre total moyen d'appuis du groupe CXM-P 0.5 diffère de celui des groupes CXM-P 1.5 ($U=11.5$; $p<0.05$), CXM-P 2 ($U=3$; $p<0.002$) et CXM-P 2.5 ($U=7$; $p=0.006$). Les animaux du groupe NaCl-P appuient moins souvent sur le levier que les animaux des groupes CXM-P 1.5 ($U=12.5$; $p<0.05$), CXM-P 2 ($U=3$; $p<0.002$) et CXM-P 2.5 ($U=9$; $p=0.01$). Les autres comparaisons possibles portant soit sur deux des cinq groupes CXM-P, soit sur le groupe NaCl-P et un groupe CXM-P, ne fournissent pas de résultats significatifs ($p>0.05$).

III. INTERPRETATION

L'existence d'une relation dose-effet est démontrée par la présence de différences significatives entre les groupes CXM-P (Figure 27). A la dose de 0.5 mg/kg, la CXM n'a pas d'effets amnésiants. Par rapport au groupe NaCl-P, une perturbation de la mémoire s'observe chez les groupes CXM-P 2.5, CXM-P 2 et CXM-P 1.5 (nombre d'appuis). COTTRELL et NAKAJIMA (1977) rapportent des effets amnésiants de la CXM chez le rat, après une injection i.p. de l'inhibiteur, à la concentration de 1.5 mg/kg.

Il est relativement rare que,dans un même travail, les auteurs aient utilisé l'ISP à des concentrations différentes (e.g. FLEXNER et al., 1965 ; AGRANOFF et al., 1966 ; BARONDES et COHEN, 1967a ; WATTS et MARK, 1971 ; SQUIRE et BARONDES, 1973 ; SQUIRE et DAVIS, 1975 ; RAINBOW et al., 1980). L'étude la plus complète est celle de QUINTON et KRAMARCY (1977). La CXM est injectée à des souris avant l'apprentissage d'un évitement passif. Six concentrations comprises entre 3.5 et 150 mg/kg sont administrées. Une comparaison des paramètres biochimiques avec les données comportementales montre que l'inhibition de la synthèse protéique cérébrale doit dépasser 88 % lors de l'apprentissage pour qu'une amnésie apparaisse. Dans nos conditions expérimentales, il est très probable qu'à la concentration de 0.5 mg/kg, le niveau d'inhibition atteint au moment de la punition, soit trop faible pour entraîner une perturbation mnésique.

DISCUSSION

Les rats qui reçoivent de la CXM, 15 minutes avant une séance de punition, présentent une altération de la performance lors de l'épreuve de rétention qui a lieu 1, 7 ou 14 jours plus tard. Ce déficit ne peut s'expliquer en invoquant simplement une diminution de la sensibilité des sujets à la stimulation électrique, une altération de l'activité locomotrice ou des effets motivationnels du

traitement se répercutant sur le niveau de soif avec, comme conséquence, une modification non spécifique du débit de réponse. La performance des groupes CXM-P reflète plus vraisemblablement une amnésie induite par le traitement expérimental. A un jour, un résultat semblable a été obtenu chez le rat, à partir de divers types de tâches, après administration d'AXM (DANIELS, 1971b ; SEROTA, 1971), de CXM (SCHMALTZ et DELERM, 1974 ; DAY et al., 1977 ; BERMAN et al, 1978) ou d'ANI (GRECKSCH et al., 1980 ; GRECKSCH et MATTHIES, 1980).

Outre les effets amnésiants de la CXM, des effets aversifs apparaissent un jour après l'injection. Deux raisons peuvent expliquer la faiblesse de cette aversion. D'une part, il a été démontré que les animaux n'ont pas une forte aversion pour un goût familier (KALAT, 1974). Pendant la séance de punition, le seul indice nouveau qui serait susceptible d'agir sur l'association goût-maladie est la quantité d'eau délivrée après chaque appui (2 ml au lieu de 0.2 ml en situation d'apprentissage). D'autre part, il semble peu probable que les rats aient associé des indices contextuels avec la maladie car, contrairement à l'expérience de NAKAJIMA (1974), les sujets sont familiarisés avec la situation. Ces conditions sont favorables à l'apparition d'une aversion faible, sans répercussions notables sur la latence du premier appui ou le nombre total d'appuis. Néanmoins, l'aversion se manifeste par une prise anormale de boisson, accompagnée d'appuis non renforcés (UNGERER et al., 1975). L'aversion induite par la CXM est non seulement faible mais également temporaire ; elle a disparu 7 et 14 jours après l'injection. La consommation d'eau pendant l'intervalle de rétention, accélère certainement son extinction.

Après l'injection de CXM, nous avons donc mis en évidence à la fois une aversion conditionnée passagère et une amnésie durable (SCHMALTZ et MARQUANT, 1983).On peut se demander si l'amnésie observée relève d'une perturbation des mécanismes de stockage de l'information ou plutôt d'une déficience des mécanismes de restitution. Les résultats de cette étude sont plutôt en faveur d'un déficit du stockage du fait de la longévité de l'amnésie. Par ailleurs, les données de la littérature ne permettent pas de retenir une explication en termes de phénomène de dissociation d'état qui empêcherait la restitution de l'information acquise (ANDRY et LUTTGES, 1972 ; DANIELS, 1971b ; NAGELBERG et NAGY, 1977 ; QUINTON, 1974b). Dans le chapitre VII, nous aborderons plus spécifiquement l'étude des caractéristiques du déficit mnésique observé , à partir d'un protocole permettant la mise en évidence d'un phénomène de dissociation d'état.

Les effets comportementaux sont-ils une conséquence de l'inhibition de la synthèse des protéines du cerveau? Une réponse à

cette interrogation inclut l'utilisation de plusieurs inhibiteurs et la recherche d'une corrélation entre l'importance de l'inhibition et le degré de l'amnésie induite. La mise en évidence d'une relation entre la quantité de CXM injectée et les effets comportementaux consécutifs suggère que l'amnésie induite dépend bien de l'effet principal de l'agent chimique.

CHAPITRE VI
INHIBITION DE LA SYNTHESE DES PROTEINES ET CONDITIONNEMENT CLASSIQUE : LE PHENOMENE DE RESIGNATION APPRISE

Les tâches étudiées jusqu'à présent sont des conditionnements opérants : un comportement précis est systématiquement suivi d'un stimulus (renforcement ou punition). Certains théoriciens admettent l'existence, dans tout apprentissage, d'une composante classique et d'une composante instrumentale avec une pondération variable entre ces deux composantes suivant la nature de la tâche (GRAY, 1975,). Cette prise de position théorique a été implicitement adoptée dans ce travail puisque nous avons fait état, à propos du conditionnement d'évitement passif par exemple, d'une réponse émotionnelle conditionnée suivant le mode classique,et d'une réponse instrumentale d'évitement. Il est difficile de préciser les effets de la CXM sur l'une ou l'autre de ces deux réponses.

Afin d'étudier plus particulièrement les effets de la CXM sur une situation de conditionnement classique non "contaminée" par une composante instrumentale, nous nous sommes placé dans le contexte théorique de la "résignation apprise" (learned helplessness ; SELIGMAN, et al., 1971). Le protocole adopté est le suivant. Les animaux reçoivent des chocs électriques aversifs auxquels ils ne peuvent échapper (chocs inéluctables: CI). Ici, il n'y a donc pas de relation de dépendance entre un comportement précis et un stimulus. Avec SELIGMAN, nous supposons, que les animaux apprendront la relation d' indépendance qui existe entre les chocs et leur comportement ; les résultats de plusieurs études confirment cette hypothèse (BAKER, 1976 ; GOODKIN, 1976). Ultérieurement, les animaux seront "résignés" (passifs) et cette absence de réactivité comportementale pourra interférer avec un apprentissage d'évitement actif (SELIGMAN et BEAGLEY, 1975).

Dans cette expérience, nous étudierons les effets de la CXM sur la rétention d'une "résignation apprise". L'acquisition de ce comportement se fait suivant le mode classique.

I. METHODE

A. Animaux

Nous avons utilisé 231 rats. Au cours de la semaine qui précède la phase expérimentale, les animaux sont manipulés par l'expérimentateur une fois par jour.

B. Appareillage

Il s'agit d'un labyrinthe en Y. Par rapport à celui déjà décrit (Figure 3A) on notera deux différences : les murs sont plus hauts (30 cm au lieu de 17 cm) et le plancher du compartiment d'attente est une grille électrifiable.

C. Protocole expérimental

L'expérience comprend toujours deux séances où le même labyrinthe en Y est utilisé : une première séance, dite de prétraitement au cours de laquelle les animaux subissent des chocs électriques inéluctables (CI), et une seconde séance correspondant à l'apprentissage d'un conditionnement d'évitement actif. La figure 28 donne l'organisation de l'expérience.

1. Injection

La CXM (groupes E) ou le sérum physiologique (groupes T) est administré(e) 30 minutes avant le prétraitement, sauf chez les groupes T'0 et E'0 qui reçoivent l'injection immédiatement après le prétraitement. La concentration de CXM est de 2.5 mg/kg.

2. Séance de prétraitement

Les animaux sont placés individuellement dans le labyrinthe en Y, et y restent pendant 30 minutes. Ils ne peuvent pas pénétrer dans le compartiment d'attente. Lors de cette séance, ils reçoivent 0, 3 ou 10 CI (1.5 mA), c'est-à-dire des chocs dont le déclenchement, la durée, la configuration temporelle sont indépendants du comportement de l'animal. Autrement dit, le sujet ne peut pas échapper à ces événements aversifs et a fortiori les éviter. Les deux programmes de stimulation ont déjà été détaillés (voir Tableau I).

Pendant cette séance de 30 minutes, les animaux des groupes Tc et Ec restent dans leur cage ; tous les autres sont placés dans le labyrinthe où ils reçoivent 0 (groupes T-0, E-0, T'0, E'0, T-0d, E-

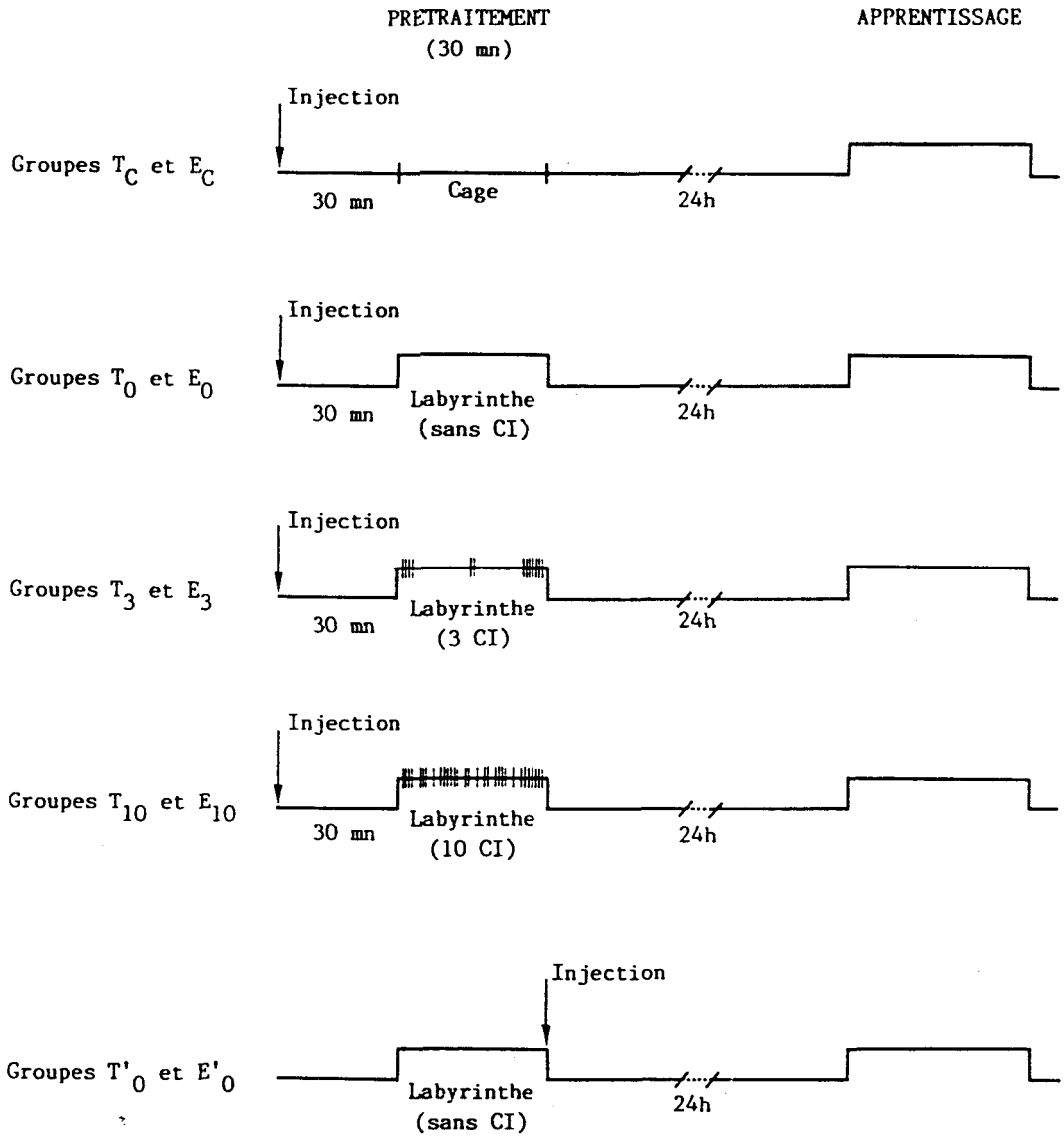


Figure 28. Organisation temporelle des expériences.

Les groupes expérimentaux (E) reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes témoins (T) du sérum physiologique. Pendant la séance de prétraitement, les groupes Tc et Ec restent dans leur cage. Tous les rats des autres groupes sont placés individuellement dans un labyrinthe pendant 30 minutes et ils sont soumis à 0 (T0, E0, T'0, E'0), 3 (T3, E3) ou 10 (T10, E10) chocs électriques inéluctables (CI). L'intervalle prétraitement-apprentissage d'évitement est de 24 heures.
Seuls les groupes T'0 et E'0 reçoivent l'injection immédiatement après la séance de prétraitement et non 30 minutes avant.

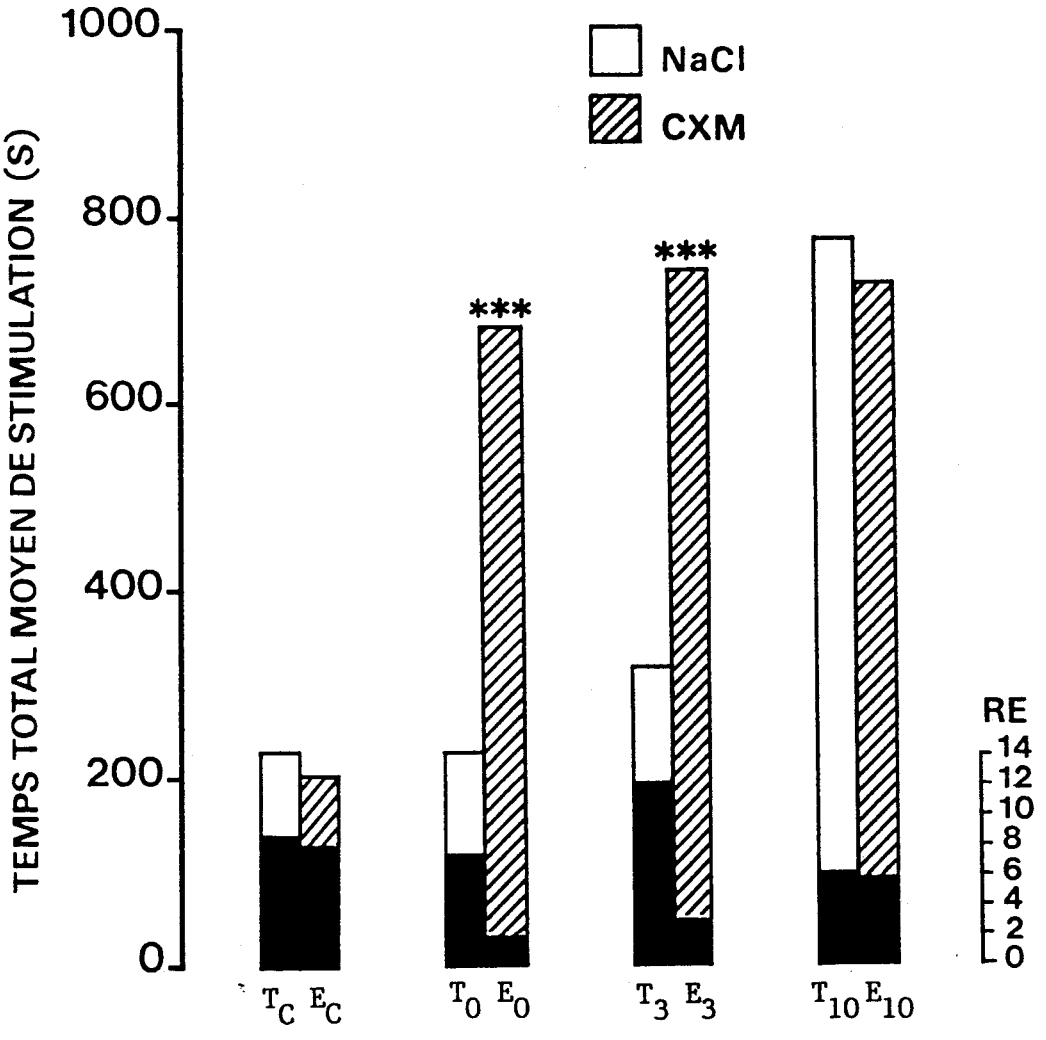


Figure 29. Apprentissage d'évitement effectué 1 jour après la séance de prétraitement.

Les groupes reçoivent une injection de NaCl ou de cycloheximide (CXM), 30 minutes avant la séance de prétraitement au cours de laquelle les animaux restent dans leur cage (Tc, Ec) ou bien subissent 0 (T0, E0), 3 (T3, E3) ou 10 (T10, E10) chocs électriques inéluctables.

Les histogrammes sombres représentent le nombre moyen de réponses d'évitement (RE).

Comparaisons inter-groupes :
***$p<0.002$ (RE entre E3 et T3 : $p<0.02$).

0d), 3 (groupes T-3 ; E-3, T-3d, E-3d) ou 10 CI (groupes T-10, E-10, T-10d, E-10d). Le caractère inéluctable de la stimulation électrique la rend très aversive (SELIGMAN et al., 1971).

A la fin de cette séance, les animaux sont replacés dans leur cage d'habitation (sauf bien sûr les sujets des groupes T-c et E-c).

3. Apprentissage d'évitement actif

Un jour ou trois semaines après la séance de prétraitement, les animaux sont soumis à un conditionnement d'évitement actif dans le labyrinthe en Y.

Chaque rat est d'abord placé dans le compartiment d'attente pendant 1 minute. Puis, la porte donnant accès au labyrinthe proprement dit est ouverte et 5 secondes plus tard, la grille est électrifiée (1.5 mA ; trains de stimulation de 100 ms séparés par des périodes d'arrêt de 400 ms). L'animal doit, lors du premier essai -et du premier essai seulement- parcourir tout le labyrinthe pour échapper à la stimulation électrique : la dernière allée latérale visitée correspondra à l'allée-refuge qui, par la suite, ne sera pas électrifiée. A la fin de chaque essai, l'animal est maintenu pendant 30 secondes dans cette allée. Puis, il est remis dans le compartiment d'attente. A partir du second essai, le sujet peut, soit réaliser une réponse d'échappement en gagnant le fond de l'allée-refuge après le début du choc, soit effectuer une réponse d'évitement en pénétrant, sans détour, dans le compartiment-refuge avant le déclenchement du choc.

En cas de non échappement "spontané", l'expérimentateur interviendra de la manière suivante : à chaque essai, y compris le premier, si après 20 secondes de stimulation, l'animal n'a pas quitté le compartiment d'attente, il est poussé dans le labyrinthe et la porte du compartiment d'attente est refermée. Au cours du premier essai, si 90 secondes après le début de la stimulation, l'animal n'a pas effectué une réponse d'échappement, il est poussé en 10 secondes dans une allée latérale qui devient l'allée-refuge ; il s'agit de l'allée non visitée ou d'une allée choisie au hasard lorsque l'animal s'est cantonné dans l'allée centrale. Lors des essais suivants, la procédure générale reste la même de sorte que la durée maximale de stimulation est limitée à 100 secondes.

Tous les animaux effectuent 30 essais d'apprentissage. Pour chaque rat, on note la durée de stimulation à chaque essai et également le temps total de stimulation pour l'ensemble des 30 essais, ce qui permet de calculer respectivement, la durée moyenne de stimulation par essai, pour un groupe donné, et le temps total moyen de stimulation par groupe. On enregistre également le nombre moyen de réponses d'évitement.

II. RESULTATS

A. Prétraitement

Au cours de cette séance, des observations comportementales indiquent que les animaux expérimentaux et témoins présentent la même réactivité aux CI. En général, le prétraitement le moins aversif (3 CI) provoque une fuite de l'animal au début de la réception de chaque stimulation électrique. Cette réaction correspond à une tentative d'échappement. Par contre, le prétraitement le plus aversif entraîne, par suite du rapprochement des CI dans le temps, une réaction précoce d'immobilisation (freezing behavior), le sujet subissant alors passivement le stimulus nociceptif.

B. Apprentissage d'évitement actif

1. Délai Prétraitement-Apprentissage : 1 jour

Les animaux ont été injectés avant ou immédiatement après le prétraitement

a. Injection de CXM avant le prétraitement

La performance globale des différents groupes lors de la séance d'apprentissage du conditionnement d'évitement est indiquée sous forme d'histogrammes (Figure 29). Les valeurs numériques du temps total moyen de stimulation (TTMS) et le nombre moyen de réponses d'évitement (RE) de chaque groupe, ainsi que les résultats des comparaisons statistiques entre groupes T et E se trouvent dans le Tableau XX.

Les performances d'échappement (TTMS) et d'évitement (RE) ne diffèrent pas entre les groupes Tc-To ($U \geq 78$; NS), Tc-Ec ($U \geq 45.5$; NS), et entre les groupes T-10 et E-10 ($U \geq 181.5$; NS). Par contre, le TTMS et les RE diffèrent significativement entre les groupes T0 et E0 ($U \leq 48$; $p < 0.002$) et également entre les groupes Ec et E0 (TTMS, $U=10$; $p < 0.002$; RE, $U=35$; $p < 0.002$). Le groupe T-3 réalise une meilleure performance d'échappement ($U=6$; $p < 0.002$) et d'évitement ($U=13$; $p < 0.02$) que le groupe E3.

Une comparaison globale entre les groupes témoins T0, T-3, T-10, met en évidence une différence significative du TTMS ($H=28.9$; $p < 0.001$) et du nombre moyen de RE ($H=9.9$; $p < 0.01$). Chez les groupes expérimentaux E-0, E-3, E-10, le nombre moyen de RE est différent

Groupes	N	Temps de stimulation (s)		Réponses d'évitement	
T_c	10	226.1 (±54)		8.9 (±2)	
			p>0.05[§]		p>0.05
E_c	10	203.2 (±32.7)		8.1 (±1.8)	
T_o	20	225.8 (±35.4)		7.5 (±0.8)	
			p<0.002		p<0.002
E_o	20	682 (±81)		2.1 (±0.5)	
T'_o	10	200.4 (±21.8)		7.4 (±1)	
			p<0.002		p<0.02
E'_o	10	728.4 (±93.5)		2.1 (±0.8)	
T_3	10	318.4 (±38.3)		12.3 (±1.5)	
			p<0.002		p<0.02
E_3	10	739.7 (±81.7)		3.1 (±1.4)	
T_{10}	20	775.1 (±74.6)		6.2 (±0.9)	
			p>0.05		p>0.05
E_{10}	20	724.9 (±64.8)		5.9 (±1.1)	

Tableau XX. Performances des groupes qui effectuent l'apprentissage d'évitement un jour après la séance de prétraitement (valeurs moyennes ± erreur-type).

Les groupes E reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes T du NaCl. Pendant la séance de prétraitement, les rats des groupes T_c et E_c restent dans leur cage. Tous les autres animaux sont placés individuellement dans un labyrinthe où ils reçoivent 0 (T_o, E_o, T'_o, E'_o), 3 (T_3, E_3) ou 10 (T_{10}, E_{10}) chocs électriques inéluctables. L'injection est faite avant la séance pour tous les groupes T et E, ou juste après pour les groupes T'_o et E'_o.

[§]U, test bilatéral.

Groupes comparés	Comparaisons des performances	U (test bilatéral)	p
Groupes témoins :	Temps de stimulation		
	T_o contre T_3	70.5	>0.05
	T_o contre T_{10}	18	<0.002
	T_3 contre T_{10}	14	<0.002
	Réponses d'évitement		
	T_o contre T_3	37	<0.02
	T_o contre T_{10}	161.5	>0.05
	T_3 Contre T_{10}	37.5	<0.02
Groupes expérimentaux :	Temps de stimulation (T_o, T_3, T_{10} ; $H^{\S}$=0.79 ; p>0.05)		
	Réponses d'évitement		
	E_o contre E_3	95	>0.05
	E_o contre E_{10}	108	<0.02
	E_3 contre E_{10}	66	>0.05

Tableau XXI. Comparaisons statistiques des performances des groupes qui effectuent l'apprentissage d'évitement 1 jour après la séance de prétraitement.

Les groupes E reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes T du NaCl. Pendant la séance de prétraitement, les animaux sont placés individuellement dans un labyrinthe où ils reçoivent 0 (T_o, E_o), 3 (T_3, E_3) ou 10 (T_{10}, E_{10}) chocs électriques inéluctables. L'injection est faite avant la séance.

§Test de Kruskal et Wallis.

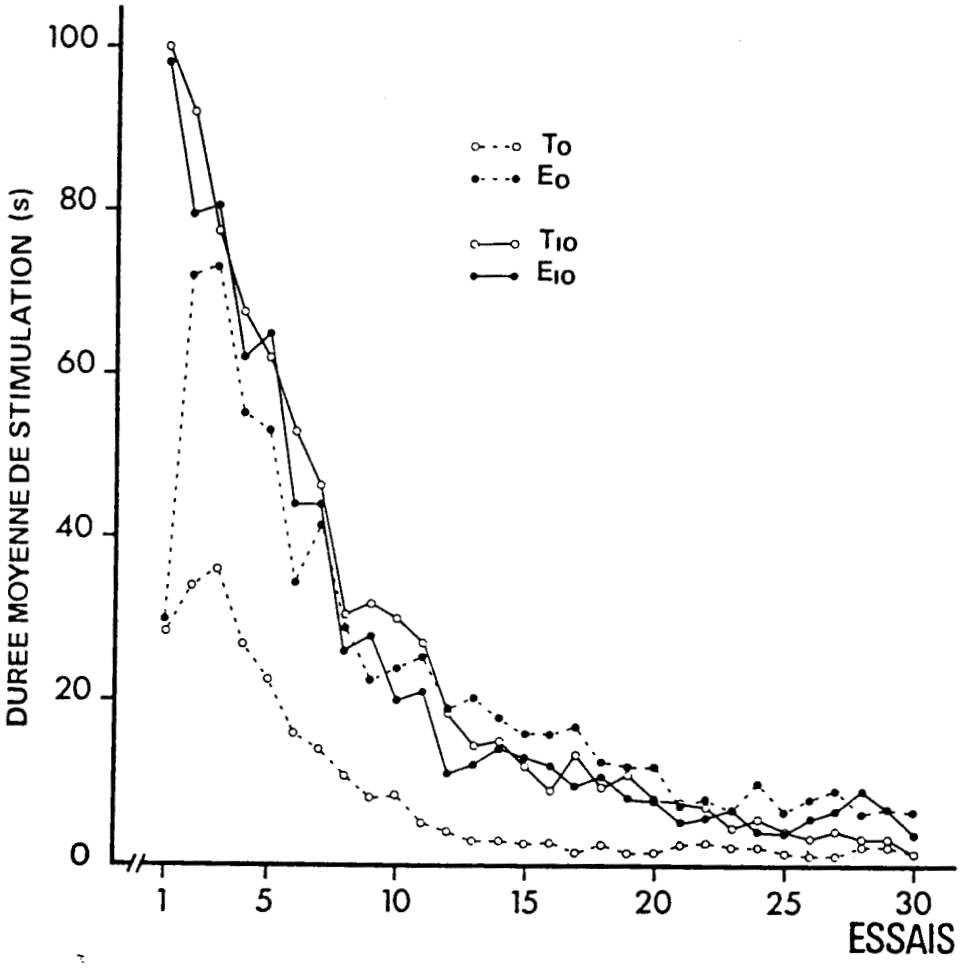


Figure 30. Courbes d'apprentissage d'évitement effectué 1 jour après la séance de prétraitement.

Les groupes reçoivent une injection de NaCl (T) ou de cycloheximide (E), 30 minutes avant la séance de prétraitement au cours de laquelle les animaux subissent 0 (T0, E0) ou 10 (T10, E10) chocs électriques inéluctables.

On remarquera la performance du groupe E0 qui diffère de celle du groupe T0, sauf au premier essai.

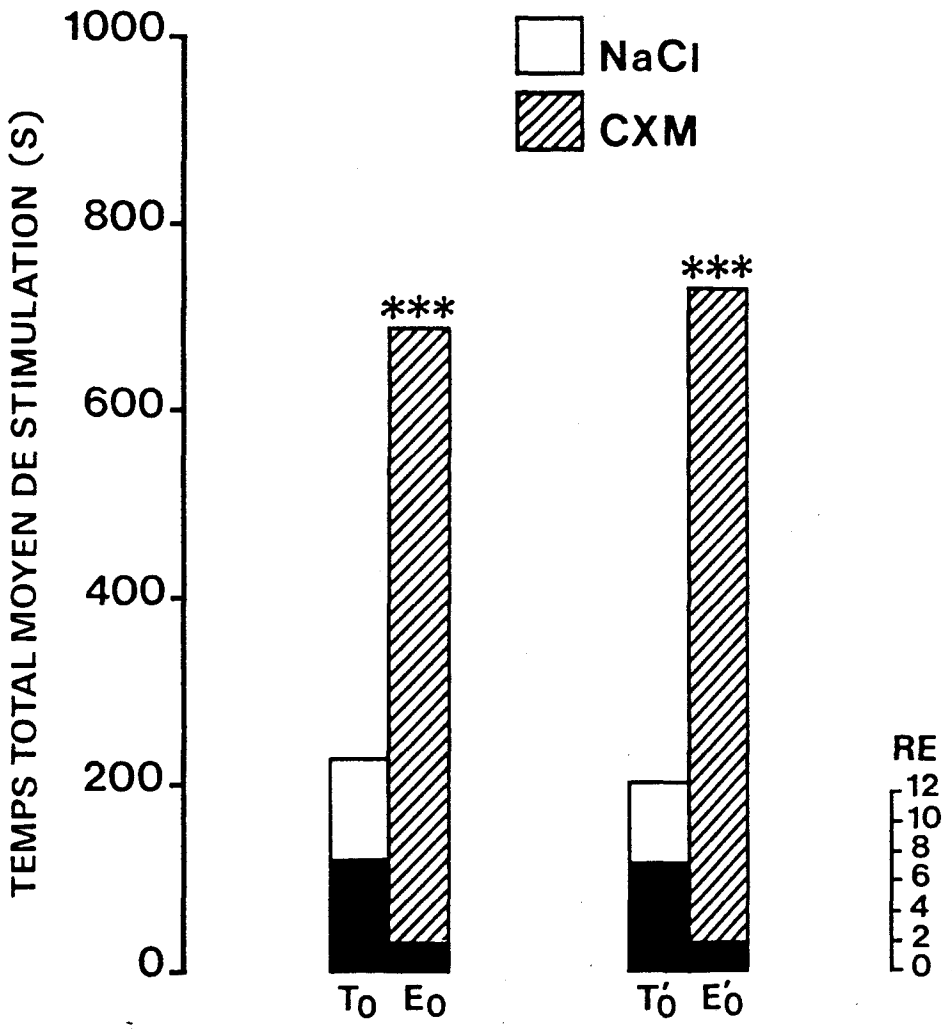


Figure 31. Apprentissage d'évitement effectué 1 jour après la séance de prétraitement.
Les groupes reçoivent une injection de NaCl ou de cycloheximide (CXM), 30 minutes avant la séance de prétraitement (T0, E0) ou immédiatement après (T'0, E'0). Ils ne subissent pas de chocs électriques inéluctables.

Les histogrammes sombres représentent le nombre moyen de réponses d'évitement (RE).

Comparaisons inter-groupes :
***p<0.002 (RE entre E'0 et T'0 : p<0.02).

(H=6.34 ; p<0.05) mais non le TTMS (H=0.79 ; NS). Les résultats des comparaisons entre groupes témoins d'une part, et groupes expérimentaux d'autre part, se trouvent dans le tableau XXI. Ces données appellent quelques commentaires. Les animaux du groupe T-3 évitent plus souvent la stimulation électrique que les sujets des groupes T-0 et T-10 (U≤37.5 ; p<0.02). La perturbation du groupe T-10 se reflète surtout dans le TTMS. Paradoxalement, le groupe E-10 effectue plus de RE que le groupe E-0 (U=108 ; p<0.02).

Outre l'appréciation de la performance globale des animaux, la prise en compte de la durée moyenne de stimulation (DMS) à chaque essai permet l'établissement de courbes d'apprentissage. La figure 30 représente les courbes d'apprentissage des groupes T-0, E-0, T-10, E-10. La DMS au premier essai, diffère significativement entre les groupes T-0, T-3, T-10 d'une part (H=31.8 ; p<0.001) et E-0, E-3, E-10 d'autre part (H=30.7 ; p<0.001).

Les comparaisons par paires, au premier essai, donnent les résultats suivants. Les groupes T-3 et T-10 ont la même DMS (100 s) et chacun diffère du groupe T-0 (U≤10 ; p<0.002) dont la DMS est égale à 28.7 secondes. La différence est significative entre les groupes E-0 et E-3 (30 contre 94 s ; U=95 ; p<0.002); E-0 et E-10 (30 contre 98 s ; U=10.5 ; p<0.002), mais pas entre les groupes E-3 et E-10 (U=94.5 ; NS). La comparaison d'un groupe témoin avec le groupe expérimental équivalent, n'est jamais significative (T-0/E-0, U=179.5 ; T-3/E-3, U=45 ; T-10/E-10, U=190 ; NS).

La courbe d'acquisition des animaux du groupe E-0 est originale. A partir du second essai, elle diffère radicalement de celle des sujets du groupe T-0 et se fond dans les courbes des groupes T-10 et E-10.

b. Injection de CXM immédiatement après le prétraitement

Les animaux appartenant aux groupes T'0 et E'0 sont placés dans le labyrinthe pendant 30 minutes ; ils ne sont soumis à aucune stimulation électrique (voir Figure 28). Aussitôt retirés du labyrinthe, ils reçoivent une injection de CXM (E'0) ou de sérum physiologique (T'0).

Au cours de la séance d'apprentissage, la perturbation de la performance des animaux du groupe E'0, par rapport aux sujets du groupe T'0 (Figure 31), se manifeste par un accroissement significatif du TTMS (U=5 ; p<0.002) et une diminution du nombre moyen de RE (U=10.5 ; p<0.02). La comparaison du TTMS et du nombre moyen de RE entre T-0 et T'0 d'une part, et E-0 et E'0 d'autre part, ne met pas en évidence de différences significatives (U≥85 ; NS).

2. Délai Prétraitement-Apprentissage : 3 semaines

Les animaux des groupes T-0-d, E-0-d, T-3-d, E-3-d, T-10-d, E-10-d reçoivent respectivement le même prétraitement que les sujets des groupes T-0, E-0, T-3, E-3, T-10, E-10, mais l'acquisition du conditionnement a lieu 3 semaines après la première séance (Figure 32).

La figure 33 et le tableau XXII donnent les résultats de cette expérience. Aucune différence significative n'apparaît entre les groupes T-0-d et E-0-d ($U \geq 47$; NS), tandis que les performances des groupes T-10-d et E-10-d sont différentes ($U \leq 10$; $p < 0.002$). Le groupe T-3-d diffère du groupe E-3-d plus par le TTMS ($U=10$; $p=0.002$) que par les RE ($U=26$; $0.10 > p > 0.05$).

Le TTMS diffère entre les groupes témoins ($H=15.8$; $p<0.001$) et entre les groupes expérimentaux ($H=9.38$; $p<0.01$). On ne note pas de différence significative du nombre moyen de RE chez les groupes témoins ($H=3.1$; NS) ni chez les groupes expérimentaux ($H=5.90$; $p<0.10$). Nous avons effectué le même type de comparaisons qu'avec un intervalle d'un jour entre prétraitement et apprentissage (Tableau XXIII). Que l'on compare T-0-d à T-3-d ($p<0.02$), T-0-d à T-10-d ($p<0.002$) ou T-3-d à T-10-d ($p<0.05$), le TTMS diffère toujours entre les groupes. Par contre, chez les groupes expérimentaux, seul E-0-d diffère de E-10-d ($p<0.002$); la différence du nombre moyen de RE entre ces deux groupes atteint le seuil de signification conventionnel ($p<0.05$).

3. Influence du délai Prétraitement-Apprentissage

Nous abordons la comparaison des groupes "1 jour" contre "3 semaines" (Tableau XXIV). L'intervalle de rétention ne modifie ni la performance du groupe T-0-d, comparée à celle du groupe T-0 ($U \geq 83$; NS), ni celle de T-10-d par rapport à celle de T-10 ($U \geq 73$; NS). La performance du groupe T-3-d est inférieure à celle du groupe T-3, tant en ce qui concerne le TTMS ($U=8$; $p<0.002$) que le nombre moyen de RE ($U=18.5$; $p<0.02$).

Les animaux des groupes E-0-d, E-3-d, E-10-d présentent un TTMS plus faible que celui des animaux des groupes E-0 ($p<0.002$), E-3 ($p<0.02$) et E-10 ($p<0.02$). De même, on remarque un nombre moyen de RE plus élevé chez les groupes E-0-d, E-3-d, E-10-d que chez les groupes E-0 ($p<0.02$), E-3 ($p<0.002$) et E-10 ($p<0.02$). On peut donc conclure que la performance des groupes expérimentaux s'améliore à long terme.

Les courbes d'acquisition des groupes subissant l'apprentissage 3 semaines après le prétraitement sont indiquées sur la Figure 34.

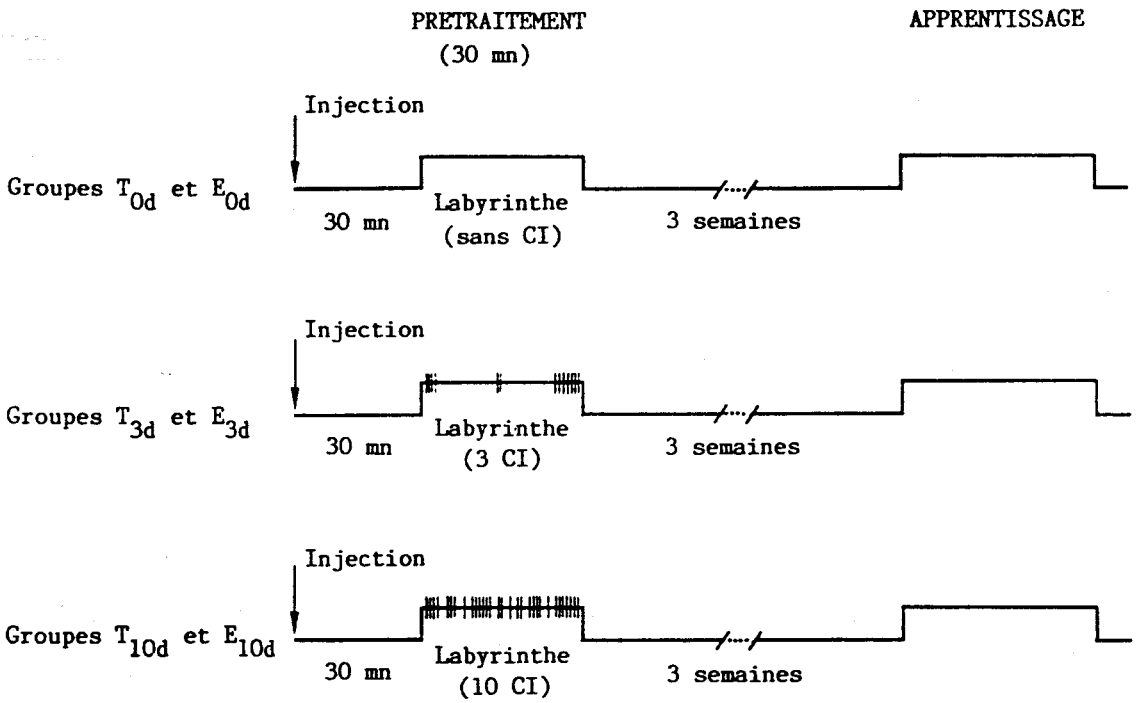


Figure 32. Organisation temporelle des expériences.

Les groupes expérimentaux (E) reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes témoins (T) du sérum physiologique. Pendant la séance de prétraitement, les rats sont placés individuellement dans un labyrinthe pendant 30 minutes et ils sont soumis à 0 (T0d, E0d), 3 (T3d, E3d) ou 10 (T10d, E10d) chocs électriques inéluctables (CI).
L'intervalle prétraitement-apprentissage d'évitement est de 3 semaines.

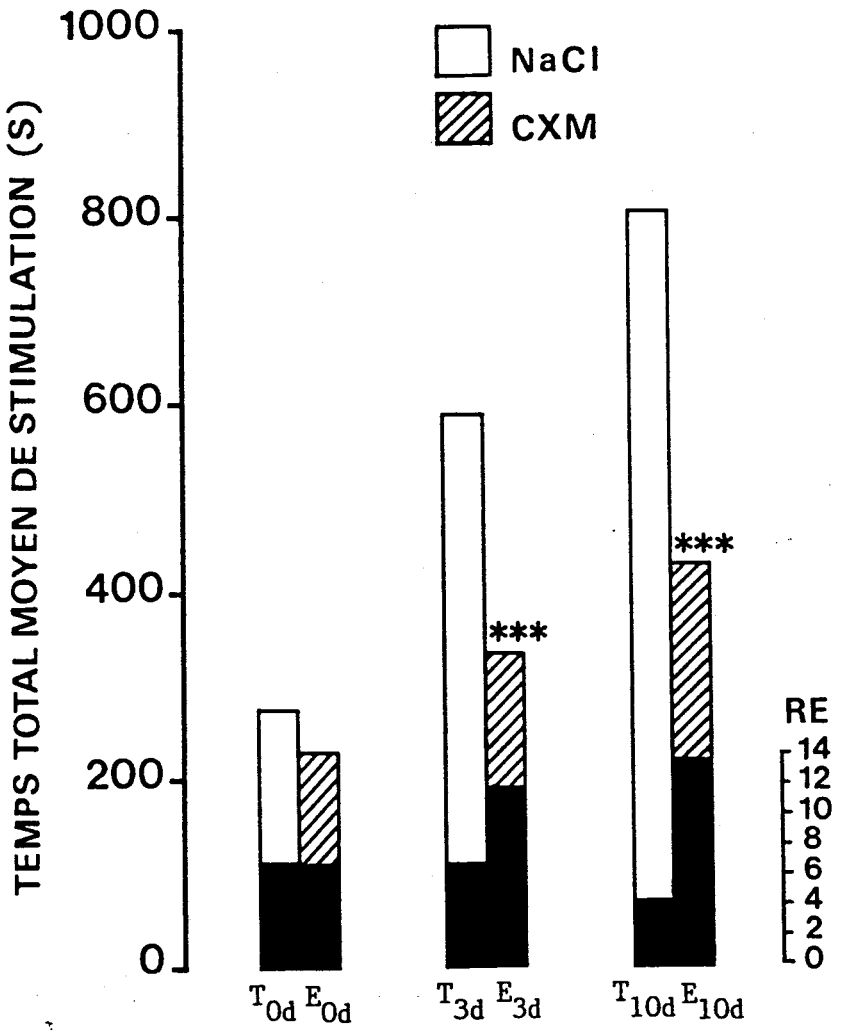


Figure 33. Apprentissage d'évitement effectué 3 semaines après la séance de prétraitement.

Les groupes reçoivent une injection de NaCl ou de cycloheximide (CXM), 30 minutes avant la séance de prétraitement au cours de laquelle les animaux subissent 0 (T0d, E0d), 3 (T3d, E3d) ou 10 (T10d, E10d) chocs électriques inéluctables).

Les histogrammes sombres représentent le nombre moyen de réponses d'évitement (RE).

Comparaisons inter-groupes :
***$p \leq 0.002$ (RE entre E3d et T3d : $p > 0.05$).

Groupes	N	Temps de stimulation (s)		Réponses d'évitement	
T_{0d}	10	273.4 (±70.2)		7.1 (±1.1)	
			p>0.05§		p>0.05
E_{0d}	10	226.4 (±36.2)		6.8 (±1.5)	
T_{3d}	10	587.8 (±46.8)		6.9 (±1.3)	
			p=0.002		p>0.05
E_{3d}	10	334.4 (±46.5)		11.9 (±1.6)	
T_{10d}	10	815.3 (±92)		4.2 (±1.1)	
			p<0.002		p<0.002
E_{10d}	10	429 (±29.7)		13.6 (±1.7)	

Tableau XXII. Performances des groupes qui effectuent l'apprentissage d'évitement trois semaines après la séance de prétraitement (valeurs moyennes ± erreur-type).

Les groupes E reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes T du NaCl. Pendant la séance de prétraitement, les animaux sont placés individuellement dans un labyrinthe où ils reçoivent 0 (T_{0d}, E_{0d}), 3 (T_{3d}, E_{3d}) 10 (T_{10d}, E_{10d}) chocs électriques inéluctables. L'injection est faite avant la séance.

§U, test bilatéral.

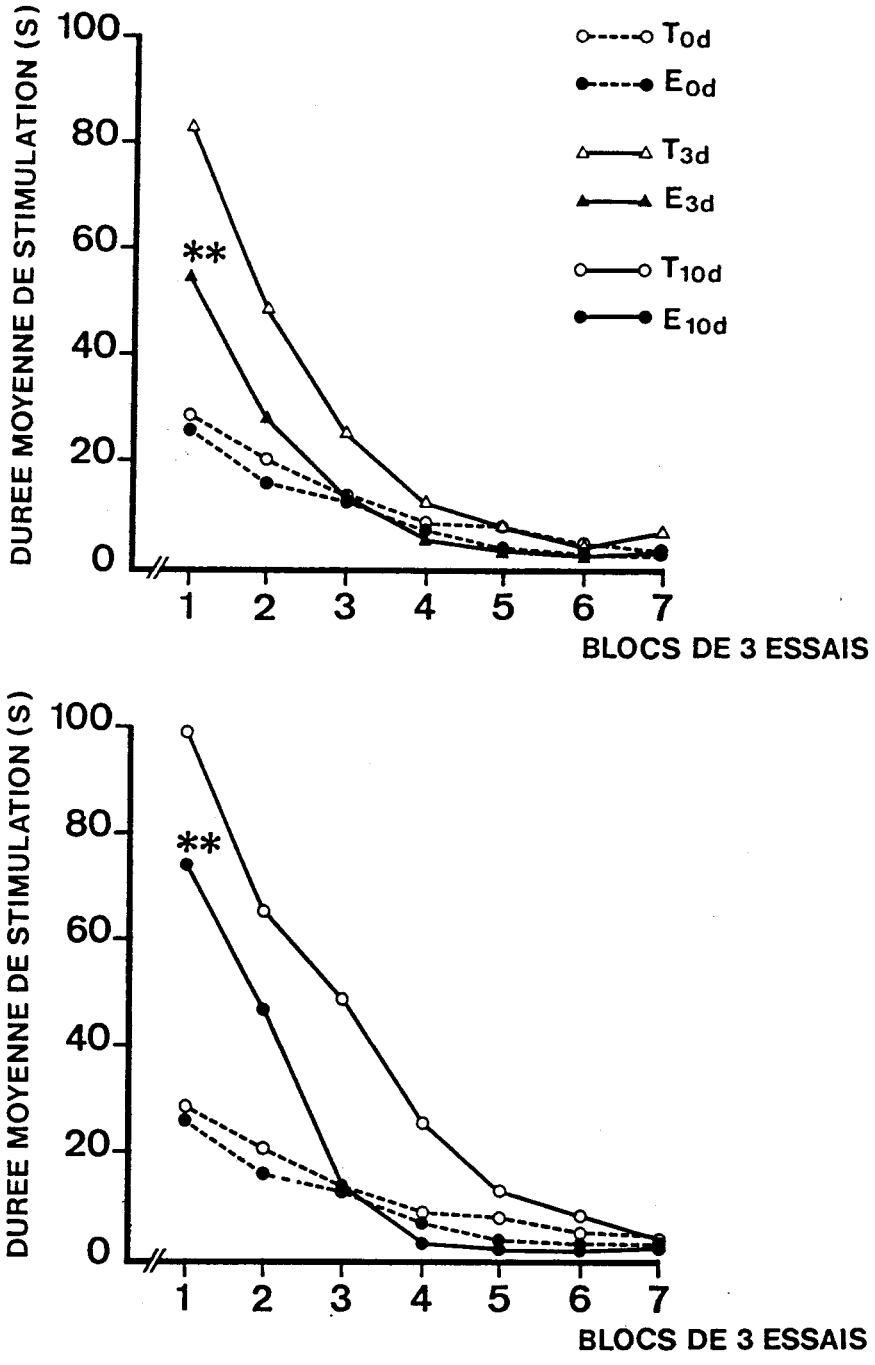


Figure 34. Courbes d'apprentissage d'évitement effectué 3 semaines après la séance de prétraitement.

Les groupes reçoivent une injection de NaCl (T) ou de cycloheximide (E), 30 minutes avant la séance de prétraitement au cours de laquelle les animaux subissent 0 (T0d, E0d), 3 (T3d, E3d) ou 10 (T10d, E10d) chocs électriques inéluctables .

On remarquera la similitude des performances des groupes T0d et E0d ainsi que la meilleure performance des groupes E3d et E10d par rapport à celle des groupes T3d et T10d.

**p<0.01 (comparaison avec chacun des trois autres groupes).

Groupes comparés	Comparaisons des performances	U (test bilatéral)	p
Groupes témoins :	Temps de stimulation		
	T_{0d} contre T_{3d}	12	<0.02
	T_{0d} contre T_{10d}	5	<0.002
	T_{3d} contre T_{10d}	22.5	<0.05
	Réponses d'évitement (T_{0d}, T_{3d}, T_{10d} ; $H^{\S}=3.1$; $p>0.05$)		
Groupes expérimentaux:	Temps de stimulation		
	E_{0d} contre E_{3d}	29.5	>0.05
	E_{0d} contre E_{10d}	9	<0.002
	E_{3d} contre E_{10d}	32	>0.05
	Réponses d'évitement		
	E_{0d} contre E_{3d}	27.5	>0.05
	E_{0d} contre E_{10d}	19.5	<0.05
	E_{3d} contre E_{10d}	40.5	>0.05

Tableau XXIII. Comparaisons statistiques des performances des groupes qui effectuent l'apprentissage d'évitement trois semaines après la séance de prétraitement.

Les groupes E reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes T du NaCl. Pendant la séance de prétraitement, les animaux sont placés individuellement dans un labyrinthe où ils reçoivent 0 (T_{0d}, E_{0d}), 3 (T_{3d}, E_{3d}) ou 10 (T_{10d}, E_{10d}) chocs électriques inéluctables. L'injection est faite avant la séance.

§Test de Kruskal et Wallis.

Groupes comparés	Comparaisons des performances	U (test bilatéral)	p
Groupes témoins :	Temps de stimulation		
	T_o contre T_{od}	100	>0.05
	T_3 contre T_{3d}	8	<0.002
	T_{10} contre T_{10d}	84	>0.05
	Réponses d'évitement		
	T_o contre T_{od}	83	>0.05
	T_3 contre T_{3d}	18.5	<0.02
	T_{10} contre T_{10d}	73	>0.05
Groupes expérimentaux:	Temps de stimulation		
	E_o contre E_{od}	14	<0.002
	E_3 contre E_{3d}	11	<0.02
	E_{10} contre E_{10d}	33	<0.02
	Réponses d'évitement		
	E_o contre E_{od}	42	<0.02
	E_3 contre E_{3d}	7.5	<0.002
	E_{10} contre E_{10d}	34	<0.02

Tableau XXIV. Résultats statistiques relatifs à l'influence de l'intervalle de rétention (1 jour contre 3 semaines) sur les performances d'évitement.

Les groupes E reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes T du NaCl. Le chiffre qui suit la lettre de chaque groupe indique le nombre de chocs électriques inéluctables reçus lors de la séance de prétraitement. L'intervalle de rétention est d'un jour, ou de trois semaines pour les groupes affectés de l'indice "d". L'injection est faite avant la séance.

Les performances des groupes T-0-d et E-0-d sont semblables ($F(1,18) = 0.47$; NS). Par contre, une comparaison globale des courbes d'acquisition des groupes T-3-d - E-3-d d'une part, et T-10-d - E-10-d d'autre part, met à chaque fois en évidence une différence significative qui va dans le sens d'une meilleure performance des groupes expérimentaux ($F(1,18) \geq 13.02$; $p<0.01$). Une comparaison partielle portant sur le premier bloc d'essais confirme que la performance des groupes E-3-d et E-10-d est bien meilleure que celle des groupes témoins correspondants ($F(1,18) \geq 11.18$, $p<0.01$).

4. Expérience complémentaire

Nous nous sommes demandé si l'administration de 10 CI de 1.5 mA ne représentait pas une très sévère agression pour le rat avec comme conséquence une certaine désorganisation des réponses spécifiques de défense (BOLLES, 1971). Cette préoccupation nous a amené en cas de non échappement à pousser les animaux au fond de l'allée correcte. Une telle manoeuvre entraîne une "désinhibition" comportementale avec comme conséquence une amélioration notable de la performance (SELIGMAN et al., 1975). Afin d'évaluer l'impact des CI sur le comportement et d'apporter la preuve que l'intervention de l'expérimentateur est une "aide" très efficace dans nos conditions expérimentales, nous avons réalisé l'expérience complémentaire suivante. Un groupe d'animaux (N=10) injecté avec du sérum physiologique, reçoit 10 CI (groupe t-10), comme le groupe T-10. Un jour plus tard, il effectue le conditionnement d'évitement dans le labyrinthe en Y. L'expérimentateur ne pousse les animaux de l'allée centrale dans la branche correcte qu'à partir du 10ème essai. La courbe d'apprentissage est éloquente (Figure 35). Au cours des 10 premiers essais, tous les animaux restent dans l'allée centrale et reçoivent au total, 1000 secondes de stimulation! Malgré ce traitement drastique, la performance s'améliore très rapidement à partir du 11ème essai et en quelques essais, la courbe d'acquisition du groupe t-10 rejoint celle du groupe T-10. Le handicap de départ est compensé et de plus, les animaux du groupe t-10 effectuent un nombre moyen de RE égal à 6.6 ($\pm$ 1.2); il ne diffère pas de celui du groupe T-10 (6.2 $\pm$ 0.9) ($U=90$; NS).

III. DISCUSSION

1. Effets des chocs inéluctables sur la performance ultérieure des animaux témoins

L'administration de 10 CI entraîne une perturbation à la fois importante et durable de l'acquisition du conditionnement. Le prétraitement a induit une réaction tenace d'immobilisation. Si un jour après la séance de prétraitement, le déficit est faible chez les animaux qui n'ont subi que 3 CI, il augmente par contre de façon imprévue avec l'intervalle Prétraitement-Apprentissage. L'expérimentateur pousse plus souvent les animaux du groupe T-3-d que ceux du groupe T-3 dans l'allée-refuge ($U=16.5$; $p<0.02$).

Selon SELIGMAN, les CI entraînent une "résignation apprise" (SELIGMAN et MAIER, 1967). Dans nos conditions expérimentales, la passivité acquise des animaux rend compte de la qualité de la performance ; elle traduit un phénomène de peur conditionnée aux indices situationnels (BLANCHARD et BLANCHARD, 1969 ; MAST et al., 1982). Il est clair que les CI de forte intensité et de longue durée (le dernier CI dure 35 s) induisent une importante réponse émotionnelle conditionnée (CROWELL et ANDERSON, 1981 ; CASPY et LUBOW, 1981). De plus, l'actualisation de la peur conditionnée est facilitée par le fait que les animaux sont replacés dans le même labyrinthe (BOLLES et COLLIER, 1976), et subissent à nouveau, la même intensité de stimulation (ROSELLINI et SELIGMAN, 1978). Par ailleurs, la persistance du déficit et son évolution temporelle (cf. groupes 3 CI) plaident en faveur d'un processus de nature mnésique.

2. Effets aversifs de la CXM un jour après le prétraitement

a. Traitement pharmacologique seul

Une injection de CXM associée avec la libre exploration du labyrinthe suffit pour perturber l'acquisition du conditionnement actif, un jour plus tard (Groupe E-0). Ce résultat est tout à fait inattendu.

Le fait qu'une familiarisation préalable avec la situation de labyrinthe n'a pas d'incidence sur la performance des sujets témoins autorise deux conclusions : (1) cette situation n'est pas en elle-même aversive ; (2) il n'apparaît pas de phénomène d'apprentissage latent, sans doute parce que le labyrinthe est très simple.

Pendant le premier essai de la séance d'apprentissage, tous les animaux présentent un comportement de fuite en réponse au stimulus aversif. A partir du second essai, une réaction persistante

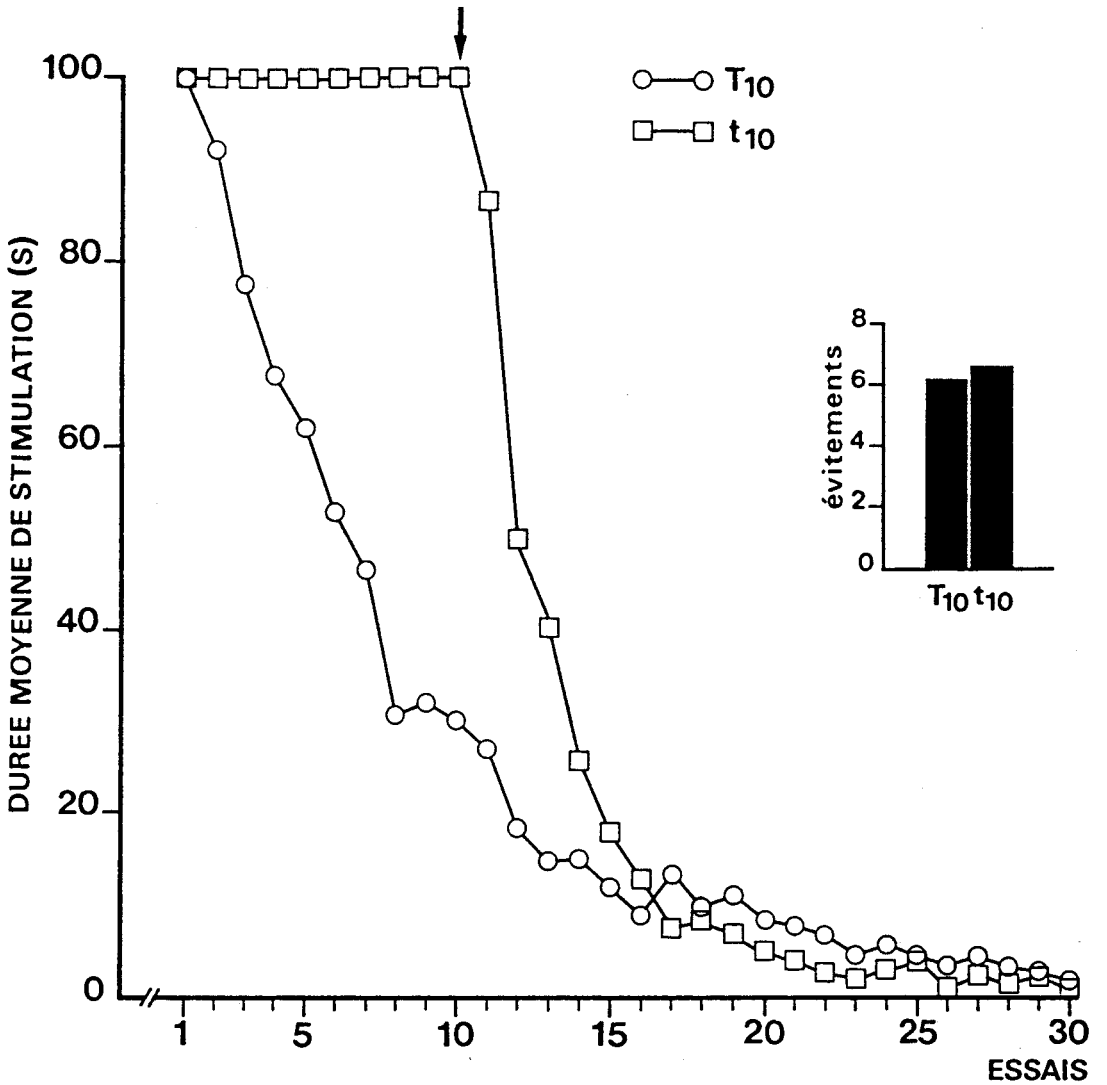


Figure 35. Courbes d'apprentissage d'évitement effectué 1 jour après la séance de prétraitement.

Les animaux reçoivent une injection de NaCl, 30 minutes avant la séance de prétraitement au cours de laquelle tous les animaux subissent 10 chocs électriques inéluctables.

En cas de non échappement spontané, les animaux du groupe T10 sont poussés dans l'allée-refuge à chaque essai. Pour les rats du groupe t10, la procédure de correction n'est appliquée qu'à partir du 10ème essai (flèche).

Même différée, la procédure de correction reste très efficace (cf. en particulier le nombre de réponses d'évitement du groupe t10).

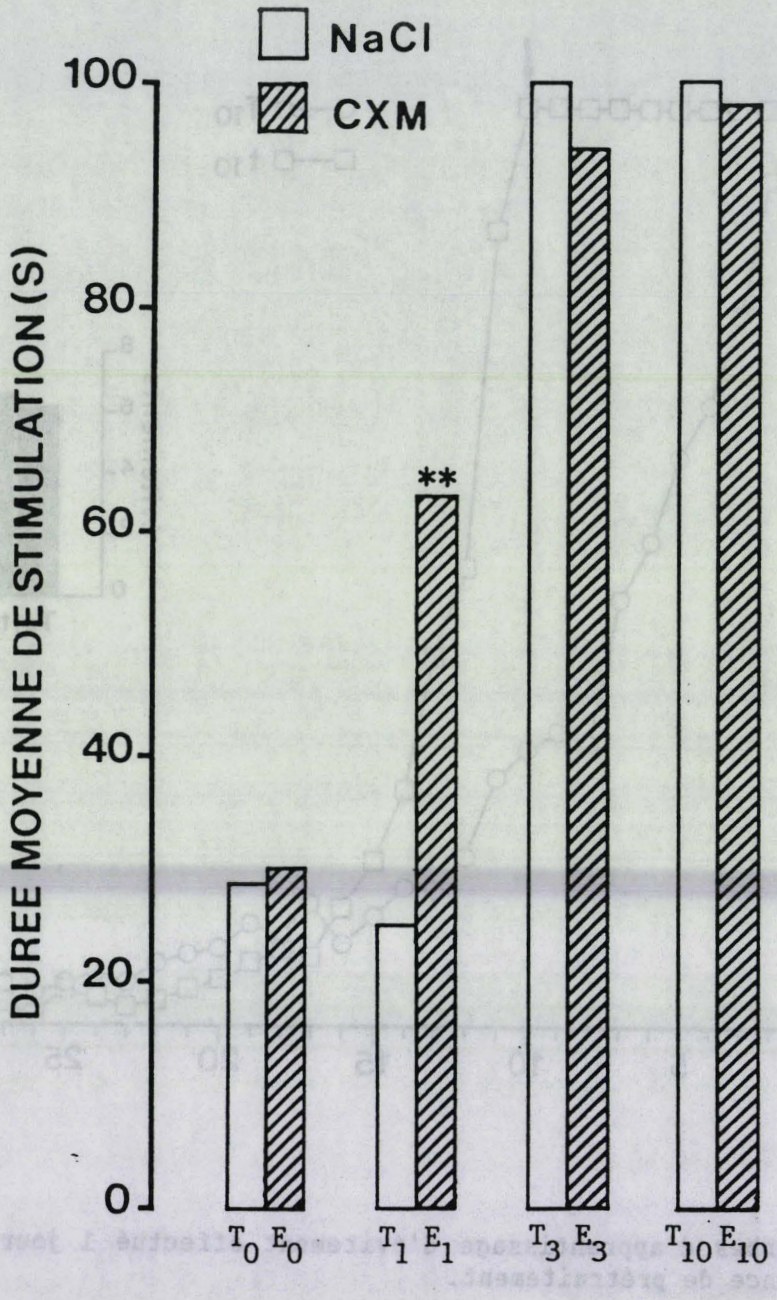


Figure 36. **Durée moyenne de stimulation reçue lors du premier essai de l'apprentissage d'évitement qui a lieu 1 jour après la séance de prétraitement.**

Les groupes reçoivent une injection de NaCl ou de cycloheximide (CXM), 30 minutes avant la séance de prétraitement au cours de laquelle les animaux subissent 0 (T0, E0) 1 (T1, E1), 3 (T3, E3) ou 10 (T10, E10) chocs électriques inéluctables (CI).

On remarquera chez les groupes E0, E1, E3, une détérioration de la performance qui dépend du nombre de CI reçus.

Comparaisons inter-groupes :
**$**p<0.02$

d'immobilisation se manifeste seulement chez les animaux expérimentaux (Figure 30) comme s'il s'était produit une élévation du niveau de peur (BLANCHARD et BLANCHARD, 1969). La stimulation reçue lors du premier essai semble avoir réactivé une aversion latente chez les animaux qui ont associé la situation de labyrinthe avec la maladie induite par la CXM. En accord avec cette hypothèse, rappelons que les animaux qui ont reçu 3 ou 10 CI se figent dès le premier essai. Afin de confirmer la relation pouvant exister entre le degré d'aversion du prétraitement et la performance ultérieure en tout début d'apprentissage, nous avons délivré un seul CI (dernier CI de la série de 10) à un groupe témoin (T-1 ; N=11) et à un groupe expérimental (E-1 ; N=10). Dans ces conditions, la DMS au premier essai est respectivement de 24.8 et 63 secondes chez les groupes T-1 et E-1[1] ; la différence est significative ($U=19$; $p<0.02$). Au début de l'acquisition, l'amplitude -mesurée par la DMS- et le délai d'apparition de l'aversion due à la CXM dépendent bien des conditions antécédentes (Figure 36).

BU LILLE

Un jour après la séance de prétraitement, le déficit global de performance observé chez les groupes expérimentaux n'est pas imputable à une altération de la sensibilité nociceptive ou à un effet proactif de la CXM, puisqu'il est absent chez les animaux expérimentaux qui n'ont pas associé les effets adverses du traitement avec la situation expérimentale (Groupe Ec).

Le traitement expérimental entraîne donc un phénomène d'aversion conditionnée : le stimulus conditionnel (SC) comprend les indices situationnels présents pendant la séance de prétraitement et le stimulus inconditionnel (SI) inclut la CXM. Quand l'inhibiteur est délivré avant le prétraitement, le SI semble précéder le SC. En fait, nous savons que plusieurs heures s'écoulent avant que la maladie n'apparaisse. Quoi qu'il en soit, la séquence classique SC+SI est respectée lorsque l'injection est faite après le prétraitement. Dans ce cas, nous retrouvons 24 heures plus tard une importante perturbation de l'apprentissage. Ce résultat confirme la présence d'une aversion conditionnée. Mais il est surprenant, dans la mesure où l'on admet classiquement qu'un tel phénomène ne peut s'établir avec un long intervalle entre SC et SI que si le SC est de nature gustative (GARCIA et al., 1966).

b. Traitement pharmacologique associé aux chocs inéluctables

Lorsque la séance de prétraitement comprend l'administration de CI, les performances des groupes expérimentaux sont parfois

[1] Le TTMS des groupes T_1 et E_1 est respectivement de 253 (±58.1) et 678.5 (±83.4) secondes. Le nombre moyen de RE est respectivement de 9.2 (±2) et 3.6 (±1.4).

difficiles à interpréter. Contrairement aux groupes témoins, on ne trouve pas de modulation de l'acquisition en fonction du nombre de CI délivrés.

Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les groupes ayant reçu le prétraitement le plus aversif (10 CI). La similitude des performances résulte vraisemblablement d'un effet plafond. Quand un animal n'effectue pas "spontanément "une réponse d'échappement, il est poussé. Cette procédure tend à égaliser les scores lors des premiers essais d'apprentissage, c'est-à-dire pendant la phase la plus sensible aux effets de l'expérience antérieure. Par ailleurs, l'aversion due à la CXM l'emporte vraisemblablement sur celle induite par les CI (cf. performance de E-0), ce qui explique l'absence de différence du TTMS entre les trois groupes expérimentaux. Il est difficile de proposer une hypothèse satisfaisante qui puisse rendre compte du fait que le groupe E-10 effectue plus de réponses d'évitement que le groupe E-0. L'absence d'explication n'est heureusement pas cruciale ici.

De toute façon, avec un délai Prétraitement-Apprentissage d'un jour, la perturbation de l'acquisition observée chez les animaux expérimentaux est indépendante de la sévérité du prétraitement subi : elle relève essentiellement du développement d'une aversion conditionnée causée par l'administration du traitement pharmacologique.

BU LILLE

3. Effets amnésiants de la CXM 3 semaines après le prétraitement

L'aversion provoquée par la CXM a disparu à long terme comme en témoigne là similitude des performances des deux groupes d'animaux simplement placés dans le labyrinthe (sans CI) et qui subissent l'apprentissage trois semaines plus tard.

Rappelons que contrairement au groupe T-10-d dont la performance est (effet plafond?) semblable à celle du groupe T-10, l'acquisition du groupe T-3-d est plus perturbée que celle du groupe T-3. Une "incubation de la peur" peut expliquer la mauvaise performance du groupe T-3-d. Ce concept d'incubation (McALLISTER et McALLISTER, 1967 ; SOUMIREU-MOURAT, 1976, p. 197-199) a été proposé pour rendre compte du décours temporel de la rétention de conditionnements aversifs (PINEL et COOPER, 1966 b, 1966 c ; GELLER et al., 1970). L'incubation de la peur entraîne une meilleure rétention de l'expérience aversive à long terme objectivée par une intensification des réactions d'immobilisation avec, comme conséqunce, une détérioration de la performance dans le cas d'un conditionnement d'évitement actif.

Tous les groupes expérimentaux améliorent leur performance avec le temps (réduction du TTMS ; augmentation du nombre de RE). De

plus, le score des groupes soumis aux CI est supérieur à celui des groupes témoins équivalents. Si les effets aversifs dus à la CXM étaient encore présents, ils devraient se sommer avec ceux du prétraitement et la performance des animaux traités devrait être inférieure ou au mieux semblable à celle des témoins, compte tenu du protocole qui tend à uniformiser les mauvais scores. Si, au contraire, l'inhibiteur a des effets amnésiants, l'interférence de la première expérience aversive s'estompera avec comme corrolaire une amélioration de l'apprentissage. Les résultats obtenus vérifient cette dernière prévision, suggérant ainsi un déficit de la rétention à long terme de la première expérience aversive chez les animaux expérimentaux.

4. Conclusions

Le principal résultat de cette expérience montre qu'une inhibition de la synthèse protéique perturbe la rétention à long terme d'un conditionnement classique. Dans une perspective plus mentaliste, et en suivant SELIGMAN, nous dirons que trois semaines après avoir subi une série de chocs électriques inéluctables, les animaux ayant reçu de la CXM sont moins "résignés" que les sujets témoins.

Cette expérience met aussi en évidence une dualité d'effets de la CXM, les effets aversifs étant particulièrement prononcés un jour après l'injection. Dans des situations appétitives, il a été prouvé que les inhibiteurs de la synthèse protéique entraînent une aversion conditionnée (BOOTH et SIMSON, 1973 ; NAKAJIMA, 1974 ; UNGERER et al., 1975). Nous avons montré qu'il pouvait se développer une aversion pour une situation de labyrinthe intrinsèquement "neutre". A un jour, le souvenir de la maladie reste associé à la situation de labyrinthe. En différant l'acquisition de 3 semaines, l'aversion due à la CXM a disparu. De plus, on observe une amnésie partielle des effets du prétraitement interprétée en termes d'interférence du traitement pharmacologique avec la mémorisation de la peur conditionnée.

Du fait qu'ils ne peuvent y échapper, les animaux sont fortement perturbés par l'expérience aversive initiale. Lorsque l'acquisition a lieu trois semaines plus tard, le changement d'état entre les deux séances est certainement très important ; une réinjection de drogue devrait l'atténuer. Cela suffirait-il à réactiver la trace mnésique ? Nous soulevons à nouveau le problème de la présence éventuelle d'un phénomène de dissociation d'état. Cette question est abordée directement dans le prochain chapitre.

CHAPITRE VII.
INHIBITION DE LA SYNTHESE PROTEIQUE ET RESTITUTION. MISE EN EVIDENCE D'UN PHENOMENE DE DISSOCIATION D'ETAT.

Les expériences de cette partie du travail sont effectuées afin de tester l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de la synthèse protéique pourrait entraîner un blocage des processus de restitution des informations stockées. En fait, deux versions de cette hypothèse peuvent être envisagées. Dans la version "moléculaire", il est supposé que la dépendance des processus de fixation vis-à-vis de la synthèse protéique se retrouve lors du recouvrement des informations. La seconde version est "molaire"; elle stipule que l'évocation mnésique est déficiente par suite du développement d'un phénomène de dissociation d'état (state-dependent learning).

RESTITUTION DE L'INFORMATION PENDANT L'INHIBITION DE LA SYNTHESE PROTEIQUE.

Un ralentissement temporaire de la synthèse protéique du cerveau au moment de la phase d'acquisition n'empêche pas l'enregistrement de nouvelles informations ni l'expression de la mémoire à court terme d'un conditionnement d'évitement actif. L'intégrité de la synthèse des protéines cérébrales est-elle, par contre, nécessaire à la restitution correcte des informations stockées? Afin d'apporter une réponse à cette interrogation, nous avons étudié les répercussions d'une inhibition sévère de cette synthèse sur les possibilités de recouvrement de l'information acquise en injectant la CXM avant l'épreuve de rétention.

Les conditions expérimentales sont identiques à celles du chapitre III. Les animaux effectuent un conditionnement d'évitement actif et un réapprentissage dans le labyrinthe en Y. On se souvient qu'un déficit mnésique a été obtenu à partir d'une injection pré-essai de CXM, chez les groupes peu entraînés, testés 2 heures (E-1, T-1) et 24 heures (E-2, T-2) après l'apprentissage et chez les groupes plus entraînés testés à 24 heures (E-5, T-5).

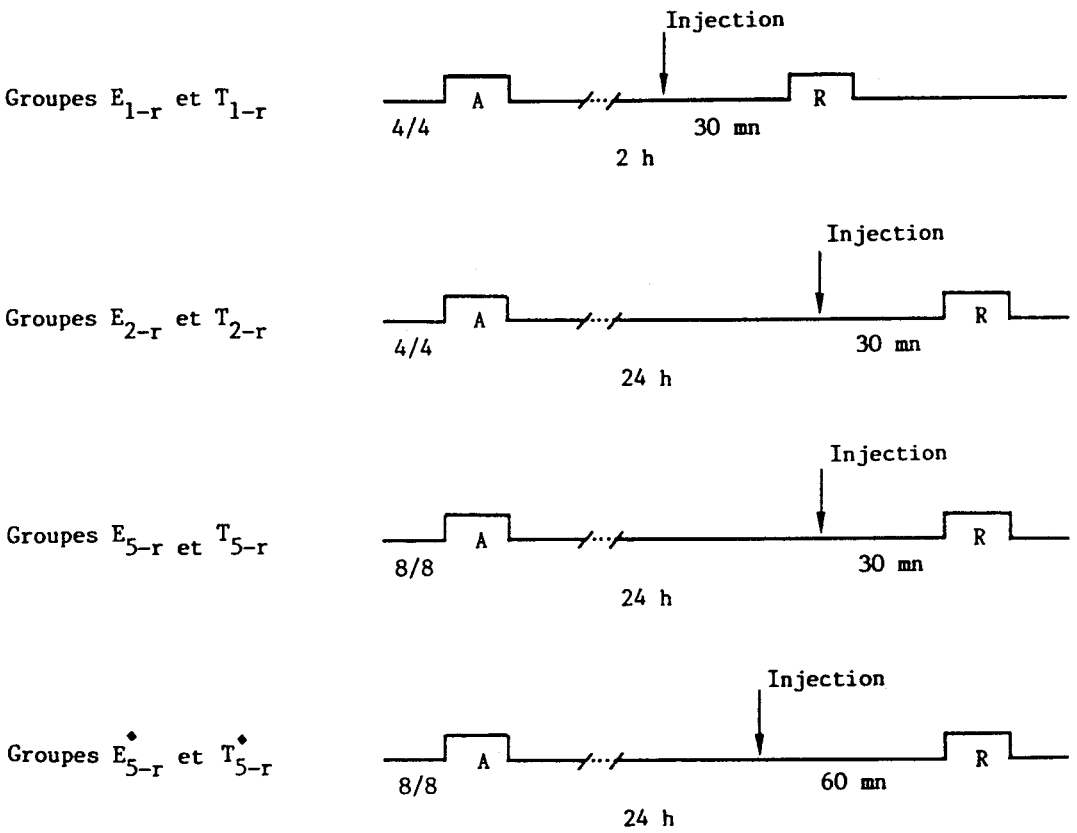


Figure 37. Organisation temporelle des expériences.

A : séance d'acquisition R : séance de rétention

Les groupes expérimentaux (E) reçoivent de la cycloheximide (CXM) et les groupes témoins (T) du sérum physiologique. L'injection est faite 30 minutes ou 60 minutes avant l'épreuve de rétention. Les animaux sont testés 2 heures (groupes E1-r, T1-r) ou 24 heures (autres groupes) après la séance d'acquisition.

Le critère de maîtrise à atteindre est de 4 ou 8 évitements consécutifs.

Moment de l'injection	Groupes	N	Nombre moyen d'essais A	Nombre moyen d'essais R	% Economie	U (test bilatéral)
Injection 30 mn avant R						
Critère 4/4						
2h	T_{1-r}	10	9.6 (±0.4)	5.9 (±0.8)	70.6 (±9.8)	
						p>0.05
	E_{1-r}	10	10.2 (±0.5)	6.3 (±0.7)	68.2 (±8.9)	
24 h	T_{2-r}	10	10.1 (±0.4)	5.3 (±0.4)	80.3 (±5.6)	
						p>0.05
	E_{2-r}	10	10.4 (±1.1)	5.8 (±0.5)	73.8 (±6.9)	
Critère 8/8						
24 h	T_{5-r}	19	14.2 (±0.6)	10 (±0.4)	64.2 (±6.8)	
						p>0.05
	E_{5-r}	19	14.5 (±0.6)	9.8 (±0.3)	72 (±5.9)	
Injection 60 mn avant R						
Critère 8/8						
24 h	$T\blacklozenge_{5-r}$	11	16 (±1.2)	10.6 (±0.4)	65 (±5.9)	
						p>0.05
	$E\blacklozenge_{5-r}$	11	15.4 (±0.8)	10.9 (±0.8)	66.2 (±8.4)	

Tableau XXV. Effets d'une injection pré-test de cycloheximide (CXM) sur la rétention de l'apprentissage (valeurs moyennes ± erreur-type).

Les groupes E reçoivent de la CXM et les groupes T du NaCl. Les animaux sont soumis au test de rétention (R) deux heures (T_{1-r}, E_{1-r}) ou vingt-quatre heures (autres groupes) après la séance d'acquisition (A).

I. METHODE

Les groupes E-1r, E-2r, E-5r (r=rétention) reçoivent le traitement expérimental (CXM 2.5 mg/kg) 30 minutes avant le début de la séance de rétention (Figure 37). Les groupes T-1r, T-2r, T-5r reçoivent, dans les mêmes conditions, une injection de sérum physiologique. Les animaux des groupes E-1r, T-1r sont entraînés jusqu'au critère d'acquisition de 4 évitements consécutifs et testés 2 heures plus tard ; après avoir atteint le même critère ,les sujets des groupes E-2r, T-2r subissent une épreuve de rétention 24 heures plus tard. L'intervalle de rétention est également de 24 heures pour les groupes E5-r et T5-r, mais le critère de maîtrise est de 8 évitements consécutifs. Chez les groupes E*-5r et T*-5r (critère 8/8), la CXM est administrée 60 minutes avant le réapprentissage.

II. RESULTATS

A la fin de la séance d'apprentissage, les groupes E-1r, T-1r, E-2r, T-2r (critère 4/4) ont été égalisés: globalement, on ne met pas en évidence de différences significatives lorsque l'on compare le nombre d'essais nécessaires à l'acquisition du conditionnement (H=2.4 ; NS) ou le TTMS (H=4.47 ; NS). L'égalisation des groupes entraînés jusqu'au critère de 8/8 (E-5r ; T-5r ; E*-5r ; T*-5r) est également satisfaisante puisque ni le nombre d'essais (H=3.13 ; NS), ni le TTMS (H=4.24 ; NS) ne diffèrent entre les groupes.

Le tableau XXV donne les résultats de cette expérience. Dans chacune des quatre situations, le pourcentage d'économie d'essais réalisé par les animaux expérimentaux ne diffère pas significativement de celui obtenu par les rats témoins. Les valeurs du U de Mann-Whitney, calculées à partir de la comparaison de ces pourcentages, sont respectivement de 46.5 pour les groupes E-1r, T-1r, 43 pour les groupes E-2r, T-2r, 153.5 pour les groupes E-5r, T-5r et 58.5 chez les groupes E*-5r, T*-5r. Aucun U n'atteint le seuil de signification de 0.05. Les comparaisons inter-groupes portant sur le TTMS lors de l'épreuve de rétention (valeurs extrêmes: 2.9-6.9 s) ne mettent pas en évidence de différences significatives (U≥41 ; NS, et pour les groupes E-5r, T-5r: U=154.5 ; NS).

La restitution correcte des informations chez les sujets expérimentaux s'objective non seulement par une économie d'essais aussi importante que celle des animaux témoins, mais également par une similitude, entre les groupes T-r et E-r, du décours temporel des réponses d'évitement effectuées lors du test de rétention. On

pourra noter sur la Figure 38, la superposition des courbes de rétention des animaux appartenant aux groupes E-5r et T-5r.

III. CONCLUSIONS

Lors du réapprentissage, la performance des animaux qui sont sous l'effet principal de la CXM n'est pas différente de celle des sujets témoins ; ce résultat permet donc d'affirmer qu'une forte inhibition de la synthèse des protéines cérébrales au moment de la rétention, n'affecte pas la mise en oeuvre des processus de restitution. On remarquera que le changement d'état entre la séance d'acquisition et la séance de rétention n'a eu aucune incidence sur le recouvrement des informations.

SUPPRESSION CONDITIONNEE ET EFFET DE DISSOCIATION POSSIBLE DU AU TRAITEMENT

Le but de cette expérience est d'évaluer directement les effets de "dissociation" possible de la CXM. Pour tester cette hypothèse, un groupe de sujets reçoit de la CXM (2.5 mg/kg) à la fois avant la punition et avant l'épreuve de rétention, afin de maintenir un état comparable dans les deux situations. Si l'hypothèse de la "dissociation" se confirme, on ne devrait plus observer de perturbation de la rétention telle que celle mise en évidence après une seule injection de CXM avant la séance de punition. Evidemment, d'autres groupes sont inclus dans l'expérience ; ils sont nécessaires à l'interprétation des résultats.

I. METHODE

Quarante et un rats mâles répartis en quatre groupes ont servi de sujets. L'appareillage utilisé et la conduite de l'expérience ont déjà été décrits en détail dans le chapitre V. La seule différence est que tous les animaux reçoivent deux injections: la première est délivrée 15 minutes avant la séance de punition (P) et la seconde, 15 minutes avant l'épreuve de rétention (R). Les animaux reçoivent soit du NaCl, soit de la CXM. Parmi les quatre groupes étudiés, trois sont punis (CXM-P/CXM-R ; NaCl-P/NaCl-R ; NaCl-P/CXM-R) et un groupe n'est pas puni (NaCl-NP/CXM-R). L'examen de la rétention a lieu une semaine après la séance de punition.

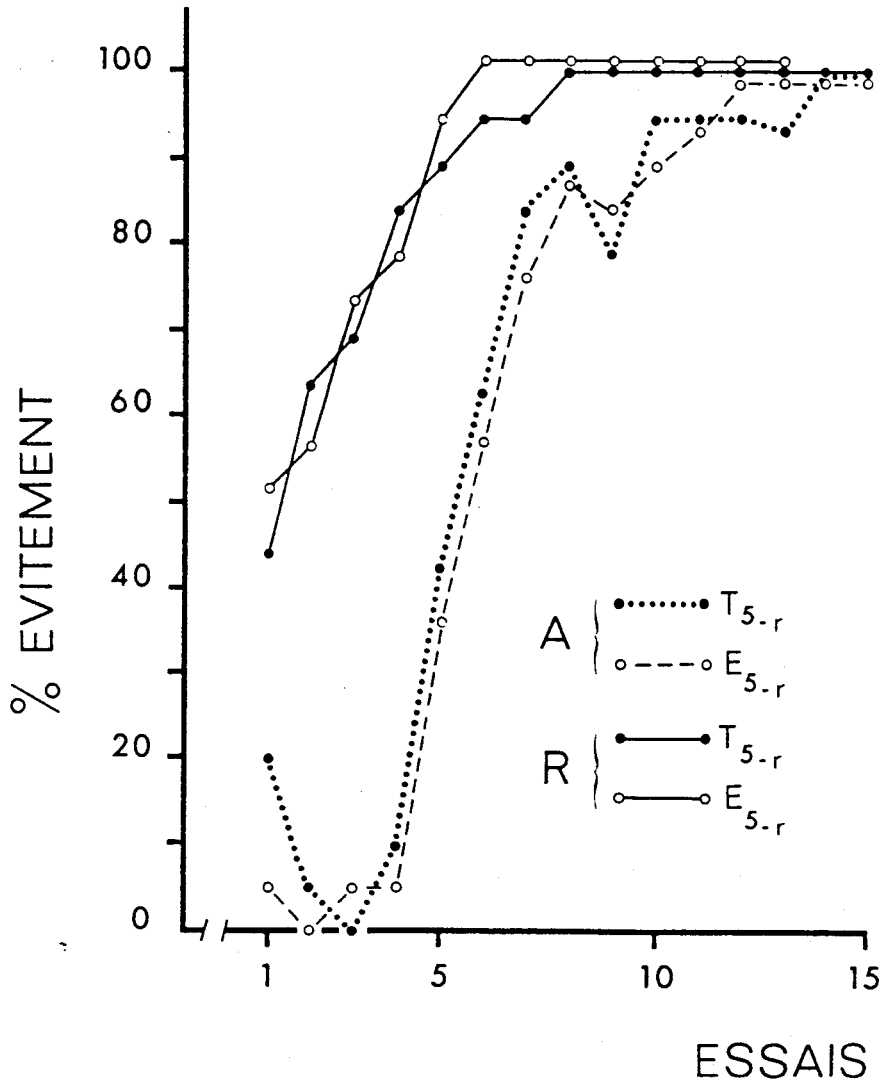


Figure 38. Courbes d'acquisition (A) et de rétention (R) des groupes T5-r et E5-r.

L'intervalle de rétention est de 24 heures et le critère de 8/8. La cycloheximide est administrée au groupe E5-r, 30 minutes avant l'épreuve de rétention.

On notera la similitude des courbes de rétention.

Groupes	N	Latence moyenne d'entrée (s)		Latence moyenne du 1er appui (s)		Nombre total moyen d'appuis	
NaCl-P/NaCl-R	8	5.8 (±1.7)	p>0.05§	220.1 (±72.9)	p<0.005	14.6 (±3.4)	p>0.05
CXM-P/CXM-R	8	3 (±0.5)	p>0.05	30.7 (±6.6)	p<0.002	25.5 (±5.4)	p<0.02
NaCl-P/CXM-R	15	16.8 (±5.3)	P<0.05	266.2 (±39)	p<0.002	11.2 (±1.4)	p<0.002
NaCl-NP/CXM-R	10	4.4 (±1.9)		23.6 (±7)		29.6 (±2.2)	

Tableau XXVI. Performances des groupes lors de l'épreuve de rétention(valeurs moyennes ± erreur-type).

Les animaux reçoivent une première injection de cycloheximide (CXM) ou de NaCl avant d'être punis (P) ou non punis (NP) et une seconde injection avant l'épreuve de rétention (R) qui a lieu une semaine plus tard.

§U, test bilatéral.

II. RESULTATS

A. Apprentissage et Punition

Les quatre groupes sont égalisés à la fin de la phase d'apprentissage. Aucune différence significative (pour tous les H, $p>0.05$) n'apparaît entre le nombre moyen de séances nécessaire à l'atteinte du critère (4.9-5.4)[1] ou entre le nombre total moyen d'appuis effectués au cours de l'ensemble des séances d'apprentissage (104.8-109.6). Des comparaisons effectuées lors de la séance de punition indiquent que ni la latence moyenne d'entrée (2.2-3.6 s), ni la latence moyenne de premier appui (10.2-14 s) ne diffèrent entre les groupes ($H=0.09$ et 2.5 respectivement ; NS). La latence de punition est comprise entre 166.4 et 252.3 secondes ; elle diffère entre les trois groupes punis ($H=7.52$; $p<0.05$). Nous avons déjà montré (voir p. 83) que ce paramètre n'affecte pas la rétention de l'expérience aversive.

B. Rétention

Les performances réalisées lors de l'épreuve de rétention sont indiquées dans le Tableau XXVI.

Les groupes NaCl-P/NaCl-R et CXM-P/CXM-R présentent la même latence d'entrée ($U=26$; NS). Par contre, la latence moyenne de premier appui diffère significativement entre ces groupes, comme on peut le voir sur la figure 39 ($U=7$; $p<0.006$). Le seuil de signification de 0.05 n'est pas atteint lorsque l'on compare le nombre total moyen d'appuis ($U=18$; $p=0.16$). Cependant, une étude du décours temporel des appuis montre que le groupe expérimental (CXM-P/CXM-R) a un débit de réponse plus élevé que celui du groupe témoin (NaCl-P/NaCl-R) pendant les deux premieres minutes du test (en moyenne 5.6 et 1.8 appuis, respectivement ; $U=13$; $p=0.05$). Ensuite, la prise de boisson est perturbée et il apparaît des appuis non renforcés (moyenne:12.6) chez le groupe expérimental.

Alors que la latence moyenne d'entrée ne diffère pas entre les groupes CXM-P/CXM-R et NaCl-P/CXM-R ($U=36.5$; NS), la latence moyenne de premier appui et le nombre total moyen d'appuis sont significativement différents ($U=1$; $p<0.002$ et $U=21$; $p<0.02$, respectivement). Les animaux du groupe NaCl-P/CXM-R pénètrent plus tardivement dans la cage expérimentale ($U=37.5$; $p<0.05$), appuient plus tardivement ($U=1$; $p<0.002$) et moins fréquemment ($U=6$; $p<0.002$) sur le levier que les animaux du groupe NaCl-NP/CXM-R. Au

[1] Valeurs extrêmes.

cours de l'épreuve de rétention, des appuis non renforcés s'observent dans le groupe NaCl-NP/CXM-R (moyenne: 4.4) mais non dans le groupe NaCl-P/CXM-R. Les performances des sujets des groupes NaCl-P/NaCl-R et NaCl-P/CXM-R ne sont pas significativement différentes ($U \geq 41.5$; NS).

DISCUSSION

Le nombre total d'appuis observés chez le groupe CXM-P/CXM-R ne semble pas être ici un bon critère pour évaluer les capacités mnésiques des sujets. De fait, il apparaît des appuis non renforcés qui traduisent un effet aversif du traitement pharmacologique sur la prise de boisson. Cet effet aversif altère également la performance du groupe NaCl-NP/CXM-R. Quoi qu'il en soit, deux résultats indiquent que les effets comportementaux de la CXM ne sont probablement pas attribuables à un phénomène de "dissociation". D'abord, un déficit mnésique est encore présent chez le groupe CXM-P/CXM-R, comme le montre la brièveté significative de la latence de premier appui (Figure 39). Ensuite, l'injection de CXM uniquement avant la séance de punition (chapitre V) ou avant chaque séance, entraîne dans les deux conditions une perturbation par rapport au groupe témoin comparable. Enfin, le groupe NaCl-P/CXM-R (Figure 39) a bien mémorisé la punition. Ce dernier résultat suggère fortement que, lorsque la CXM est administrée avant l'épreuve de rétention, la latence de premier appui dépend de l'expérience initiale et non pas d'un effet proactif du traitement pharmacologique. Si cet ISP avait un effet perturbateur affectant sélectivement la restitution des informations acquises, un déficit devrait s'observer chaque fois qu'il est administrée avant l'épreuve de rétention.

En conclusion nous n'avons pas mis en évidence de phénomène de dissociation d'état ; nous estimons que les données de cette expérience sont explicables en termes d'interférences de l'inhibition de la synthèse protéique avec la mémorisation de la punition.

RESIGNATION APPRISE ET PHENOMENE DE DISSOCIATION D'ETAT

L'absence de "dissociation" dans une condition expérimentale, ne permet évidemment pas de généraliser ce résultat à toutes les situations. Ce truisme justifie une recherche de ce phénomène dans un autre contexte qui sera celui de la "résignation apprise" (SELIGMAN et al ., 1971).

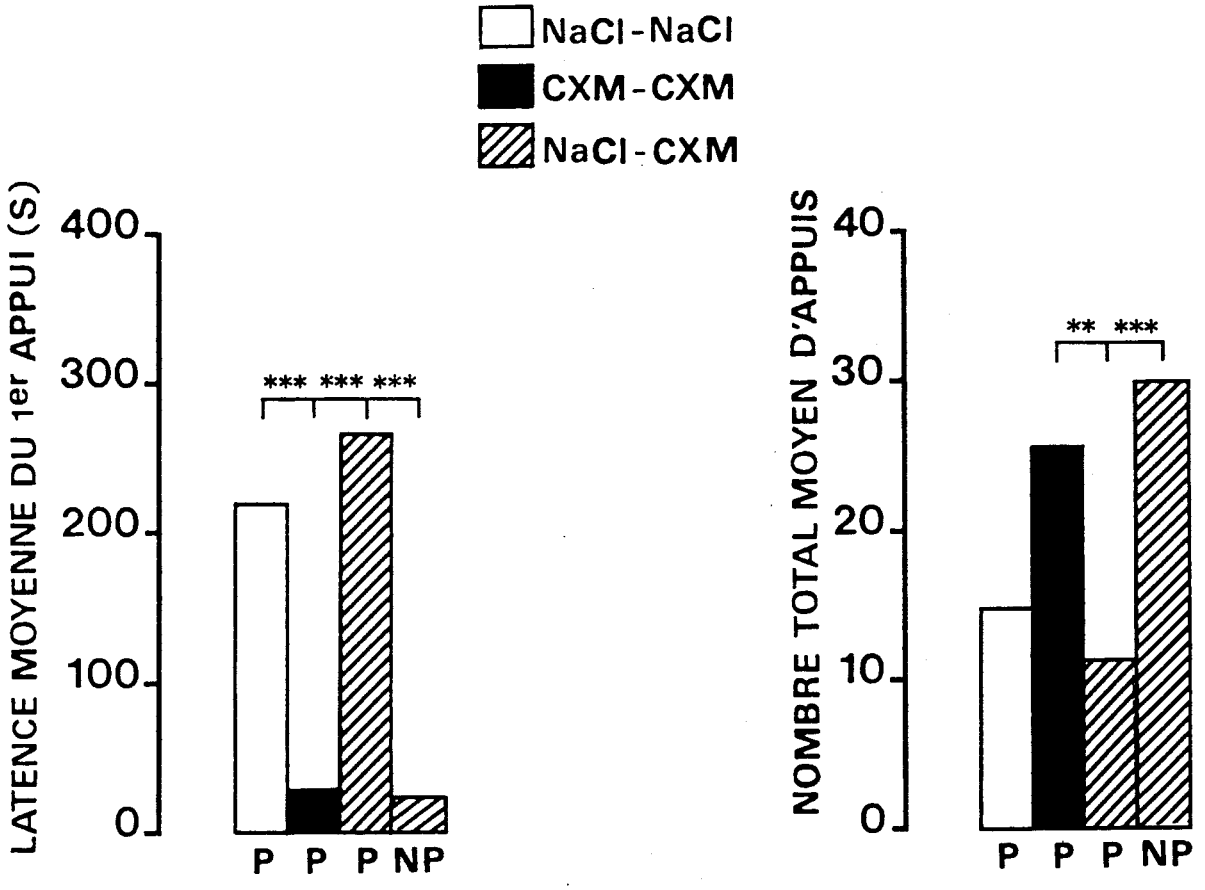


Figure 39. Performances des groupes lors du test de rétention qui a lieu 1 semaine après la séance de punition (P: punition; NP: non punition).

Tous les animaux reçoivent du NaCl ou de la cycloheximide (CXM) avant la séance de punition et à nouveau avant le test de rétention.

Comparaisons inter-groupes :
**p<0.02
***p<0.005

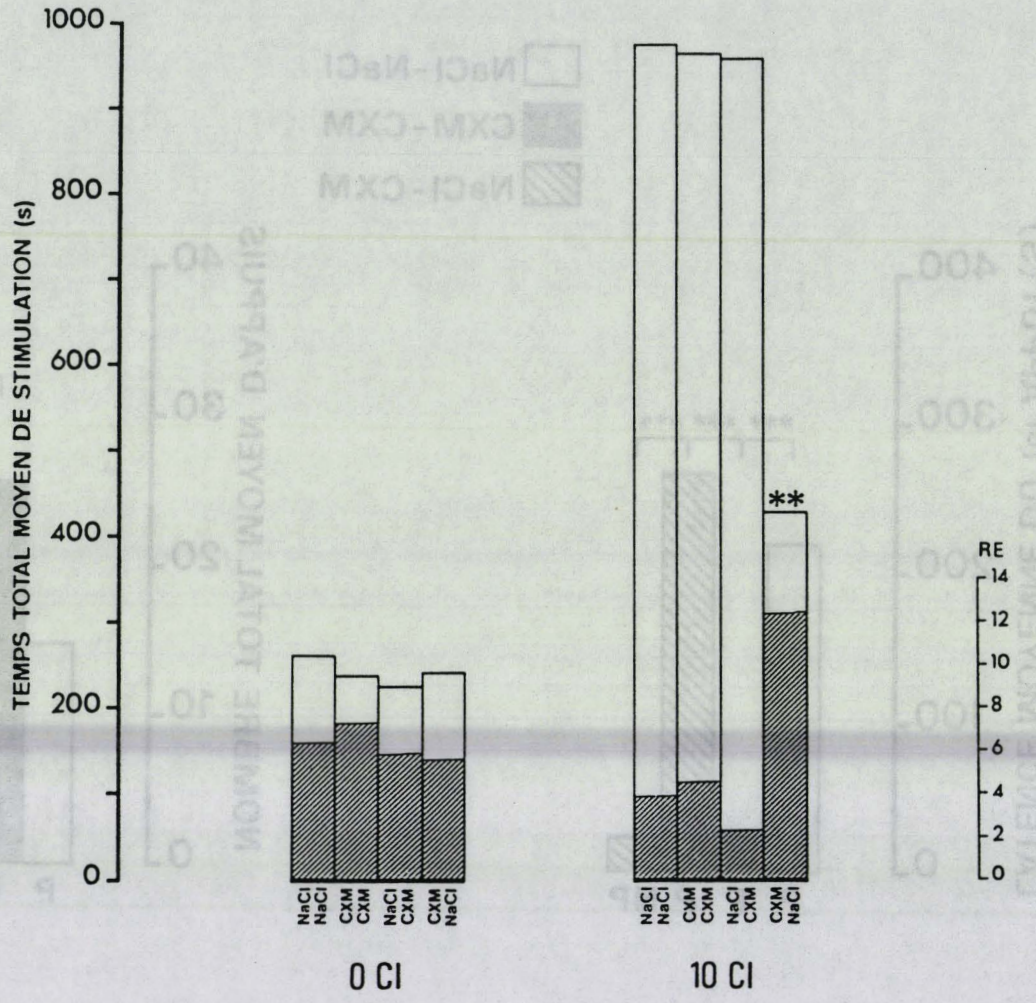


Figure 40. Apprentissage d'évitement effectué 3 semaines après la séance de prétraitement.

Les groupes reçoivent une première injection de NaCl ou de cycloheximide (CXM), 30 minutes avant la séance de prétraitement au cours de laquelle les animaux subissent 0 ou 10 chocs électriques inéluctables (CI). Une seconde injection de NaCl ou de CXM est faite 30 minutes avant l'apprentissage d'évitement.

Les histogrammes sombres représentent le nombre moyen de réponses d'évitement (RE).

Comparaisons inter-groupes :
**$p<0.02$ (significatif par rapport à chacun des trois autres groupes ayant reçu 10 CI).

I. METHODE

Nous avons utilisé 80 rats mâles. L'appareillage a déjà été décrit en détail (voir p. 91). La conduite de l'expérience est identique à celle suivie dans le chapitre VI.

Huit groupes d'animaux sont constitués (N=10 par groupe): quatre ne reçoivent pas de chocs inéluctables (groupes 0-CI) dans le labyrinthe en Y et quatre autres reçoivent 10 chocs inéluctables (groupes 10-CI) lors de la séance de prétraitement. Trois semaines plus tard, tous les sujets sont soumis à un apprentissage d'évitement actif dans le même labyrinthe. A chaque essai, on note la durée de stimulation nécessaire à l'obtention d'une réponse correcte (étendue: 0-100 s).

Trente minutes avant la séance de prétraitement et à nouveau 30 minutes avant la séance d'apprentissage, les animaux reçoivent une injection de NaCl ou de CXM. Finalement, on obtient pour chaque type de prétraitement (0-CI et 10-CI), les quatre groupes suivants: NaCl-NaCl, CXM-CXM ; NaCl-CXM et CXM-NaCl.

II. RESULTATS

A. Performances globales

Le temps total moyen de stimulations (TTMS) qui mesure la performance d'échappement, et le nombre de réponses d'évitement (RE) permettent d'apprécier les performances réalisées par les différents groupes, lors de l'épreuve d'apprentissage.

1. Groupes 0-CI

Ni le TTMS ($H=0.78$; NS), ni le nombre moyen de RE ($H=0.74$; NS) ne diffèrent significativement entre les quatre groupes 0-CI (Tableau XXVII).

2. Groupes 10-CI

Une comparaison globale (Tableau XXVIII) des quatre groupes 10-CI met en évidence une différence significative du TTMS ($H=15$; $p<0.01$) et du nombre moyen de RE ($H=13.8$; $p<0.01$).

L'examen de la figure 40 indique que les performances du groupe CXM-NaCl diffèrent de celles de chacun des trois autres groupes: le TTMS diffère respectivement de celui des groupes NaCl-NaCl ($U=3$; $p<0.002$), CXM-CXM ($U=11$; $p<0.02$) et NaCl-CXM ($U=5$; $p<0.002$). De

même, le nombre moyen de RE diffère entre le groupe CXM-NaCl d'une part, et les groupes NaCl-NaCl (U=12.5 ; p<0.02), CXM-CXM (U=14.5 ; p<0.02) et NaCl-CXM (U=8 ; p<0.002) d'autre part.

Aucune différence significative n'apparaît lorsque l'on compare entre elles, les performances d'échappement et d'évitement des groupes NaCl-NaCl, CXM-CXM et NaCl-CXM (U au moins égal à 35.5 ; NS).

3. Comparaisons entre les groupes 0-CI et 10-CI

La comparaison du TTMS entre un groupe 0-CI et le groupe 10-CI correspondant (Tableau XXIX) montre que la différence de performance est significative entre les deux groupes NaCl-NaCl, CXM-CXM, NaCl-CXM et CXM-NaCl (p<0.02). Le nombre moyen de RE ne diffère significativement qu'entre les deux groupes CXM-NaCl (p<0.05).

B. Evolution de la performance d'acquisition

Sur la figure 41, on remarque deux familles de courbes d'acquisition: la première inclut les quatre groupes 0-CI ; la seconde correspond à trois groupes 10-CI. Entre ces deux ensembles se situe la performance du groupe CXM-NaCl qui a reçu 10-CI lors de la séance de prétraitement. Globalement, la courbe d'apprentissage de ce dernier groupe diffère significativement de celle des trois autres groupes 10-CI ($F(1,36)=14,42;p<0;01$) et de celle des quatre groupes 0-CI ($F(1,45)=24,72$; $p<0.01$). Une analyse partielle met en évidence une différence significative aux deux premiers blocs, entre le groupe CXM-NaCl(10CI) d'une part, et les quatre groupes 0-CI d'autre part ($F(1,45)\geq 24.88;p<0.01$). La performance du groupe CXM-NaCl(10CI) se confond avec la performance des groupes 0-CI, à partir du troisième bloc d'essais ($F(1,45)$ compris entre 0.00 et 3.02; NS).

III. DISCUSSION

La similitude des performances des groupes non soumis à des CI avant l'apprentissage prouve que la CXM n'a plus d'effets aversifs trois semaines après son administration. On remarquera en particulier que la seconde injection de CXM, qui précède l'acquisition du conditionnement, n'a pas réactivé une aversion latente.

Chez les quatre groupes ayant reçu 10 CI, trois semaines avant l'apprentissage, on obtient une rétention correcte de la séance de prétraitement (TTMS élevé ; nombre réduit de RE) sauf chez le groupe

Groupes	N	Temps de stimulation (s)	Réponses d'évitement
NaCl-NaCl	10	260 (±25.6)	6.4 (±1.1)
CXM-CXM	10	237.5 (±17.3)	7.4 (±1.5)
NaCl-CXM	10	225.8 (±31.1)	5.9 (±1.8)
CXM-NaCl	10	242.8 (±36.6)	5.7 (±1.0)

Tableau XXVII. Performances d'évitement des groupes qui n'ont pas subi de chocs inéluctables lors de la séance de prétraitement (valeurs moyennes ± erreur-type).

Les animaux reçoivent une première injection de cycloheximide (CXM) ou de NaCl avant la séance de prétraitement et une seconde injection avant l'épreuve d'apprentissage qui a lieu trois semaines plus tard.

Aucune différence significative n'appa raît entre les groupes ($p>0.05$; H de Kruskal et Wallis).

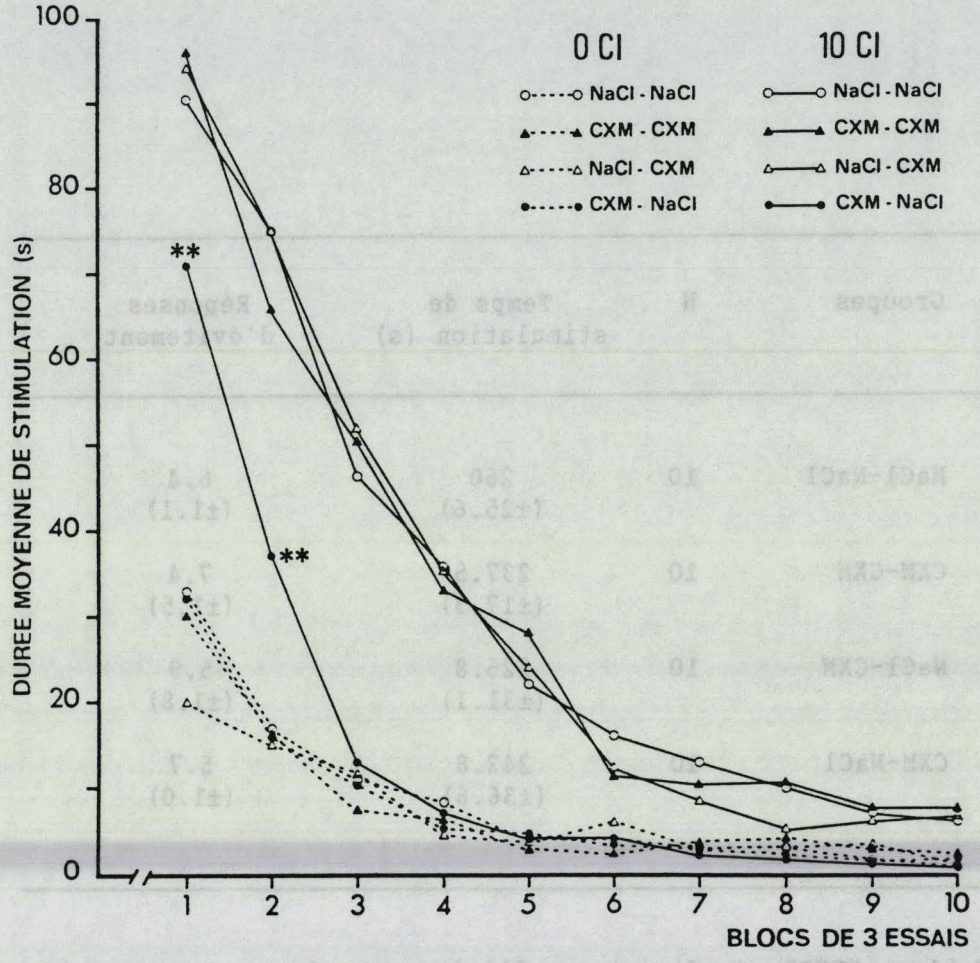


Figure 41. Courbes d'apprentissage d'évitement effectué 3 semaines après la séance de prétraitement.

Les groupes reçoivent une première injection de NaCl ou de cycloheximide (CXM), 30 minutes avant la séance de prétraitement au cours de laquelle les animaux subissent 0 ou 10 chocs électriques inéluctables (CI). Une seconde injection de NaCl ou de CXM est faite 30 minutes avant l'apprentissage d'évitement.

On notera la performance intermédiaire du groupe CXM-NaCl qui a préalablement reçu 10 CI.

**$p<0.01$ (comparaison avec les trois autres groupes 10-CI ou les quatre groupes 0-CI)

Groupes	N	Temps de stimulation (s)	Réponses d'évitement
NaCl-NaCl	10	974.7 (±123.9)	3.9 (±1.1)
CXM-CXM	10	966 (±159.4)	4.9 (±1.4)
NaCl-CXM	10	959.1 (±107.3)	2.2 (±0.8)
CXM-NaCl[§]	10	428.6 (±42.8)	12.4 (±1.8)

Tableau XXVIII. Performances d'évitement des groupes qui ont subi dix chocs inéluctables lors de la séance de prétraitement (valeurs moyennes ± erreur-type).

Les animaux reçoivent une première injection de cycloheximide (CXM) ou de NaCl avant la séance de prétraitement et une seconde injection avant l'épreuve d'apprentissage qui a lieu trois semaines plus tard.

[§]Chez le groupe CXM-NaCl, le temps de stimulation et le nombre de réponses d'évitement diffèrent significativement des valeurs obtenues pour chacun des trois autres groupes ($p<0.02$; U, test bilatéral.

Performances	Groupes comparés	U (test bilatéral)	p
Temps de stimulation :			
	NaCl-NaCl	0	<0.002
	CXM-CXM	0	<0.002
	NaCl-CXM	6	<0.002
	CXM-NaCl	16.5	<0.02
Réponses d'évitement :			
	NaCl-NaCl	31.5	>0.05
	CXM-CXM	31.5	>0.05
	NaCl-CXM	33.5	>0.05
	CXM-NaCl	22	<0.05

Tableau XXIX. Résultats statistiques relatifs à l'influence du type de prétraitement reçu (0-CI contre 10-CI) sur les performances d'évitement.

CI : chocs électriques inéluctables.

Les animaux reçoivent une première injection de cycloheximide (CXM) ou de NaCl avant la séance de prétraitement et une seconde injection avant l'épreuve d'apprentissage qui a lieu trois semaines plus tard.

CXM-NaCl (Figures 40 et 41). Nous reviendrons sur les performances de ce groupe.

L'ensemble des résultats correspond à un phénomène de dissociation d'état asymétrique. En effet, selon la théorie "du stimulus", la plus communément admise (OVERTON, 1978, p.287-289), le phénomène de dissociation d'état symétrique se traduit par une bonne performance chez les groupes qui sont dans le même état lors de chaque séance et une perturbation de la performance lorsqu'il y a un changement d'état. D'après ce schéma, nous devrions observer, entre autres, une similitude des performances entre les groupes NaCl-CXM et CXM-NaCl, puisque dans les deux cas, il y a eu changement d'état. Or, dans nos conditions expérimentales, la présence ou l'absence de déficit dépend du sens du changement d'état: nous sommes ici en présence d'un phénomène de dissociation asymétrique dont l'interprétation délicate mérite un long commentaire. Dans le cadre de cette discussion "locale", nous nous limiterons à l'interprétation de la performance des quatre groupes soumis aux CI.

Par rapport à la référence que représente la performance d'échappement et d'évitement réalisée par le groupe NaCl-NaCl, on peut affirmer que la CXM injectée uniquement avant le début du conditionnement (groupe NaCl-CXM) n'a pas d'effet sur la restitution des informations. Ce résultat confirme celui obtenu à partir de la rétention du conditionnement d'évitements actif (voir p.103).

La performance globale d'échappement (TTMS) du groupe CXM-NaCl (Figure 40) est supérieure à celle des groupes ayant subi les CI, mais inférieure à celle des groupes n'ayant pas reçu de chocs. Cela signifie d'une part que les animaux de ce groupe ont apparemment oublié la première expérience aversive, d'autre part que l'oubli n'est que partiel.

Le nombre élevé de réponses d'évitement du groupe CXM-NaCl est remarquable. Signalons également une curieuse discordance: la comparaison des performances des deux groupes CXM-NaCl (0-CI contre 10-CI) montre chez le groupe qui a reçu les CI, à la fois une perturbation de la composante d'échappement et une augmentation significative du nombre de réponses d'évitement (Tableau XXIX et Fig.40). Nous expliquerons cette discordance en ayant recours à la notion d'optimum de motivation. Si le niveau de peur est "faible" (groupes 0-CI), la motivation à éviter le stimulus aversif sera également faible. Un niveau "élevé" (groupes 10-CI) entraînera une réaction d'immobilisation dont la persistance interférera avec les réponses d'évitement. Enfin, si le niveau de peur est "modéré", il pourra correspondre à un optimum se traduisant par une réduction précoce des réactions d'immobilisation (freezing behavior) associée à une élévation de la motivation à effectuer des réponses d'évitement.

Notre hypothèse est certes ad hoc. Toutefois, elle est plausible. Considérons tous les groupes de cette expérience auxquels on ajoute ceux étudiés dans le chapitre précédent, soit un total de 24 groupes. A partir du TTMS pris comme critère du niveau de peur conditionnée, nous distinguerons trois niveaux: "faible" (TTMS compris entre 200 et 273 s), "modéré" (TTMS se situant entre 318 et 429 s) et "élevé (TTMS supérieur à 587 s). Parmi les 24 groupes, 10 se classent dans la catégorie "faible",4 dans la catégorie "modéré" et 10 dans la catégorie "élevé". La valeur moyenne des nombres moyens de réponses d'évitement dans chaque catégorie (moyenne générale) est respectivement de 7, 12.5 et 4. Les moyennes générales comparées deux à deux, sont significativement différentes ("faible" contre "élevé": U=7.5; p<0.002; "faible" contre "modéré" et ""modéré" contre "élevé": U=0; p=0.004). Au niveau "modéré" correspond bien une performance d'évitement supérieure (12.5) à celle des niveaux "faible" (7) et "élevé" (4) (Fig 42). La fréquence des réponses d'évitement est liée au niveau de peur présent lors de l'apprentissage et ce niveau est indépendant des caractéristiques de la situation initiale. Par exemple, les quatre groupes dont le niveau de peur est "modéré" (groupes T-3 ; E-3d ; E-10d ; CXM-NaCl 10-CI) réalisent la même performance d'évitement alors qu'ils ont subi des traitements différents et ont effectué l'apprentissage soit un jour, soit trois semaines après la séance de prétraitement. Ceci s'applique aussi aux groupes appartenant aux catégories: niveaux de peur "faible" et "élevé". En définitive, la performance d'évitement dépend bien du niveau de peur ; elle n'est pas optimale chez les groupes qui n'ont pas subi l'épreuve des CI.

La performance du groupe CXM-CXM est semblable à celle du groupe NaCl-NaCl: elle traduit une rétention correcte. Paradoxalement, alors qu'une inhibition de la synthèse des protéines lors du prétraitement induit un déficit mnésique partiel, le même traitement pharmacologique administré une seconde fois juste avant la restitution des informations fait "réapparaître" la mémoire. Ce résultat n'est pas interprétable en termes d'effet inhibiteur de la CXM. Tout se passe comme si la reproduction du même état facilitait le recouvrement des informations acquises ; ce type d'explication sera approfondi dans la discussion générale.

En conclusion de ce chapitre, nous pouvons affirmer q'une inhibition de la synthèse protéique pendant l'épreuve de rétention d'un conditionnement d'évitement actif ou d'une séance de punition (cage de Skinner) n'a pas d'effet sur la restitution des informations. Par ailleurs,l'amnésie observée dans le cadre du protocole de suppression conditionnée n'est pas interprétable en termes de dissociation d'état. Par contre, la diminution significative de la "résignation" chez les animaux expérimentaux est

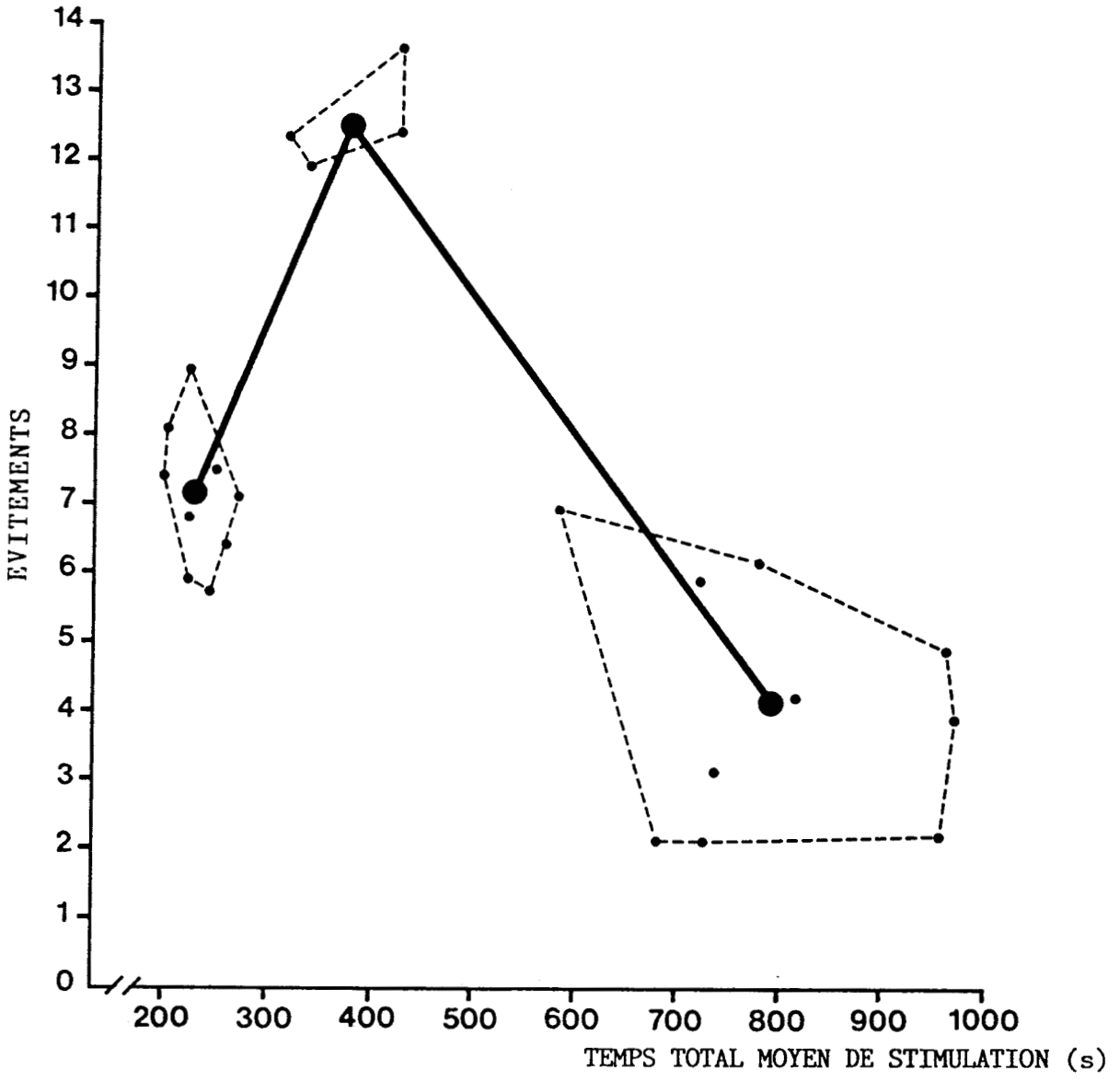
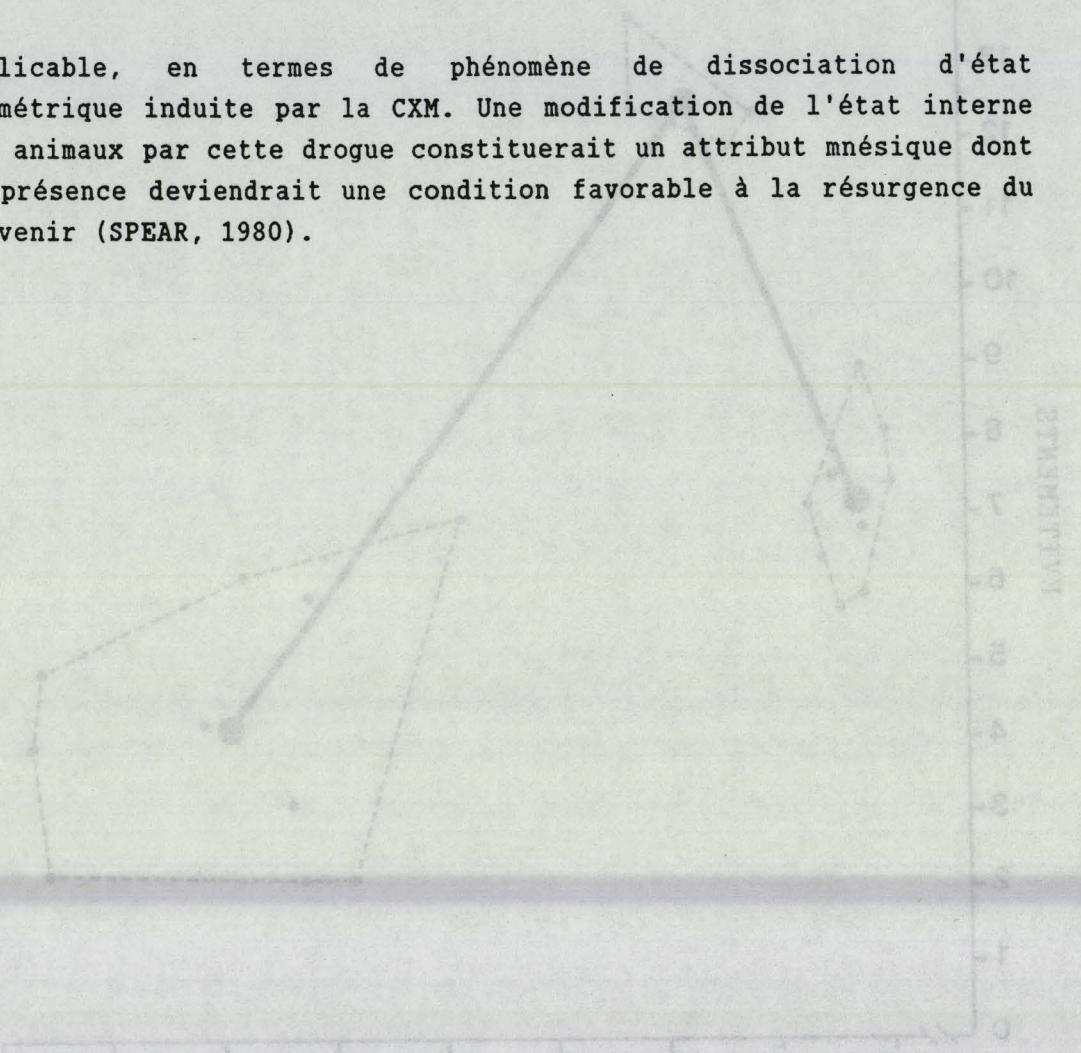


Figure 42. Nombre de réponses d'évitement en fonction du temps de stimulation (voir précisions dans le texte).

Chaque point est une valeur moyenne. Les 3 points plus marqués correspondent à 3 moyennes générales; elles sont significativement différentes entre elles ($p \leqslant 0.004$).
On notera une performance optimale d'évitement, lorsque le temps de stimulation se situe aux environs de 400 secondes.

explicable, en termes de phénomène de dissociation d'état asymétrique induite par la CXM. Une modification de l'état interne des animaux par cette drogue constituerait un attribut mnésique dont la présence deviendrait une condition favorable à la résurgence du souvenir (SPEAR, 1980).



DISCUSSION GENERALE

DISCUSSION GENERALE

L'objet principal de ce travail, est de préciser le degré d'implication des protéines cérébrales dans l'élaboration et le maintien de la trace mnésique. Après avoir rappelé les résultats expérimentaux obtenus, la discussion portera sur la signification des déficits observés, les caractéristiques de l'amnésie induite, les interprétations des effets amnésiants des ISP et enfin, le rôle possible des protéines dans la fonction mnésique.

I. RAPPEL DES RESULTATS EXPERIMENTAUX OBTENUS

A. Inhibition de la synthèse des protéines et rétention d'un conditionnement d'évitement actif

Un éventuel effet du traitement pharmacologique sur la phase d'acquisition a été étudié à partir d'un apprentissage multi-essais ; il s'agit d'un conditionnement d'évitement actif dans un labyrinthe en Y. Nous avons sélectionné deux critères de maîtrise (4 et 8 réponses d'évitement consécutives) et trois intervalles de rétention (2 h, 24 h et 6 jours). L'intervalle le plus bref a été retenu pour éprouver la mémorisation à court terme du conditionnement. Chez l'animal le délai de 24 heures est classiquement considéré comme un test de mémoire à long terme.

Bien que l'inhibition de la synthèse protéique soit forte (76%) pendant la phase d'acquisition, elle n'en perturbe pas le cours comme en témoigne l'évolution semblable des réponses d'échappement et d'évitement des groupes témoins et expérimentaux.

La rétention à court terme (2 h) du conditionnement est correcte chez le groupe expérimental le plus entraîné (critère 8/8). La phase de mémorisation à court terme n'est donc pas affectée par une inhibition de la synthèse protéique. Par contre, à 24 heures, une perturbation de la performance entraînant une baisse significative du pourcentage d'économie d' essais est interprétée comme la conséquence d'une altération de la mémoire à long terme. Chez les animaux expérimentaux peu entraînés (critère 4/4), une perturbation mnésique apparaît 2 heures après l'acquisition et se retrouve à 24 heures. Si l'on admet que, contrairement à la mémoire

à long terme, la mémoire à court terme est insensible à une inhibition de la synthèse protéique, alors avec un délai de 2 heures, on interrogerait la mémoire à court terme chez les animaux les plus entraînés et déjà la mémoire à long terme chez les sujets peu entraînés. Un jour après l'acquisition, un déficit est présent quel que soit le critère à atteindre ; il traduit une perturbation de la mémoire à long terme, la trace mnésique pouvant être insuffisamment fixée. Cette hypothèse explique qu'une récupération spontanée apparaisse à 6 jours, indépendamment du niveau d'acquisition initial. Les courbes de réapprentissage traduisent une évolution de la trace mnésique entre un et six jours, aussi bien chez le groupe expérimental que chez le groupe témoin (critère 8/8). Paradoxalement, il s'agit toujours d' une amélioration de la rétention avec le temps.

Les résultats des expériences de contrôle montrent que l'on ne peut retenir une explication des déficits de performance obtenus en invoquant seulement une altération de l'état général des sujets ou la présence d'effets aversifs de la CXM. Ces expériences indiquent aussi qu'une amnésie ne se produit que si l'inhibition métabolique coïncide avec la phase d'acquisition ; une injection post-essai de CXM ne modifie pas le pourcentage d'économie d'essais.

En résumé, ni l'acquisition, ni la mémoire à court terme ne sont affectées par le traitement pharmacologique. Une inhibition de la synthèse des protéines cérébrales pendant l'apprentissage entraîne par contre une perturbation de la mémoire à long terme. La fixation de la trace mnésique serait seulement ralentie, ce qui expliquerait qu'avec un intervalle de rétention de 6 jours, on observe une récupération spontanée de la mémoire. Cependant, on note encore une altération de la performance lors du premier essai de réapprentissage, comme si la réactivation du souvenir par l'environnement était légèrement affaiblie chez les sujets expérimentaux.

B. Effets non spécifiques et effets amnésiants de la CXM. Importance des conditions d'apprentissage.

L'apprentissage d'évitement passif permet de distinguer les effets aversifs des effets amnésiants de la CXM. Les effets aversifs du traitement réduiront l'activité locomotrice des sujets et de ce fait, augmenteront la latence d'entrée dans le compartiment obscur lors du test de rétention. Ce comportement correspond, chez les sujets témoins, à une bonne mémorisation de l'apprentissage. Si la CXM a des effets amnésiants, on observera au contraire, un raccourcissement de la latence d'entrée dans le compartiment où

l'animal a été puni. Outre la latence, on enregistre la durée de séjour dans le compartiment obscur.

Dans une première expérience, la CXM est injectée en pré-essai. Afin de moduler le niveau d'acquisition, la punition est immédiate ou bien différée de 10 ou 60 secondes. Il a été montré que plus le délai de punition est long, moins bonne est l'acquisition. Les animaux sont testés un jour ou deux semaines après l'apprentissage.

La CXM n'a pas d'effets sur la phase d'acquisition. Plus exactement, elle ne modifie pas la latence d'entrée dans le compartiment obscur. L'introduction d'un critère de maîtrise avec la mesure de quatre indices de performance montre, d'une part que le traitement n'altère pas les effets punitifs de la stimulation électrique, d'autre part, qu'il n'interfère pas avec la mémorisation à court terme du conditionnement.

Un jour après l'acquisition, un déficit mnésique apparaît uniquement lorsque la punition est différée de 60 secondes. A deux semaines, une perturbation se manifeste, indépendamment du délai de punition. D'une façon générale, l'amnésie induite ainsi que l'influence du délai de punition sont plus prononcées à 2 semaines qu'à un jour. Alors que les performances des groupes témoins restent relativement stables, une nette dégradation de la rétention s'observe à 2 semaines, chez le groupe expérimental dont la punition est différée de 10 secondes. Par ailleurs, quel que soit le délai de rétention, la CXM n'a plus d'effets amnésiants lorsque le niveau d'acquisition est élevé (punition immédiate). Enfin, la performance des animaux non punis permet d'affirmer que le traitement pharmacologique n'agit pas comme un stimulus aversif.

Dans une seconde expérience, l'intervalle de rétention est fixé à deux semaines et le délai de punition à 60 secondes. Ces conditions sont favorables à l'obtention d'un déficit mnésique. Le niveau d'acquisition est modulé par l'intensité du choc punitif (1, 1.5 ou 3 mA). L'intensité de la punition a un effet significatif sur la performance en rétention aussi bien chez les animaux témoins que chez les animaux expérimentaux. L'administration de CXM en pré-essai provoque une perturbation mnésique sauf quand la punition est très sévère (3 mA). On retrouve les mêmes résultats lorsque la CXM est injectée en post-essai.

En résumé, la CXM administrée en pré-essai ne modifie ni la phase d'acquisition, ni la mémorisation à court terme du conditionnement d'évitement passif. Elle n'a pas non plus d'effets aversifs. Par contre, on note des effets amnésiants résultant d'une interférence du traitement avec la mémoire à long terme. L'amnésie induite est sensible au niveau d'acquisition, c'est-à-dire au délai de punition (1ère expérience) ou à l'intensité du choc punitif (2e expérience). Il existe une relation inverse entre le degré

d'apprentissage et l'importance de la perturbation mnésique consécutive. Non seulement il n'y a pas de récupération mnésique, mais l'amnésie s'accentue avec le temps. La CXM reste efficace en injection post-essai. Toutefois, lorsque le niveau d'acquisition est élevé (punition immédiate ou choc de 3 mA), il n'y a plus d'amnésie.

C. Permanence de l'amnésie. Recherche d'une relation dose-réponse.

Les animaux effectuent pendant plusieurs jours, à raison d'une séance quotidienne, un conditionnement opérant: chaque appui sur un levier permet d'obtenir une faible quantité d'eau. Un jour après l'atteinte du critère et l'égalisation des groupes, les rats reçoivent de la CXM ou du sérum physiologique avant une séance unique de punition au cours de laquelle le 4ème appui est puni par un choc électrique aversif. Il s'agit d'un protocole de suppression conditionnée. L'examen de la rétention a lieu un jour, une semaine ou deux semaines après la séance de punition. Plusieurs indices de performance sont alors notés, en particulier la latence du premier appui et le nombre total d'appuis.

A chaque intervalle de rétention, un déficit mnésique est présent: il se traduit par une latence de premier appui brève et un nombre total d'appuis élevé par rapport à ce qui est observé chez les animaux témoins. Au délai de rétention le plus court, les animaux ayant reçu la CXM effectuent des appuis non renforcés qui traduisent un effet aversif temporaire du traitement. Une recherche de seuil apporte la preuve que la CXM n'altère pas la réactivité des sujets au choc électrique. De plus,la similitude des performances des groupes non punis élimine une interprétation des résultats en termes d'altération de l'activité locomotrice ou d'effets motivationnels liés au traitement et pouvant se répercuter sur le niveau de soif. On peut donc conclure que nous sommes en présence d'une amnésie réelle et durable.

La perturbation de la mémoire à long terme est-elle une conséquence de l'inhibition de la synthèse protéique? La mise en évidence d'un effet dose-réponse constituerait un élément de réponse positif. Nous avons utilisé la CXM aux concentrations suivantes: 0.5 ; 1 ; 1.5 ; 2 et 2.5 mg/kg. L'intervalle punition-rétention est de deux semaines. Les deux doses les plus faibles n'ont pas d'effets amnésiants. Par ailleurs, un gradient d'efficacité s'observe parmi les groupes expérimentaux. La mise en évidence d'un effet lié à la dose indique que l'inhibition de la synthèse protéique est responsable, au moins en partie, des déficits mnésiques observés.

D. Inhibition de la synthèse protéique et conditionnement classique : le phénomène de résignation apprise.

On administre aux animaux une série de chocs électriques inéluctables (CI). Ces chocs nociceptifs sont délivrés de façon fortuite, sans relation de dépendance avec un comportement précis de l'animal. Nous sommes à l'opposé d'une situation de conditionnement opérant où existe une relation temporelle déterminée entre un comportement défini et un stimulus qui constitue un agent renforçateur ou une punition. Le souvenir des effets aversifs des CI entraînera un phénomène que SELIGMAN a dénommé "learned helplessness" (résignation apprise) Cette "résignation" résulte d'un conditionnement classique. La passivité acquise des animaux perturbera l'acquisition ultérieure d'un conditionnement d'évitement actif. Au contraire, une amnésie de l'expérience aversive initiale améliorera leur performance d'échappement. Nous pouvons maintenant résumer la démarche suivie et donner les principaux résultats.

Lors d'une séance de prétraitement, les rats reçoivent une injection de CXM ou de NaCl, puis sont soumis à 0, 3 ou 10 CI dans un labyrinthe en Y. Vingt-quatre heures ou trois semaines plus tard, ils sont replacés individuellement dans le même labyrinthe et effectuent un conditionnement d'évitement actif. Un jour après la première épreuve, on constate que seul le souvenir du prétraitement le plus aversif (10 chocs) interfère nettement avec la composante d'échappement de l'apprentissage. La performance du groupe expérimental ne se distingue pas de celle du groupe témoin comparable. La CXM n'a apparemment pas d'effets amnésiants. Nous obtenons par ailleurs un résultat inattendu: la performance est aussi perturbée chez le groupe expérimental qui n'a pas reçu de CI que chez celui qui en a subi 10. Cette donnée est interprétée en termes d'effets aversifs de la CXM. Il se développerait une aversion conditionnée: le stimulus conditionnel (SC) comprend les indices situationnels présents pendant la séance de prétraitement et le stimulus inconditionnel (SI) inclut la CXM. A l'appui de cette hypothèse, notons qu'une injection de drogue après la libre exploration du labyrinthe -la séquence SC+SI est respectée- perturbe également la perfomance ultérieure. L'aversion résulte bien de l'association entre la situation de labyrinthe et la maladie puisqu' aucun déficit de l'apprentissage n'est observé chez les animaux expérimentaux qui, lors de la séance de prétraitement, sont restés dans leur cage et n'ont donc pas pu associer la maladie avec la situation de labyrinthe.

En résumé, un jour après la séance de prétraitement, l'ensemble des résultats peuvent s'expliquer en invoquant uniquement des effets aversifs de la CXM.

A 3 semaines, la CXM n'a plus d'effets aversifs. De plus, elle entraîne une amélioration significative de la performance des groupes ayant reçu 3 et 10 CI, par rapport aux groupes témoins comparables. La dissipation partielle de l'interférence de la première expérience aversive est interprétée en termes d'effets amnésiants du traitement. La rétention à long terme de la "résignation apprise" -phénomène qui relève d'un conditionnement classique- peut donc être perturbée par une inhibition de la synthèse protéique.

E. Inhibition de la synthèse des protéines et restitution. Mise en évidence d'un phénomène de dissociation d'état.

1. Conditionnement d'évitement actif

Nous avons déjà mentionné une perturbation de la rétention d'un conditionnement d'évitement actif, 2 heures (critère 4/4) et 24 heures (critère 4/4 et 8/8) après la séance d'acquisition. La CXM était administrée avant le début de l'apprentissage. Les déficits de performance observés sont-ils dus à une déficience des processus de restitution? Afin de répondre à cette question, la CXM est injectée avant le réapprentissage.

Trois groupes d'animaux sont constitués. On garde les mêmes paramètres (critères, délais de rétention) que ceux indiqués ci-dessus. L'injection a lieu 30 minutes avant l'épreuve de rétention. Un quatrième groupe (critère 8/8) testé à 24 heures, reçoit l'inhibiteur 60 minutes avant le réapprentissage. Dans tous les cas, une comparaison des pourcentages d'économie d'essais entre groupes expérimentaux et groupes témoins ne met en évidence aucune différence significative. La CXM n'a pas d'effets sur la restitution des informations acquises. Une forte inhibition de la synthèse des protéines n'affecte pas la mise en oeuvre des capacités d'évocation mnésique.

2. Suppression conditionnée

Dans le cadre de cette procédure, rappelons qu'une amnésie de la punition a été observée aux trois intervalles de rétention testés. Autrement dit, elle semble "permanente". Les animaux expérimentaux étaient sous l'effet principal de la CXM uniquement lors de l'administration du stimulus punitif. Afin de mettre en évidence un effet de "dissociation" induit par le traitement

pharmacologique, les animaux expérimentaux punis, reçoivent une seconde injection de CXM avant l'épreuve de rétention qui a lieu une semaine après la séance de punition. Dans cette condition, si l'amnésie dépend de l'état, elle doit disparaître. De fait, la performance ne s'améliore pas. Elle n'est pas différente de celle d'un groupe non puni ayant reçu du sérum physiologique avant la séance de punition, puis de la CXM. Par contre, une bonne rétention s'observe chez deux groupes punis auxquels on a injecté du sérum physiologique, et à nouveau du sérum ou l'inhibiteur. Nous pouvons en conclure que les effets amnésiants de la CXM ne peuvent pas ici s'expliquer en invoquant une dissociation d'état puisqu'un déficit mnésique persiste chez les animaux expérimentaux qui sont dans le même état lors des deux séances.

3. Résignation apprise

Une amnésie de la "résignation apprise" a été mise en évidence lorsque le délai prétraitement-apprentissage est de 3 semaines. Cet intervalle est conservé. La recherche d'une dissociation d'état nécessite l'adoption d'un plan factoriel 2x2. Les quatre conditions expérimentales peuvent se schématiser ainsi: NN, ND, DN, DD (N = non drogue ; D = drogue). Suivant notre protocole, la première injection survient avant la séance de prétraitement et la seconde avant le conditionnement d'évitement actif. Nous avons utilisé quatre groupes qui ne reçoivent pas de CI et quatre groupes qui subissent 10 CI. Aucune différence n'apparaît entre les groupes non soumis aux chocs. La CXM n'a de ce fait pas d'effets aversifs. Parmi les quatre groupes "résignés", le groupe DN réalise une performance supérieure à celle de chacun des trois autres groupes. Autrement dit, à l'exception de ce groupe, la rétention de la séance de prétraitement est bonne, y compris chez le groupe DD. On a là l'exemple d'un phénomène de dissociation d'état asymétrique, la qualité de la performance dépendant du sens du changement d'état. L'ensemble des résultats ne peut pas s'expliquer en ne prenant en compte qu'un seul effet de la CXM. L'interprétation proposée suppose que le traitement pharmacologique agit selon deux dimensions. D'une part, l'effet neurochimique principal, à savoir l'inhibition métabolique, est responsable du déficit de mémorisation à long terme (groupe DN). D'autre part, la modification de l'état interne des animaux représenterait un attribut mnésique dont la présence deviendrait une condition nécessaire à la résurgence du souvenir.

II. SIGNIFICATION DES DEFICITS DE PERFORMANCES OBSERVES

Les déficits de performance constatés sont-ils explicables en termes mnésiques? Parmi les facteurs non spécifiques pertinents, on pourra invoquer un mauvais état général des animaux dû aux effets adverses de la drogue, une altération momentanée de l'activité locomotrice générale ou encore des effets motivationnels du traitement pharmacologique. L'identification de la nature des déficits de performance observés souligne, s'il en était besoin, l'importance de la mise en oeuvre d'expériences de contrôle.

A. Les déficits de performance sont-ils dus à la maladie ?

Les ISP rendent les animaux temporairement malades. Afin de ne pas confondre un déficit dû à la maladie avec un réel déficit mnésique, plusieurs stratégies sont possibles. La plus simple consiste à différer suffisamment le test de rétention de l'épreuve d'apprentissage. Les animaux ne seront plus malades pendant la deuxième épreuve. FLEXNER et FLEXNER (1967) testent les souris plusieurs jours après l'administration de puromycine. De même MAYOR (1969) attend trois jours avant de tester les cailles. Passé ce délai, le comportement de picorage sur lequel est basé l'apprentissage est redevenu normal. Dans nos conditions expérimentales, les animaux ont bien récupéré 24 heures après le traitement. Généralement, les épreuves de rétention se situent au moins 24 heures après l'acquisition. Lorsque l'allongement de l'intervalle de rétention est suffisant, et que de plus, l'inhibiteur est injecté en post-essai, l'animal n'est pas (ou plus) malade pendant les séances expérimentales. Cette condition était réalisée chez les rats ayant reçu la CXM après le conditionnement d'évitement passif, le test de rétention survenant un jour ou deux semaines plus tard.

Une autre procédure de contrôle consiste à examiner si, en maintenant constant l'intervalle temporel entre l'administration de l'ISP et l'épreuve ultérieure (acquisition ou rétention), il apparaît systématiquement un déficit de performance (voir par exemple GIBBS et NG, 1979). Dans l'affirmative, on pourra incriminer un effet proactif de l'ISP plutôt qu'un déficit mnésique. Nous avons rencontré cette situation lors de l'étude de la mémorisation du conditionnement d'évitement actif. Un déficit de performance en rétention est manifeste au délai de rétention de 24 heures, la CXM étant injecté en pré-essai. Comme aucun déficit n'est apparu chez deux groupes contrôle qui ont reçu la CXM 24 heures avant une séance d'apprentissage ou de réapprentissage, on peut en conclure que la

perturbation observée à 24 heures est de nature mnésique. En effet, elle dépend du moment de l'injection par rapport à l'apprentissage et non du délai injection-épreuve subséquente.

B. Les déficits de performance sont-ils dus à une altération de l'activité locomotrice ?

Les résultats suivants montrent que l'on peut dissocier les effets non spécifiques des ISP sur l'activité locomotrice de leurs effets amnésiants. En premier lieu, la CXM, l'ANI et la puromycine ont des effets différents sur l'activité locomotrice ; pourtant ils sont tous amnésiants (FLEXNER et al., 1967 ; SEGAL et al., 1971 ; GUTWEIN et al., 1974 ; SQUIRE et BARONDES, 1974). En second lieu, l'isoCXM -un analogue structural de la CXM- a les mêmes effets sur l'activité que la CXM, mais il n'inhibe pas la synthèse des protéines et n'entraîne pas d'amnésie (SEGAL et al., 1971). Deux analogues structuraux de l'ANI affectent l'activité locomotrice de la même façon que la molécule mère, mais leur pouvoir inhibiteur est faible et ils n'ont pas d'effets amnésiants. En troisième lieu, l'amphétamine (1 mg/kg) qui supprime l'amnésie induite par la CXM, n'atténue pas les effets dépresseurs de l'inhibiteur sur l'activité locomotrice (SEGAL et al., 1971). Enfin, un IMAO, la pargyline (75 mg/kg, i.p.) mime les effets moteurs de la CXM mais n'entraîne pas d'amnésie (GUTWEIN et al., 1974).

Dans nos expériences, nous avons effectué une mesure directe de l'activité locomotrice des animaux 30 minutes après une injection de CXM (voir Fig. 15,p.46A). L'exploration du labyrinthe pendant 30 minutes est normale, à la fois quantitativement (nombre de changements d'allée) et qualitativement (allées explorées). Par ailleurs, on ne note aucune modification de la performance des animaux lors du réapprentissage, quand la CXM est injectée 30 minutes, 2 heures 50 (les animaux sont alors malades) ou 24 heures avant l'acquisition du conditionnement d'évitement actif. Ce résultat se retrouve quand l'injection précède l'épreuve de rétention de 30 ou 60 minutes.

Lors de l'acquisition du conditionnement d'évitement passif en un seul essai, la latence d'entrée dans le compartiment obscur ne diffère pas entre animaux témoins et expérimentaux ; ce cas est le plus simple dans la mesure où il a été montré, chez la souris, que l'importance de l'amnésie est inversement proportionnelle à la valeur de ce paramètre (FLOOD et al., 1972, 1973). L'introduction d'un critère de maîtrise confirme l'absence d'effets de la CXM sur la performance en acquisition. Vingt-quatre heures après l'injection de la drogue, on enregistre chez les groupes non punis, la même latence d'entrée et la même durée de séjour dans le compartiment

obscur que chez les groupes témoins comparables. A partir de ces résultats, nous pouvons affirmer qu'une explication des données expérimentales en termes d'altération de l'activité locomotrice générale n'est pas soutenable.

Dans le protocole de suppression conditionnée, nous disposons de trois paramètres pour détecter un effet possible de la CXM sur l'activité locomotrice: la latence d'entrée dans l'arène expérimentale, la latence de premier appui et le nombre total d'appuis. Au cours de la séance de punition, aucune différence n'est observée dans la latence d'entrée et la latence de premier appui entre animaux témoins et expérimentaux. De plus, lors de la séance-test, les trois paramètres déjà cités, ne diffèrent jamais entre les deux groupes non punis. Les effets amnésiants du traitement pharmacologique ne sont donc pas explicables en termes d' effets proactifs de la drogue sur l'activité locomotrice générale des animaux. Nous avons utilisé le protocole de suppression conditionnée pour mettre en évidence un phénomène de dissociation d'état. Certains groupes d'animaux ont reçu à nouveau une injection de CXM avant l'épreuve de rétention. Dans ces conditions, un effet proactif de l'injection pré-test semble exclu car la latence d'entrée et la latence de premier appui dépendent de l'expérience initiale (voir tableau XXVI, p.103B).

C. Les déficits de performances sont-ils dus à un phénomène d'aversion conditionnée ?

Un ensemble de résultats permet de réfuter une explication uniquement en termes d'effets aversifs des ISP. Le premier argument peut s'exposer comme suit: la CXM et l'ANI entraînent à la fois une amnésie et une aversion conditionnée au goût ; le chlorure de lithium, plus aversif que la CXM, ne perturbe pas la rétention d'un apprentissage discriminatif (manège de DEUTSCH). Les effets aversifs de ces ISP ne semblent donc pas suffisants pour expliquer leurs effets comportementaux. En outre, puisqu'il s'agit d'un apprentissage discriminatif, l'aversion devrait autant affecter les réponses correctes que les réponses incorrectes (SQUIRE et al., 1975).

Un second argument peut être avancé. Une injection intracérébrale de CXM chez le rat entraîne une altération de la rétention d'une tâche impliquant une inversion de préférence manuelle, mais la même injection associée à une nourriture odorante ne provoque pas d'aversion conditionnée ultérieure (PILCHER et BOOTH, 1975). Un troisième argument concerne le conditionnement d'évitement passif où les effets aversifs des ISP s'ajouteront aux conséquences aversives de la stimulation électrique, ce qui

améliorera la rétention. Or, une amnésie est observée avec ce type de conditionnement, après administration de CXM (GELLER et al., 1969, 1970) ou d'ANI (FLOOD et al., 1972). Un autre élément de réfutation trouve son origine dans le fait que la CXM injecté à des rats par voie intracérébrale entraîne une amnésie pour une aversion conditionnée au goût (TUCKER et GIBBS, 1976, 1979 ; TUCKER et OEI, 1982). La CXM est administrée plusieurs heures avant l'association saccharine-chlorure de lithium. Les rats expérimentaux ont une préférence plus marquée pour la saccharine que les rats témoins. Des effets aversifs de la CXM devraient conduire à des résultats opposés. Ces données n'ont pas été retrouvés chez le poussin (BOLAS et al., 1979). De plus, le fait que la CXM soit administrée plusieurs heures avant l'essai unique d'apprentissage (TUCKER et GIBBS, 1976) pourrait entraîner une atténuation de la maladie causée par le chlorure de lithium. Autrement dit, la maladie due à la CXM pourrait masquer les conséquences aversives du chlorure de lithium. La CXM agirait non pas sur la rétention de l'aversion conditionnée à la saccharine mais sur la "force" de l'association entre la consommation de saccharine et l'empoisonnement subséquent. Actuellement, on ne peut pas conclure à un effet mnésique de la CXM sur la rétention à long terme d'une aversion gustative. Néanmoins, les arguments énoncés plus haut indiquent que si les ISP ont effectivement des effets aversifs, ils ont aussi de réels effets amnésiants.

Au cours de ce travail, nous avons mis en évidence des effets aversifs de la CXM. Dans une épreuve d'évitement actif, on peut confondre les effets aversifs et les effets amnésiants du traitement puisqu'ils tendront à augmenter les réactions d'immobilisation, avec comme conséquences, une perturbation de la performance. Seules, des expériences de contrôle permettront de distinguer les deux types d'effets. Un argument convaincant en faveur d'effets amnésiants de la CXM est la qualité de la performance des animaux qui effectuent l'apprentissage environ 3 heures après l'injection de drogue. A ce moment-là, ils sont malades et pourtant, ils maîtrisent correctement l'apprentissage. De plus l'examen de la rétention 24 heures plus tard ne révèle aucun déficit. Un résultat comparable est obtenu lorsque l'injection est délivrée en post-essai ; la séquence SC-SI est ici respectée.

Comme nous l'avons déjà indiqué, les deux types d'effets du traitement pharmacologique peuvent être facilement dissociés si l'on adopte comme épreuve d'apprentissage, un conditionnement d'évitement passif. Dans ces conditions, il est clair que la CXM a des effets amnésiants puisque les animaux expérimentaux pénètrent plus rapidement et séjournent plus longtemps que les sujets témoins dans le compartiment où ils ont été préalablement punis.

Certains résultats ayant trait à la "résignation apprise" sont tout à fait inattendus. Une simple exploration du labyrinthe associée à la maladie entraîne, un jour plus tard, un déficit de performance aussi important que celui observé chez les animaux qui ont reçu 10 CI dans le labyrinthe. Les effets aversifs de la CXM sont considérables ; ils peuvent rendre compte des performances des groupes expérimentaux testés 24 heures après la séance de prétraitement.

Pourquoi n'a-t-on pas trouvé les mêmes résultats lors de l'étude de la mémorisation du conditionnement d'évitement actif? Rappelons que l'association CXM-labyrinthe n'a pas d'effet sur l'acquisition du conditionnement qui a lieu 24 heures plus tard. L'association labyrinthe-maladie doit être très forte chez les animaux qui subissent le conditionnement environ 3 heures après l'injection de CXM. Malgré ces circonstances propices à la manifestation d'effets aversifs de la CXM, on ne note aucun déficit de performance en rétention. Les situations expérimentales diffèrent sur certains points qui peuvent expliquer les différences de performance. Le labyrinthe où sont délivrés les CI a des murs plus hauts (30 cm) que celui (17 cm) qui a été utilisé pour le conditionnement d'évitement actif. Il est peu probable que le "stress" de confinement soit plus important dans le premier labyrinthe. Pendant l'acquisition et la rétention du conditionnement d'évitement actif, les animaux sont à chaque essai placés au départ par l'expérimentateur. Par contre après la séance de prétraitement, les animaux ne sont pas manipulés au début de chaque essai. Nous avons montré que la manipulation "désinhibe" les animaux en réduisant le niveau de peur conditionnée.

Dans le but de conforter l'hypothèse selon laquelle la manipulation en début d'essai facilite la performance, une expérience complémentaire a été réalisée. Cinq rats ont reçu de la CXM, 30 minutes avant d'être placés individuellement dans le labyrinthe ayant les murs les plus hauts. La mesure de l'exploration dure 30 minutes ; elle s'effectue selon les modalités déjà décrites[1]. Les données numériques de la Fig. 43 indiquent que la hauteur des murs n'est pas un facteur pertinent. Un jour après l'exploration, les 5 rats sont soumis à un conditionnement d'évitement actif dans le labyrinthe familier. A chaque essai, l'animal est placé au départ par l'expérimentateur. Les résultats sont nets. Alors qu'avec la procédure sans manipulation en début d'essai, les animaux ne réalisent en moyenne, que 8 réponses d'évitement en 30 essais (Tableau XX), lorsqu'ils sont manipulés, le

[1]L'activité locomotrice a été mesurée dans le labyrinthe ayant des murs bas (voir Figure 15, p.46A).

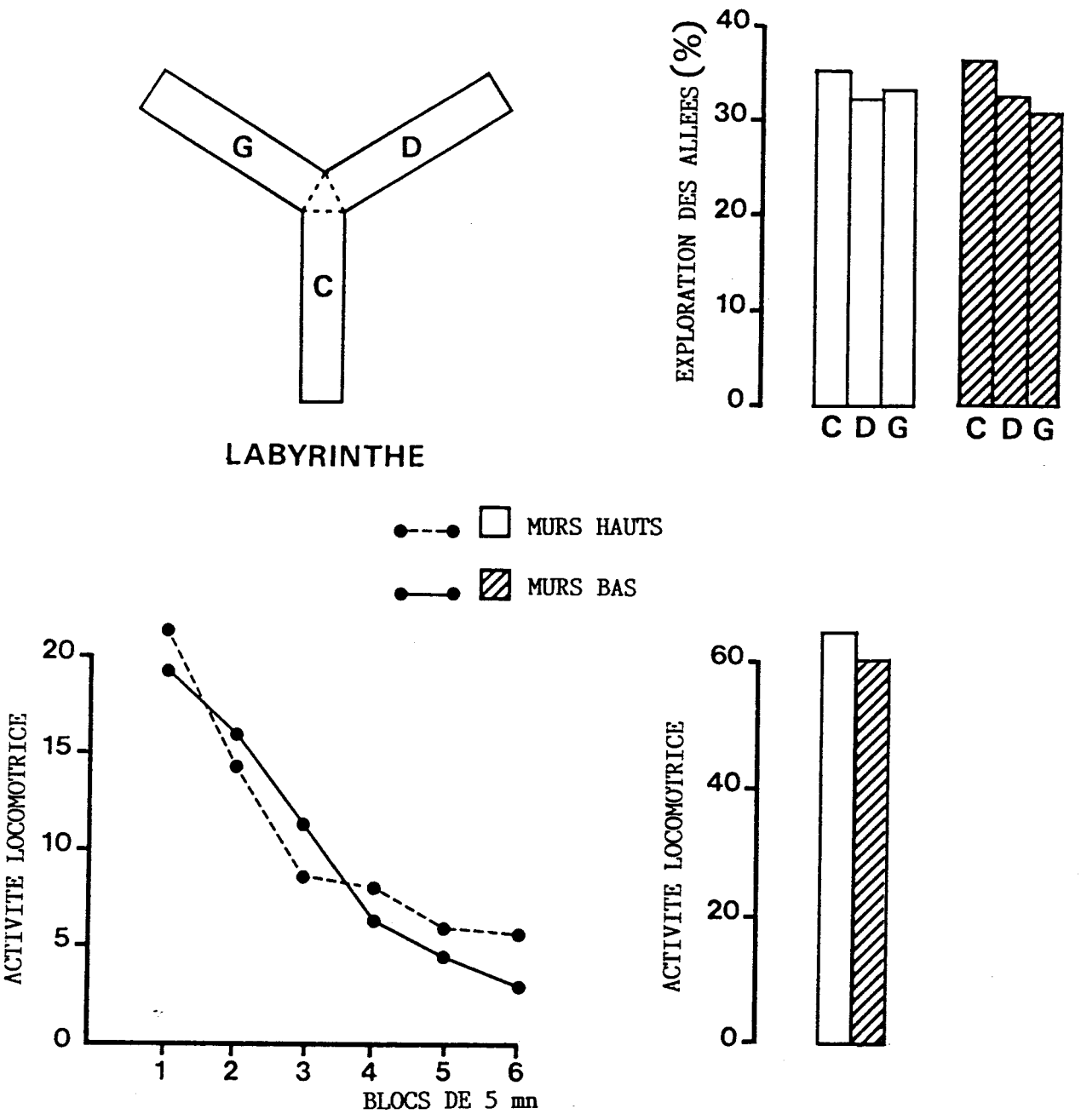


Figure 43. Activité locomotrice dans deux labyrinthes différant par la hauteur des murs.

Chaque animal a reçu de la cycloheximide 30 minutes avant le début de l'exploration qui dure une demi-heure. On compte 1 chaque fois que le rat change d'allée.

En haut : exploration (en %) des allées centrale (C), droite (D) et gauche (G) des labyrinthes.
En bas : activité locomotrice moyenne par blocs de 5 minutes et à l'issue des 30 minutes d'exploration.
La hauteur des murs ne modifie pas l'activité exploratoire.

nombre moyen d'évitements est de 19.8 (± 1.2), le critère de 8/8 étant généralement atteint dès le 16ème essai. La manipulation pré-essai a donc bien un effet facilitateur sur la performance.

Deux conditions seraient favorables à l'apparition d'une aversion conditionnée due à la CXM après une libre exploration du labyrinthe: (1) il ne se forme qu'un seul souvenir ; (2) la procédure sans manipulation maximalise le caractère aversif de la situation d'apprentissage ; un seul essai suffira à réactiver la trace mnésique de l'aversion acquise. Lorsque l'animal effectue un conditionnement, il associe la situation de labyrinthe, d'une part à la maladie, d'autre part à un comportement spécifique (échappement,évitement). Il pourrait y avoir une interférence entre ces deux souvenirs (SPEAR 1980 ; DEWEER, 1985) qui aurait comme conséquence d'affaiblir la rétention de l'aversion conditionnée. Un argument en faveur de la labilité du souvenir des effets aversifs liés à la CXM, est qu'il a disparu trois semaines après la séance de prétraitement (groupe EO-d), et une réinjection de CXM ne le fait pas réapparaître.

D. Conclusion

En conclusion de ce second point de la discussion générale, nous pouvons avancer que les déficits de performance observés sont imputables aux effets amnésiants du traitement pharmacologique. Toutefois, rappelons une exception notable. Dans le cadre de l'étude de la "résignation apprise", la qualité des performances réalisées un jour après la séance de prétraitement est explicable en invoquant uniquement des effets aversifs de la CXM. Si les effets délétères des ISP sont transitoires, ils n'en sont pas moins importants d'où la nécessité de recourir à des expériences de contrôle adaptées à chaque contexte expérimental. Les procédures de contrôle fournissent des données qui montrent que ni la maladie, ni une altération de l'activité locomotrice ou des effets aversifs de la CXM ne sont suffisants pour rendre compte de l'ensemble de nos résultats. Les effets amnésiants de la CXM sont donc réels.

III. LES PERTURBATIONS MNESIQUES INDUITES : CONDITIONS D'APPARITION ET CARACTERISTIQUES

La diversité des amnésies observées en clinique (e.g. SIGNORET,1984), ou expérimentalement induites chez l'animal, (e.g. SPEAR, 1980), résulte à la fois de la complexité des mécanismes psychophysiologiques qui sous-tendent la fonction mnésique, et de la variété des traitements amnésiants utilisés.

Après avoir établi la réalité des effets amnésiants de la CXM, nous aborderons en premier lieu l'analyse des conditions d'apparition d'un déficit mnésique ; certains facteurs pertinents sont liés au traitement pharmacologique, d'autres concernent la situation d'apprentissage. En second lieu, ce sont les caractéristiques des perturbations mnésiques qui nous retiendront et plus précisément le décours temporel et la permanence des altérations de la mémoire consécutifs à une inhibition de la synthèse protéique cérébrale.

A. Conditions d'apparition

1. Facteurs liés au traitement

Les résultats obtenus dans ce travail indiquent qu'une brève période d'inhibition de la synthèse protéique contemporaine de l'acquisition, est suffisante pour perturber significativement la rétention à long terme d'un conditionnement opérant ou classique. Une injection de l'ISP en post-essai est en général moins efficace qu'en pré-essai. La rétention n'est plus affectée quand l'effet inhibiteur est différé d'une heure par rapport à la fin du conditionnement (BARONDES et COHEN, 1968b ; GELLER et al., 1969). De nombreuses données sont en faveur de l'hypothèse d'après laquelle la synthèse de nouvelles protéines cérébrales pendant et juste après un apprentissage, représente une condition primordiale pour l'établissement de la mémoire à long terme (DAVIS et SQUIRE, 1984). Afin de préciser la durée de cette "période critique", FLOOD et al., (1975a, 1975b) ainsi que SQUIRE et DAVIS (1975) ont bloqué la synthèse protéique pendant plus de 10 heures, au moyen de multiples injections d'ANI.

Dans les expériences de FLOOD et al., (1975a, 1975b), les souris reçoivent une première injection sous-cutanée d'ANI (0,5 mg/souris) avant l'acquisition. Bien que l'inhibition métabolique se maintienne au-dessus de 80% pendant environ 2 heures, une injection unique en pré-essai n'a pas d'effets amnésiants. Par contre, plusieurs injections délivrées à 2 h d'intervalle, entraînent une véritable amnésie. Le niveau de l'inhibition est maintenu au-dessus de 80% pendant 10 heures ou plus, après l'apprentissage, sans conséquences néfastes apparentes sur l'état général des animaux. Les auteurs observent que la qualité de la rétention décroît avec l'allongement de la durée de l'inhibition. Ce résultat a été obtenu à partir d'un conditionnement passif (FLOOD et al., 1973),d'une épreuve d'évitement actif (FLOOD et al., 1975a) et d'une situation d'extinction (FLOOD et al., 1977b). Quand l'intervalle entre deux injections successives d'ANI dépasse 2

heures, il apparaît à la fois une restauration partielle de la synthèse protéique et une diminution du pourcentage de souris amnésiques (FLOOD et al., 1975b). A partir de toutes ces données, FLOOD et al., (1975a,1975b) concluent que la "période critique" post-essai au cours de laquelle se produit la synthèse de nouvelles protéines associées au stockage de la trace mnésique a une durée d'au moins 10 heures.

Si la conclusion de FLOOD et al., (1975a,1975b) est correcte, il devrait être possible de mettre en évidence un déficit de rétention, même lorsque l'inhibition métabolique débute dans les heures qui suivent l'acquisition. Nous avons déjà mentionné deux études qui infirment cette prévision (BARONDES et COHEN, 1968b ; GELLER et al., 1969). SQUIRE et DAVIS (1975) rapportent également, chez la souris, que la rétention d'un apprentissage de discrimination (manège de Deutsch) est correcte malgré une très forte inhibition (supérieure à 90%) de la synthèse protéique qui dure 10 heures et débute une heure et demie après l'atteinte du critère de maîtrise. Afin de concilier leurs résultats avec ceux de FLOOD et al., (1975a,1975b), DAVIS et SQUIRE (1984) supposent que : (1) la synthèse protéique résiduelle contemporaine de l'acquisition déterminera le niveau de rétention ou, si l'on préfère, la sévérité de l'amnésie ; (2) une inhibition durable et une restauration partielle de la synthèse protéique post-essai modulera l'importance de l'amnésie seulement lorsqu'une dose non amnésiante d'ANI est délivrée avant l'apprentissage (FLOOD et al., 1975a,1975b). En d'autres termes, le fait que l'activité de synthèse soit expérimentalement ralentie, aurait comme conséquence une augmentation de la durée de la "période critique" au cours de laquelle une néosynthèse de protéines est nécessaire au stockage à long terme de la trace mnésique.

Parmi les travaux qui visent à préciser la relation pouvant exister entre le degré d'inhibition de la synthèse protéique et l'importance de l'amnésie, l'étude la plus complète est celle de QUINTON et KRAMARCY (1977). La tâche est un conditionnement d'évitement passif à essai unique. Six concentrations différentes de CXM (3.5 à 150mg/kg) et 5 délais injection-apprentissage (180 à 30 mn pré-essai) sont testés chez des souris. Une concentration de CXM égale à 7 mg/kg entraîne un déficit mnésique uniquement quand l'injection est délivrée 30 minutes avant l'essai d'acquisition. Par contre, à la concentration la plus élevée (150 mg/kg), une amnésie s'observe encore lorsque le traitement précède l'essai de 90 minutes.D'une façon générale, il y a une corrélation positive entre l'importance de l'amnésie expérimentale et le niveau d'inhibition de la synthèse protéique. Des comparaisons ont été effectuées entre les données biochimiques (appréciation du degré d'inhibition) et les

données comportementales. Elles indiquent que l'inhibition de la synthèse protéique doit atteindre au moins 88% pendant l'acquisition pour qu'une perturbation mnésique se développe.

Dans un travail assez récent, RAINBOW et al., (1980) rapportent un résultat inattendu. Une dose amnésiante de CXM (30 mg/kg) délivrée 30 minutes avant un apprentissage d'évitement passif, n'est plus amnésiante si les souris reçoivent au préalable une injection de CXM (120 mg/kg) 2 heures avant l'essai unique. L'intervalle de rétention est de 24 heures. La première injection a un effet antagoniste sur la seconde, alors que dans ces conditions, la synthèse protéique est inhibée à 95% lors de l'acquisition. Le même effet atténuateur est retrouvé chez le rat par KASPROW et al., (1983). DAVIS et al., (1984) ont souligné le caractère exceptionnel de ce résultat : il ne s'observe, chez la souris, qu'avec la CXM, dans une situation de conditionnement d'évitement passif et pour le seul délai de rétention de 7 jours[1]. L'effet protecteur de la première injection de CXM dépend d'un effet inexpliqué de cette drogue, dans ce type de tâche. On ne l'observe pas avec l'ANI ou lorsque l'épreuve est un conditionnement d'évitement actif (DAVIS et al., 1984). Les données de RAINBOW et al., (1980) et de KASPROW et al ., (1983) ne remettent donc pas fondamentalement en cause les conclusions de QUINTON et KRAMARCY (1977).

Les résultats de notre travail - notamment la mise en évidence d'une relation dose/réponse - de même que les données de la littérature, indiquent que le facteur crucial dont dépend l'importance de l'amnésie induite, est le niveau d'inhibition de la synthèse protéique cérébrale présent pendant l'apprentissage et (ou) dans les minutes qui le suivent[2].

2. Facteurs liés à l'apprentissage

Le principal facteur lié à l'apprentissage qui conditionne l'apparition d'un déficit mnésique est le niveau d'acquisition initial de la tâche. L'influence de ce facteur a été étudié à partir d'un conditionnement d'évitement actif et, surtout, d'une épreuve d'évitement passif à essai unique.

La rétention du conditionnement d'évitement actif est perturbée 2 heures après le dernier essai d'acquisition uniquement chez le groupe le moins entraîné (critère 4/4). A situations expérimentales

---

[1]Les deux intervalles testés sont de 1 et 7 jours. On notera qu'au délai d'un jour, DAVIS et al. (1984) ne retrouvent pas le résultat de RAINBOW et al. (1980).

[2]La puromycine est le seul ISP qui a encore des effets amnésiants lorsqu'il est injecté 24 heures ou plus après l'apprentissage (FLEXNER et al., 1967 ; ROBERTS et FLEXNER, 1969).

relativement comparables, le délai d'apparition d'un déficit mnésique dépend de l'espèce considérée : il est de 3 heures chez la souris et d'environ 90 minutes chez le poussin (BARRACO et STETTNER,1976).

La manipulation des paramètres relatifs à l'intensité de la punition et (ou) au délai de punition, permet de moduler le niveau d'acquisition d'une réponse d'évitement passif. Plus la punition est faible ou différée, plus marqué est le déficit mnésique. Ces données sont en accord avec celles de la littérature (GELLER et al., 1970 ; BARONDES,1970a ; FLOOD et al., 1972). Nous avons également noté que l'influence du niveau d'acquisition s'accentue avec l'allongement de l'intervalle de rétention. Lorsque la tâche est bien maîtrisée (punition immédiate ; stimulus de 3 mA), la mémorisation de l'apprentissage devient réfractaire au traitement pharmacologique.

En résumé, plus le niveau d'acquisition est faible (ou la tâche facile), plus le déficit mnésique est précoce et important. Par ailleurs, la rétention d'un apprentissage bien fixé devient insensible aux effets des ISP. L'explication de l'ensemble des données expérimentales nous amènera à proposer un modèle moléculaire dans la dernière partie de la discussion. Afin de rendre compte plus particulièrement de l'influence du niveau d'acquisition sur le développement d'une amnésie, nous ferons les suggestions suivantes : (1) la quantité de protéines synthétisées dans les réseaux de neurones activés pendant l'apprentissage, dépendra directement du niveau initial de l'acquisition et de la durée de la mémoire à court terme ; (2) si l'activation métabolique ne dépasse pas un seuil , la trace mnésique ne pourra pas se maintenir à long terme ; (3) le rôle "ultime" des protéines néosynthétisées pendant l'acquisition et la phase de mémoire à court terme, sera de fournir aux neurones le matériau nécessaire aux changements structuraux qui sous-tendent vraisemblablement la conservation à long terme de l'engramme.

B. Caractéristiques des perturbations mnésiques

En général, le déficit mnésique porte spécifiquement sur l'établissement de la mémoire à long terme. Quelques rares travaux font état d'une altération de l'acquisition lorsque la tâche est complexe ou après l'injection d'une dose élevée (160 mg/kg de CXM) d'ISP (ANDRY et LUTTGES, 1973 ; MISHIMA et HASHIMOTO, 1977). Mis à part ces exceptions, il a été montré à partir d'épreuves variées, et avec les quatre ISP (Puromycine,AXM,CXM,ANI), que les animaux effectuent un apprentissage correct malgré une forte inhibition de la synthèse protéique cérébrale (BARRACO et STETTNER, 1976). Ce

résultat très fiable s'applique même au plus toxique des ISP : l'actinomycine-D (APPEL, 1965 ; COHEN et BARONDES, 1966 ; GOLDSMITH, 1967 ; DANIELS, 1971a).

Les deux points développés seront le décours temporel du déficit mnésique d'une part, et sa permanence d'autre part. En ce qui concerne le premier point, nous analyserons des résultats qui semblent remettre en cause l'hypothèse d'après laquelle la mémoire à court terme n'est pas affectée par les ISP. Après avoir examiné les répercussions du traitement sur la mémoire à long terme, les résultats obtenus à partir du conditionnement d'évitement actif permettront de discuter des relations existant entre mémoire à court terme et mémoire à long terme. Le second point a trait au problème général d'une éventuelle réversibilité des déficits mésiques après injection d'un ISP.

1. Décours temporel de l'amnésie

Nous examinerons successivement l'impact du traitement pharmacologique sur la mémoire à court terme, et sur la mémoire à long terme. Une synthèse permettra ensuite de préciser le degré de dépendance ou d'indépendance des deux phases mnésiques postulées.

a. Répercussion du traitement sur la mémoire à court terme

L'étude de la mémorisation du conditionnement d'évitement actif a montré que la rétention peut être correcte 2 heures après l'acquisition et perturbée 24 heures plus tard (critère sévère). Dans l'épreuve d'évitement passif, les animaux expérimentaux retiennent les conséquences aversives du premier essai au moins pendant 5 minutes. Il est donc clair que le traitement pharmacologique n'a pas d'effet sur la rétention à court terme d'un apprentissage. Cette caractéristique des amnésies induites par les ISP a servi d'argument en faveur de l'hypothèse d'après laquelle la mémoire à court terme est une entité biologique dont l'expression ne dépend pas de la synthèse de nouvelles protéines cérébrales (BARONDES, 1975 ; SQUIRE, 1975. FLOOD et JARVIK, 1976). Les résultats de plusieurs travaux semblent remettre en cause cette hypothèse.

En premier lieu, il a été montré à partir d'un apprentissage discriminatif, que la CXM (ou l'ANI) pouvait entraîner un déficit dans les minutes qui suivent le début d'une épreuve comprenant de nombreux essais massés (SQUIRE et BARONDES, 1972, 1973, 1974 ; SQUIRE et al., 1973). Toutefois, comme le font remarquer DAVIS et al., (1976), l'effet enregistré est relativement modeste par rapport

aux déficits observés à long terme. De plus, la perturbation n'affecte que les derniers essais de l'apprentissage.

En second lieu, plusieurs auteurs mettent en évidence un " déficit mnésique" quelques minutes (QUARTERMAIN et McEWEN, 1970 ; RANDT et al., 1971 ; GUTWEIN et al., 1974) ou 2 heures (QUINTON, 1971, 1974a) après la séance d'acquisition. Le fait qu'il s'agit dans tous les cas d'une épreuve d'évitement passif en un seul essai, soulève plusieurs problèmes d'interprétation. Tout d'abord, la trace mnésique de ce conditionnement est particulièrement instable à court terme (TUCKER et al., 1976): la fonction de rétention a une évolution bi-phasique (IRWIN et al., 1968 ; CHERKIN, 1971 ; ROBUSTELLI et al., 1973) et elle se présente parfois sous l'aspect d'une courbe en U (PINEL et COOPER, 1966a ; ZAMMIT-MONTEBELLO et al., 1969 ; ZERBOLIO, 1971). Ensuite, nous avons déjà mentionné que les agents utilisés altèrent de façon complexe, l'activité locomotrice des animaux (SQUIRE et al., 1970). Enfin, la situation se complique encore lorsque l'expérience porte sur deux souches de souris qui n'ont pas le même niveau d'activité locomotrice "spontanée" ni la même réactivité aux chocs électriques (RANDT et al., 1971).

Le travail de DAVIS et al., (1976) a nettement montré, chez la souris, que cette tâche d'évitement passif n'était pas adéquate pour mettre en évidence un déficit de la mémoire à court terme, après injection d'un ISP. En effet, si une injection sous-cutanée de CXM perturbe la rétention à court terme de ce conditionnement (intervalles de rétention testés: 10 mn, 45 mn, 1 h 30 et 3 h), le même ISP administré par la voie intracérébrale n'a pas d'effets perturbateurs sur la performance aux délais de rétention indiqués. L'ANI, en administration sous-cutanée ou intracérébrale, a un effet facilitateur. Puisque le sens des résultats dépend de la nature de la drogue employée et de la voie d'administration choisie, ce n'est pas l'inhibition métabolique qui représente le facteur causal mais plus vraisemblablement un effet proactif du traitement sur l'activité locomotrice des sujets. De fait, on s'aperçoit que seule l'injection sous-cutanée de CXM entraîne une augmentation significative de l'activité locomotrice. Ceci suffit à expliquer l'apparente altération observée à court terme. Par contre, une véritable perturbation mnésique apparaît à long terme (test de rétention à 1 et 5 jours); elle dépend bien de l'effet inhibiteur des substances chimiques utilisées.

En dernier lieu, QUINTON (1978) a émis l'hypothèse selon laquelle les ISP pourraient augmenter la durée de la mémoire à court terme. L'auteur part du fait qu'une dose non amnésiante de CXM (30 mg/kg) injectée à des souris, deux fois après un apprentissage d'évitement passif, entraîne une amnésie. QUINTON suppose que la

première injection a augmenté la durée de la mémoire à court terme et a retardé la formation de la mémoire à long terme. La deuxième injection a un effet additif ; la mémoire à court terme est à nouveau prolongée et la mémoire à long terme différée. DAVIS et al., (1981) ont proposé l'hypothèse suivante afin de rendre compte des résultats de QUINTON : (1) la durée de la mémoire à court terme reste fixe ; (2) la première injection ralentit le développement de la mémoire à long terme sans la différer. Cette hypothèse peut être testée directement en mesurant le temps pendant lequel la mémoire à court terme persiste après l'apprentissage. Dans ce but, des souris reçoivent de l'ANI avant l'essai. Il en résulte une amnésie de l'apprentissage d'évitement passif qui ne se manifeste que 3 heures après l'acquisition. A partir de 3 heures la mémoire à long terme est donc perturbée. Quand la durée de l'inhibition est prolongée par des injections supplémentaires d'ANI en post-essai, une amnésie est toujours présente 3 heures après l'apprentissage. Les auteurs en concluent que l'inhibition de la synthèse des protéines n'augmente pas la durée de la mémoire à court terme , ce qui infirme l'hypothèse de QUINTON (1978).

Finalement,toutes les données expérimentales corroborent l'hypothèse selon laquelle la mémoire à court terme est indépendante de la synthèse de nouvelles protéines. Comme la synthèse d'une protéine nécessite plusieurs minutes (SCHIMKE, 1974), on peut penser que ce temps représente la durée minimale de cette première étape de la mémorisation.

b. Répercussion du traitement sur la mémoire à long terme

On admet que pour tester la mémoire à long terme d'un apprentissage, l'intervalle de rétention doit être au moins égal à un jour. Ce délai a été utilisé dans la plupart des études consacrées aux effets des ISP sur la mémoire (BARRACO et STETTNER, 1976).

**Intervalle de rétention d'un jour*

Vingt-quatre heures après l'apprentissage d'évitement actif, une perturbation mnésique est présente quel que soit le niveau d'acquisition initial. Le déficit mnésique observé un jour après l'apprentissage d'évitement passif est plus nuancé que dans la situation précédente. En effet, il se manifeste uniquement lorsque la punition est différée de 60 secondes, c'est-à-dire pour un faible niveau d'acquisition. La dégradation de la performance touche les deux indicateurs de mémorisation. Non seulement le premier changement de compartiment s'effectue plus tôt chez les animaux

expérimentaux, mais de plus, les séjours successifs dans le compartiment obscur ne semblent pas réactiver le souvenir du lieu de la punition.

Une amnésie est retrouvée chez les animaux testés un jour après l'épreuve de suppression conditionnée. Elle se traduit par une latence de premier appui brève et un nombre élevé d'appuis. La perturbation mnésique n'est pas totale puisque la latence du premier appui est plus importante ($p<0.02$) chez le groupe expérimental puni que chez le groupe homologue non puni.

Dans la situation de conditionnement classique, les effets aversifs de la CXM sont présents 24 heures après la séance de prétraitement. Même en leur absence, on peut supposer que la mise en évidence d'une amnésie aurait été difficile lorsque les animaux reçoivent le prétraitement le plus aversif car il entraîne une forte perturbation émotionnelle et l'on sait que cette composante résiste aux traitements amnésiants (HINE et PAOLINO, 1970 ; SCHOEL et AGRANOFF, 1972)

En bref, à l'exception du conditionnement classique où on ne peut conclure à cause des effets aversifs de la CXM, la mémorisation de trois formes de conditionnement opérant est significativement perturbée un jour après l'apprentissage.

**Intervalles de rétention supérieurs à un jour*

La rétention de l'évitement passif reste nettement perturbée 2 semaines après l'acquisition. L'influence du délai de punition s'est même accentuée avec le temps : une altération de la performance apparaît chez le groupe expérimental ayant reçu la punition 10 secondes après l'entrée dans le compartiment obscur.

Nous proposerons une explication simple des performances réalisées par les trois groupes expérimentaux (Figure 20) La punition immédiate correspond à un haut niveau d'acquisition avec comme conséquence une résistance au traitement amnésiant. Par rapport au groupe témoin puni sans délai, il n'apparaît aucune différence significative de la performance ($p>0.05$). Quand la punition est différée de 10 secondes, le déficit mnésique affecte uniquement la latence d'entrée. Ceci pourrait signifier que le souvenir du conditionnement est réactivé chaque fois que l'animal se trouve dans le compartiment obscur. Après une latence d'entrée brève (oubli du lieu de punition), l'animal aura tendance à éviter le compartiment obscur. L'amnésie du conditionnement le moins bien acquis (punition différée de 60 s) est la plus forte ; elle touche les deux indicateurs de rétention. Les différences de performance avec le groupe témoin correspondant sont très importantes ($p<0.002$). Toutefois, elles sont dues - au moins en partie - au fait que le

groupe témoin apparié réalise des performances non conformes aux prévisions. En effet, plus la punition est retardée, moins bonne devrait être la performance en rétention. Or, le groupe témoin puni au bout de 60 secondes réalise une performance semblable à celle du groupe puni sans délai. Alors que la théorie prévoit une courbe de rétention monotone, on obtient une courbe en U (Figure 20).

Afin d'expliquer cette courbe en U, nous ferons intervenir un facteur attentionnel. La première proposition s'appuie sur des données expérimentales : la punition immédiate favorise la rétention de la réponse instrumentale d'évitement (BARCIK, 1972). En différant le stimulus punitif de 10 secondes, l'association réponse-punition devient moins forte et de plus, la durée d'exposition dans l'appareillage ne permettrait pas la saisie d'un grand nombre d'indices contextuels. Par contre, avec un délai de punition plus long (60 s), le sujet aurait le temps de remarquer un nombre suffisant d'indices qui permettrait une bonne rétention de la localisation spatiale de la punition (GOLD et al., 1971)[1]. Autrement dit, l'animal associerait la punition au changement de compartiment (punition immédiate), ou au fait d'être dans le compartiment obscur (punition tardive). La condition intermédiaire entraînera une certaine "hésitation" avec comme conséquence une perturbation de la performance-test, l'animal ayant mal retenu la cause de la punition. Quant à l'importance de la réponse émotionnelle conditionnée, elle ne variera pas puisqu'elle dépend non du délai de punition, mais de l'intensité de la stimulation punitive (BARCIK, 1972). Le niveau d'acquisition du conditionnement d'évitement passif a aussi été modulé en faisant varier l'intensité du stimulus punitif. Une perturbation mnésique est présente, sauf après l'application de la punition la plus forte (3 mA).

Le protocole de suppression conditionnée avait pour but d'éprouver la permanence de l'amnésie. Le résultat est positif : un net déficit mnésique s'observe un jour, une semaine et deux semaines après la séance de punition. Aux deux plus longs délais, il n'est plus "contaminé" par les effets aversifs du traitement pharmacologique. L'amnésie est donc durable, au moins pendant deux semaines. On note même une baisse de performance significative entre une et deux semaines. Mais ce fléchissement ne traduit certainement pas une véritable accentuation de l'amnésie avec le temps ; il est plutôt lié à un facteur motivationnel puisqu'une évolution semblable se retrouve chez les groupes non punis.

Trois semaines après l'acquisition d'un conditionnement classique, les effets aversifs de la CXM se sont dissipés et un

[1] GOLD écrit (p.712) : "Another possibility is that longer exposure to the training apparatus allows more cues to be incorporated..."

déficit mnésique apparaît. La performance des rats expérimentaux est significativement meilleure que celle des animaux témoins comparables, comme s'ils étaient moins "résignés" (SELIGMAN, 1971). La CXM a provoqué une forte amnésie chez les animaux n'ayant reçu que trois chocs inéluctables ; leur performance n'est pas différente de celle des animaux non stimulés avant la séance de conditionnement. Par contre, l'amnésie du prétraitement le plus aversif n'est que partielle ; il persiste une altération des réponses d'échappement

En résumé, à l'exception d' une récupération mnésique incomplète présente six jours après l'acquisition du conditionnement d'évitement actif, une perturbation durable de la mémoire à long terme a été observée à des intervalles de rétention compris entre un jour et trois semaines.

c. Relations entre la mémoire à court terme et la mémoire à long terme

L'étude de la mémorisation du conditionnement d'évitement actif avait pour objet d'examiner la susceptibilité des étapes postulées de la mémoire à une inhibition de la synthèse des protéines. En tenant compte des travaux antérieurs nous avions choisi les délais de rétention de 2 heures et 24 heures afin d'éprouver respectivement la mémorisation à court et à long terme du conditionnement. Les données de la littérature (GIBBS et MARK, 1973) font état de deux types de résultats: une perturbation mnésique qui n'apparaît que 6 heures après l'apprentissage et persiste à 24 heures (critère faible) ou une rétention correcte, quel que soit l'intervalle de rétention testé (critère fort). Nos résultats ne s'intègrent pas tout à fait dans ces cas de figure. Leur interprétation nous conduit, comme l'ont suggéré d'autres auteurs (AGRANOFF, 1965 ; AGRANOFF et al., 1965 ; BARONDES, 1969, 1970a, 1970b ; COHEN, 1970 ; FLOOD et JARVIK, 1976 ; DAVIS et SQUIRE 1984), à admettre l'existence de deux phases mnésiques, inégalement sensibles à une inhibition de la synthèse des protéines: (a) une phase brève de mémoire à court terme, indépendante de la synthèse des protéines cérébrales, où le traitement et la conservaion temporaire des informations acquises pourraient dépendre essentiellement de phénomènes électrophysiologiques, c'est-à-dire d'échanges ioniques transmembranaires (WATTS et MARK, 1971); (b) dépendant de la première étape, une phase de mémoire à long terme assurant le stockage de la trace mnésique et nécessitant l'intervention de nouvelles protéines.

La mise en évidence d'effets perturbateurs un jour après l'apprentissage constitue un argument expérimental favorable à cette

hypothèse. Le schéma explicatif adopté rend bien compte des résultats obtenus avec le critère d'apprentissage exigeant, pour les intervalles de rétention de 2 heures et 24 heures. Si nous respectons le schéma théorique déjà explicité, nous devons admettre que la durée de la mémorisation à court terme de la tâche augmente avec le niveau d'exigence du critère de maîtrise. En effectuant l'épreuve de rétention 2 heures après l'apprentissage, nous n'interrogeons pas la même phase mnésique: avec un critère de 8/8 nous éprouvons la mémoire à court terme, insensible à l'effet inhibiteur de la CXM, tandis que pour un critère de 4/4, il s'agit déjà d'un processus de mémorisation à long terme dépendant du taux de protéines disponibles. Après publication de notre travail (SCHMALTZ et DELERM, 1974), OLIVER et al., (1979) ont apporté, chez la souris, une validation expérimentale de cette hypothèse: cinq essais supplémentaires après l'atteinte du critère (5/5) sont suffisants pour supprimer l'amnésie induite par la CXM. Ce léger "surapprentissage" allongerait la durée du processus de mémorisation à court terme, empêchant de ce fait l'apparition d'un déficit mnésique.

2. Permanence de l'amnésie

Certains déficits mnésiques induits par les ISP sont importants et durables. Nous avons même observé une augmentation de la dégradation de la performance avec le temps. Dans ce travail, nous avons aussi mis en évidence une récupération spontanée de la mémoire. Par "spontanée", on veut dire que ce phénomène est dû au facteur temps, en l'absence de traitement expérimental intercalé entre l'épreuve d'acquisition et l'épreuve de rétention. Tout autre est la situation où l'on cherche à "provoquer" une récupération mnésique en employant divers traitements réactivateurs (e.g.QUARTERMAIN et al., 1970).

a. Réapparition spontanée de la mémoire

Nous avons effectué un certain nombre d'expériences de contrôle pour écarter une explication du déficit observé 24 heures après l'acquisition du conditionnement actif uniquement en termes d'effets non spécifiques du traitement. Ce résultat à 24 heures est important dans la mesure où s'il ne relève que d'un effet proactif de la CXM sur la performance, alors la soi-disante "récupération mnésique" ultérieure est un artefact. Bien que la spécificité soit difficile à démontrer, les expériences de contrôle plaident en sa faveur. Nous ne reviendrons pas sur les différents arguments avancés. Le plus fort nous semble être le fait que les animaux nettement malades lors

Auteurs	Traitement	Espèce	Tâche	Résultats
FLEXNER et al., 1966	AXM	Souris	E.A.	R avant 5 h[§] A entre 5 h et 36 h RS au-delà de 36 h
QUARTERMAIN et McEWEN, 1970	CXM	Souris	E.P.	R à 1 mn, 5 mn, 6 h A à 24 h RS à 48 h (choc de 1.6 mA)
SEROTA, 1971	AXM	Rat	E.D.	A à 24 h RS à 7 jours
SQUIRE et BARONDES, 1972	CXM	Souris	E.D.	A à 1 et 2 jours RS à partir de 3 jours
VAN ABEELEN et al., 1973	CXM	Souris	E.A.	A à 24 h RS à 14 jours
QUARTERMAIN et BOTWINICK, 1975a	CXM	Souris	R.P.	A à 24 h, 36 h RS à 48 h
OLIVER et al., 1979	CXM	Souris	E.A.	R à 1, 2, 3, 4 h A à 6 h, 1, 2, 3 jours RS à partir de 4 jours

Tableau XXX. Réversibilité spontanée du déficit mnésique induit par l'administration d'un inhibiteur de la synthèse protéique.

AXM : Acétoxycycloheximide
CXM : Cycloheximide

E.A. = Evitement actif
E.D. = Evitement discriminatif
E.P. = Evitement passif
R.P. = Renforcement positif

§ = Valeur de l'intervalle de rétention
A = Amnésie
R = Rétention correcte
RS = Réapparition spontanée de la mémoire

de l'apprentissage (groupe E'1, tableau VI) réalisent pourtant un apprentissage correct et bien qu'ils aient associé la maladie avec la stimulation aversive délivrée dans le labyrinthe, leur performance en rétention n'est pas affectée 24 heures plus tard. FLOOD et JARVIK (1976) rapportent des données qui montrent chez la souris, que la CXM est plus toxique en pré-essai qu'en post-essai. Si on accepte de généraliser ces résultats au rat, alors notre groupe contrôle devrait être perturbé. Il est important de noter que c'est le seul groupe contrôle qui, comme le groupe expérimental injecté 30 minutes avant l'apprentissage, a pu associer la CXM avec le conditionnement aversif avant de subir l'épreuve de rétention. A partir des résultats des expériences de contrôle, nous pouvons conclure que le déficit de performance observé 24 heures après l'apprentissage du conditionnement actif représente un réel déficit mnésique temporaire. De ce fait, ce qu'on observe ultérieurement est bien une récupération spontanée de la mémoire. Les exemples de récupération spontanée de la mémoire après injecton d'un ISP sont rares dans la littérature (Tableau XXX). On remarquera que dans tous les cas où il y a eu une récupération mnésique spontanée, un déficit était présent au délai de 24 heures.

SEROTA et al., (1972) prétendent avoir mis en évidence une amnésie transitoire chez des rats ayant reçu de l'AXM. Une amnésie présente un jour après l'apprentissage (6.6% d'économie contre 87% chez les témoins) aurait disparu 6 jours plus tard (20.3% d'économie). S'il existe bien une différence significative ($p<0.001$) entre les groupes expérimentaux testés à un et six jours (6.6 contre 20.3%), la comparaison de la performance à six jours, entre un groupe témoin et le groupe expérimental (87 contre 20.3 %) indique que le déficit mnésique reste très important. Il n'existe pas de groupe témoin au délai de rétention le plus long. Quant au groupe expérimental testé avec un délai de six jours, il ne comprend que trois animaux.

Afin d'expliquer la réapparition spontanée de la mémoire, il ne nous semble pas indispensable d'avoir recours à une troisième phase- une mémoire "à très long terme"- relativement autonome qui se développerait très lentement et assurerait une bonne mémorisation du conditionnement dans les jours qui suivent l'acquisition (SQUIRE et BARONDES, 1972).

Nous supposons qu'au cours de l'apprentissage et de la mémorisation à court terme consécutive, il est essentiel que le niveau de synthèse des protéines cérébrales dépasse un seuil critique pour assurer ultérieurement le développement normal de la mémoire à long terme. Dans le cas d'un apprentissage bien fixé, le seuil sera dépassé et la trace mnésique persistera (COHEN et BARONDES, 1968b). Si ce niveau n'est pas atteint, il apparaîtra un

déficit mnésique d'importance variable ; en effet, les processus sous-tendant la mémoire à long terme de l'apprentissage subiront un simple ralentissement ou bien même un blocage, ce qui se traduira respectivement par la possibilité d'une récupération mnésique (QUARTERMAIN et BOTWINICK, 1975a) ou par une amnésie durable (SWANSON et al., 1969 ; FLOOD et al., 1972 ; QUINTON, 1974b). Chez le rat, il a été montré, à partir d'une épreuve d'évitement passif, que l'importance d'une amnésie induite et la probabilité d'apparition d'une récupération mnésique après administration d'un électrochoc dépendent des paramètres du traitement (MILLER, 1968 ;PAGANO et al., 1969); dans certaines conditions, la fixation de la trace semble seulement ralentie et non pas interrompue (MAH et al., 1972).

Chez la souris, une amnésie n'apparaît que si le taux d'inhibition de la synthèse protéique atteint 88% au moment de l'acquisition (QUINTON et KRAMARCY, 1977). Rappelons que dans nos expériences, après administration de CXM, environ 24% des protéines du cerveau peuvent encore se renouveler lors des phases d'acquisition et de mémorisation à court terme : ce taux relativement important de macromolécules néoformées favorise certainement la restauration de la mémoire.

b. Atténuation des amnésies induites

Bien que ce travail ne soit pas axé sur la réactivation de la trace mnésique par un traitement expérimental approprié, il s'agit d'un problème important que nous avons abordé par le biais de la recherche d'un phénomène de dissociation d'état. Nous rapporterons d'abord des résultats expérimentaux qui montrent que les déficits mnésiques induits par les ISP peuvent être atténués par divers traitements. Puis, une analyse détaillée des résultats relatifs à la mise en évidence d'un phénomène de dissociation d'état constituera un préalable à une interprétation cohérente de ce type particulier de réactivation mnésique

****Traitements atténuateurs***

Les traitements qui atténuent les amnésies induites par un ISP sont à la fois nombreux et variés (DUNN, 1980). Parmi les traitements comportementaux efficaces, le plus simple consiste à augmenter le niveau d'acquisition de la tâche (BARRACO et STETTNER, 1976). La présentation aux animaux amnésiques d'un élément associé à la situation d'apprentissage, tel qu'un choc électrique, peut suffire à réactiver la trace mnésique (QUARTERMAIN et al., 1970).

De nombreux traitements pharmacologiques sont susceptibles d'atténuer les déficits mnésiques ou d'assurer une protection efficace contre l'amnésie (voir revue de MARTINEZ et al., 1981). Les substances pharmacologiques utilisées comprennent notamment des excitants comme le pentylènetétrazol (HALL et al., 1976), la picrotoxine (FLOOD et al., 1977a), la caféine (FLEXNER et FLEXNER, 1975), la nicotine (FLOOD et al., 1978a ; STAMM et SCHLESINGER, 1980), la strychnine (HALL et al., 1976 ; FLOOD et al., 1977a ; LECCESE et QUINTON, 1983); des I.M.A.O. (BOTWINICK et QUARTERMAIN, 1974 ; QUARTERMAIN et BOTWINICK, 1975b ; GIBBS et NG, 1979); des agonistes adrénergiques tels que des α- et des β-stimulants (GIBBS, 1976b ; JEFFREY et GIBBS, 1976 ; QUARTERMAIN et al., 1977), le métaraminol (SEROTA et al., 1972 ; GIBBS et NG, 1979) et l'amphétamine (BARONDES et COHEN, 1968b ; SEROTA et al., 1972 ; QUARTERMAIN et BOTWINICK, 1975a ; GIBBS, 1976a ; HALL et al., 1976 ; QUINTON et BLOOM, 1977 ; FLOOD et al., 1977a ; OLIVER et al., 1979 ; QUARTERMAIN et ALTMAN, 1982 ; LECCESE et QUINTON, 1983 ; ALTMAN et QUARTERMAIN, 1983). Certaines hormones et leurs analogues structuraux sont également efficaces. Il s'agit essentiellement des corticostéroïdes ou de peptides dérivés (NAKAJIMA, 1975 ; FLOOD et al., 1976, 1978b), d'un glucocorticoïde de synthèse,la dexaméthasone (FLOOD et al., 1978b) et de peptides neurohypophysaires, en particulier des dérivés de la vasopressine (FLEXNER et al., 1977,1978 ; JUDGE et QUARTERMAIN, 1982).

Qu'il s'agisse de la puromycine (FLEXNER et FLEXNER, 1968), de l'AXM (SEROTA et al., 1972), de la CXM (BARONDES et COHEN, 1968b) ou de l'ANI (FLOOD et al., 1976), l'amnésie induite peut être significativement atténuée par un traitement pharmacologique (MARTINEZ et al., 1981). La plupart des auteurs ont utilisé la souris.

Les travaux de SEROTA et al., (1972), DAY et al., (1977) et KAMEYAMA et al., (1986) ont été effectués chez le rat. SEROTA et al., (1972) ont montré que l'injection de métaraminol lors de l'apprentissage ou d'amphétamine avant l'épreuve de rétention, supprime l'amnésie consécutive à une injection d'AXM. Après administration de CXM, l'amnésie ne se manifeste pas si une injection de L-Tryptophane ou de corticostérone est délivrée aussitôt après l'essai d'apprentissage (DAY et al., 1977). Dans une étude récente, KAMEYAMA et al., (1986) mettent en évidence un effet anti-amnésiant de la naloxone dans un conditionnement d'évitement actif. L'antagoniste des opiacés et la CXM sont injectés immédiatement après l'acquisition.

En général, l'effet anti-amnésiant est maximal lorsque le traitement atténuateur est délivré pendant les phases actives de la mémoire (LEWIS, 1979), c'est-à-dire lors de l'élaboration ou de la

réactivation de la trace. Parfois, un gradient d'amnésie est observé ; plus le délai post-essai est important, moins la drogue est efficace pour restaurer la mémoire (BARONDES et COHEN, 1968b ; SEROTA et al., 1972 ; FLOOD et al., 1977a).

Les effets atténuateurs de nombreux traitements peuvent s'expliquer au niveau comportemental en invoquant une modification expérimentale de la vigilance. On sait depuis les travaux de BLOCH et son équipe, qu'une élévation du niveau de vigilance par une stimulation électrique post-essai de la formation réticulaire activatrice, a un effet accélérateur sur les processus de mémorisation (BLOCH et al., 1966 ; BLOCH et DEWEER, 1968 ; BLOCH et al., 1970 ; MAHO, 1971). Une activation cérébrale survenant dès la fin d'un apprentissage a des effets facilitateurs sur la phase de consolidation mnésique (BLOCH, 1973,1976). Une élévation du niveau de vigilance par des drogues excitantes semble être une condition suffisante pour réduire les amnésies induites par les ISP. Inversement, les hypnotiques accentuent le déficit mnésique dû à l'injection d'ANI (FLOOD et al., 1977a).

Bien que les mécanismes neurochimiques responsables des effets atténuateurs observés restent mal connus, il semble bien que les traitements pharmacologiques qui s'opposent aux effets amnésiants des ISP, ne diminuent pas significativement l'inhibition de la synthèse protéique (FLOOD et al., 1977a ; BLOOM et al., 1977). De même, les drogues qui accentuent le déficit mnésique (les hypnotiques) ne majorent pas l'effet principal des ISP (FLOOD et al., 1977a).

Les amnésies induites par les ISP peuvent donc être atténuées, voire supprimées par l'action de divers traitements comportementaux et pharmacologiques. Cela démontre que malgré une forte inhibition de la synthèse des protéines cérébrales pendant la saisie et le traitement précoce des informations, un début de fixation de la trace a pu se réaliser. Toutefois, l'instabilité de cette trace serait incompatible avec la restitution correcte des informations saisies.

**Le phénomène de dissociation d'état*

Lorsque l'ISP est injecté avant l'apprentissage et que le délai de rétention est au moins de 24 heures, le déficit mnésique peut être dû à la présence d'un phénomène de dissociation d'état. L'examen du tableau XXXI qui résume les données relatives à la recherche d'une "dissociation", appelle deux commentaires : (1) aucun auteur n'a trouvé un phénomène de dissociation d'état après injection d'un ISP ; (2) seuls NAGELBERG et NAGY (1977) ont utilisé un plan factoriel 2 x 2, considéré par OVERTON (1974) comme le

Auteurs	Traitement	Espèce	Tâche	Situation A	Situation R	Performance lors de R
BARONDES et COHEN, 1967a	AXM	Souris	E.A.	ND	.	T
				D	D	-
				D	.	-
AGRANOFF, 1971	PURO	Poisson rouge	E.A.	ND	.	T
				D	.	-
				.	D	T
				D	D	-
				D	ND	-
DANIELS, 1971b	AXM	Rat	E.D.	D	D	-
				ND	ND	T
				D	.	-
ANDRY et LUTTGES, 1972	CXM	Souris	E.P.	ND	.	T
				D	.	-
				.	D	T
QUINTON, 1974b	CXM	Souris	E.P.	ND	.	T
				D	ND	-
				D	D	-
SQUIRE et DAVIS, 1975	ANI	Souris	E.D.	ND	.	T
				D	D	-
				D	.	-
TUCKER et GIBBS, 1976	CXM	Rat	E.P.	ND	.	T
				.	D	T
				D	.	-
NAGELBERG et NAGY, 1977	CXM	Souris	E.A.	ND	ND	T
				ND	D	T
				D	D	-
				D	ND	-

Tableau XXXI. Recherche d'un phénomène de dissociation d'état (state-dependent learning) après administration d'un inhibiteur de la synthèse protéique.
On notera un déficit (-) constant, dans la condition DD.

ANI = Anisomycine
AXM = Acétoxycycloheximide
CXM = Cycloheximide
PURO = Puromycine

E.A. = Evitement actif
E.D. = Evitement discriminatif
E.P. = Evitement passif

ND = Non drogue
D = Drogue
. = Pas de piqûre

A = Séance d'acquisition
R = Séance de rétention
T = Performance témoin
- = Déficit par rapport à T

1. Dissociation symétrique (DS)

Groupes	A	R
ND-ND	T	T
ND-D	T	-
D-ND	T	-
D-D	T	T

2. Déficit de la mémorisation (DM)

Groupes	A	R
ND-ND	T	T
ND-D	T	T
D-ND	T(-)	-
D-D	T(-)	-

3. Facilitation de la performance (FP)

Groupes	A	R
ND-ND	T	T
ND-D	T	+
D-ND	+	T
D-D	+	+

4. Dissociation asymétrique (DA)

Groupes	A	R
ND-ND	T	T
ND-D	T	+
D-ND	T	-
D-D	T	T

5. DS + DM

Groupes	A	R
ND-ND	T	T
ND-D	T	-
D-ND	T(-)	-2
D-D	T(-)	-

6. DS + DM+ FP

Groupes	A	R
ND-ND	T	T
ND-D	T	T
D-ND	+(T)	-2
ND-D	+(T)	T

Tableau XXXII. Exemples de résultats obtenus à partir d'un plan factoriel 2x2, utilisé pour étudier le phénomène de dissociation d'état (d'après OVERTON, 1974).

Dans les exemples 1, 2 et 3, on suppose que la drogue n'a qu'un seul effet. Si elle produit simultanément, une dissociation symétrique (1), un déficit de la mémorisation (2), et une facilitation de la performance (3), le profil résultant de l'addition de ces trois effets (6) correspondra à celui d'une dissociation asymétrique (4).

A = Séance d'acquisition
R = Séance de rétention
T = Performance témoin
\+ = Performance supérieure à T
\- = Performance inférieure à T
-2 = Performance très inférieure à T

ND : Non drogue
D : Drogue

protocole minimum pour être en mesure d'interpréter les résultats expérimentaux. Malgré cette déficience méthodologique, on peut affirmer qu'une réinjection pré-test de l'inhibiteur (condition D-D) ne supprime pas l'amnésie induite.

Nous n'avons pas observé de "dissociation" dans la situation de suppression conditionnée. Par contre, dans le cadre de l'étude de la "résignation apprise", un phénomène de dissociation d'état asymétrique a été mis en évidence ; la qualité de la performance dépend du sens du changement d'état. L'interprétation de ce résultat n'est pas simple ; plusieurs schémas explicatifs doivent être envisagés avant de retenir celui qui rendra le mieux compte de toutes les données obtenues.

Une altération sélective de la restitution se répercuterait sur la performance chaque fois que la drogue est administrée avant l'épreuve de rétention (groupes NaCl-CXM et CXM-CXM). Cette éventualité peut être éliminée. Une perturbation de la mémorisation entraînera une modification du comportement chez les groupes CXM-NaCl et CXM-CXM. Nous avons obtenu un tel résultat pour le seul groupe CXM-NaCl. La CXM pourrait intensifier les réactions d'immobilisation avec comme conséquence un niveau apparent de rétention plus élevé chez les groupes NaCl-CXM et CXM-CXM que chez les deux autres groupes. Il est difficile d'éprouver cette hypothèse car la durée maximale de stimulation à chaque essai est limitée à 100 secondes, ce qui tend à niveler les performances (effet plafond). Une telle supposition peut néanmoins être écartée dans la mesure où la CXM ne perturbe pas l'acquisition d'un conditionnement d'évitement actif. Par ailleurs, chez les groupes n'ayant pas reçu de chocs inéluctables, la performance du groupe CXM-CXM est semblable à celle du groupe NaCl-NaCl.

En définitive, comme l'a bien souligné OVERTON (1974), le phénomène de dissociation d'état asymétrique n'est explicable que si on le considère comme résultant de plusieurs effets du traitement. A titre d'exemple, l'auteur montre que ce phénomène se produit si la drogue induit simultanément une dissociation symétrique, un déficit de la mémorisation et une facilitation de la performance (Tableau XXXII).

Dans nos conditions expérimentales, une explication en termes neurochimiques ne peut pas rendre compte de la rétention correcte du groupe CXM-CXM. Par contre, une dissociation d'état symétrique permet une interprétation de la performance du groupe CXM-CXM, mais ne prévoit pas l'absence de déficit observé dans le groupe NaCl-CXM. Afin d'expliquer l'ensemble des résultats, nous sommes amené à invoquer deux effets du traitement pharmacologique. Le premier résulte de l'inhibition de la synthèse protéique ; il est responsable du déficit de mémorisation présent chez le groupe CXM-

NaCl. Le second effet se situe au niveau comportemental et rend compte de la performance du groupe CXM-CXM. L'état interne des animaux ayant reçu de la CXM associée à la situation aversive de prétraitement, deviendra un attribut mnésique du souvenir (SPEAR, 1980) La reproduction du même état interne, lors de l'épreuve de rétention, facilitera la réactivation de la trace mnésique (PAPPAS et GRAY, 1971).

En résumé, nous avons mis en évidence un phénomène de dissociation d'état asymétrique, dans la situation de conditionnement classique (résignation apprise). A notre connaissance, il s'agit du premier exemple de "dissociation" rapporté après l'injection d'un ISP. Sa présence pourrait être due à la nature particulière de la situation. La peur conditionnée est certainement intense chez le groupe le plus "résigné". Les concomitants végétatifs de cet état constitueraient des stimulus contextuels internes particulièrement tenaces, de sorte qu'un rétablissement de l'état initial suffira à raviver le souvenir de la première expérience aversive (SPEAR, 1980).

C. Conclusion

Les principales données et interprétations constituant le troisième point de la discussion peuvent maintenant être récapitulées. Les conditions les plus favorables à l'apparition d'un déficit mnésique sont une forte inhibition de la synthèse protéique présente pendant l'épreuve d'apprentissage. L'injection post-essai d'un glutarimide ou d'ANI au-delà d'un délai de 30 minutes (GELLER et al., 1969) n'entraîne plus de trouble mnésique. De même, la rétention d'une tâche bien fixée échappe aux effets amnésiants des ISP. Les caractéristiques les plus constantes des perturbations mnésiques induites sont les suivantes : (1) l'acquisition est correcte ; (2) la mémoire à court terme qui assure le maintien de la trace mnésique pendant plusieurs heures ne requiert pas la synthèse de nouvelles protéines ; (3) l'établissement de la mémoire à long terme est altérée par l'inhibition de la synthèse protéique ; un déficit mnésique s'observe un jour après l'apprentissage et persiste à plus long terme.

Le fait qu'habituellement une injection post-essai de CXM (ou d'un autre ISP) n'interfère pas avec la mémoire à long terme suggère que les processus sous-tendant les deux étapes de la mémorisation sont initiés pendant l'apprentissage. Par ailleurs, on sait que des facteurs concomitants de l'acquisition modulent le niveau d'amnésie, ce qui suppose une relation de dépendance du second processus vis-à-vis du premier. Finalement, l'évolution des deux traces mnésiques ne

semble ni strictement "parallèle", ni strictement "en série". En effet, la première hypothèse implique un développement simultané et indépendant des deux processus ; la seconde met l'accent sur la notion de succession : la mémoire à long terme se développe après la mémoire à court terme dont elle est totalement dépendante. Faisant prévaloir la relation de dépendance sur les relations temporelles entre les deux traces, nous admettrons que mémoire à court terme et mémoire à long terme évoluent "en série" plutôt qu'"en parallèle".

Le déficit mnésique provoqué par les ISP est parfois réversible. Le blocage incomplet de la synthèse protéique lors de la phase d'acquisition permettrait la persistance d'une trace résiduelle. La sévérité de l'inhibition métabolique lors de l'apprentissage, sa durée, ainsi que le degré de consolidation de la tâche, modulent le niveau de fixation de la trace mnésique et, par conséquent, son éventuelle réapparition spontanée ou sa réactivation par divers traitements. Une explication purement "moléculaire" n'est pas adéquate pour rendre compte du phénomène de dissociation d'état asymétrique, mis en évidence à partir de la situation de conditionnement classique. La résurgence de la mémoire après une seconde injection de CXM délivrée avant l'épreuve de rétention signifie que la réactivation de l'engramme sera facilitée si les animaux sont dans le même état lors des épreuves d'acquisition et de rétention.

IV. INTERPRETATION DES EFFETS AMNESIANTS DES INHIBITEURS DE LA SYNTHESE PROTEIQUE : HYPOTHESES ALTERNATIVES

L'utilisation des ISP a fourni de nombreux résultats expérimentaux qui confortent l'hypothèse selon laquelle la synthèse de nouvelles protéines est une étape essentielle au développement de la mémoire à long terme. Le fait que ces drogues ont de multiples effets a conduit certains auteurs à supposer que les déficits mnésiques observés ne résulteraient pas directement de l'inhibition métabolique spécifique. Ils seraient plutôt dus à (1) des altérations de l'activité bioélectrique du cerveau, (2) une diminution du taux d'hormones périphériques, (3) une modification du métabolisme des catécholamines, (4) une suppression du sommeil paradoxal dans les heures qui suivent l'apprentissage. Les ISP pourraient également interférer avec les mécanismes qui sous-tendent la restitution plutôt qu'avec ceux qui participent à la fixation de la trace.

Nous allons examiner la validité de ces hypoyhèses alternatives.

A. L'hypothèse d'une altération de l'activité bioélectrique du cerveau

Le premier travail faisant état d'une perturbation des manifestations électriques du cerveau après administration d'un ISP est celui de COHEN et al., (1966) : une injection temporale de puromycine chez la souris, réduit notablement l'amplitude de l'activité électrique de l'hippocampe ; la CXM n'a pas cet effet. Ultérieurement, la même équipe (COHEN et BARONDES, 1967) découvre que la puromycine abaisse le seuil de susceptibilité à des crises convulsives déclenchées par le pentylènetétrazol. La CXM et l'AXM ne sont pas des drogues convulsivantes et de plus, la CXM diminue le pouvoir épileptogène de la puromycine. Elle constitue également une protection efficace contre l'apparition de convulsions provoquées par un électrochoc (LUTTGES et al., 1972 ; MacINNES et LUTTGES, 1972,1973).

UNGERER et al., (1974) observent après une injection d'AXM (7 mg/kg), une nette dépression de l'activité hippocampique spontanée (rythme θ); le décours temporel de cette perturbation est parallèle à celui de l'inhibition métabolique. Dans une étude descriptive, RANDT et al., (1973) constatent que l'EEG enregistré sur le cortex pariétal de la souris, présente des "pointes" aberrantes après l'administration d'une forte dose (167 mg/kg) de CXM. Par contre, l'activité de l'hippocampe est inchangée. Alors que l'inhibition de la synthèse protéique est maximale 30 minutes après l'application du traitement, le délai d'apparition des perturbations neuroélectriques est de 1 heure, l'acmé se situant 2 à 4 heures après l'injection. L'activité électrique du cortex pariétal redevient normale dans les 24 heures.

La CXM modifie, chez la souris, la répartition des fréquences constituant l'EEG ; elle altère aussi la forme des potentiels évoqués visuels (WILCOX et al., 1974). Les anomalies rapportées ne s'observent que pour des concentrations de drogue égales à 120 et 200mg/kg, ce qui correspond respectivement à un pic d'inhibition de 95 et 98 %. Les altérations induites ne sont pas concomitantes de l'effet principal de la CXM puisqu'elles persistent pendant au moins un jour. Elles sont significatives, mais comme le notent les auteurs (p. 89) : "Although many CXM effects were highly significant, major aberrations in the mouse EEG were not produced by CXM." Nous allons montrer qu'il est très improbable que de telles perturbations puissent rendre compte des amnésies induites par les ISP.

En premier lieu, la CXM délivrée environ 2 heures avant un apprentissage de discrimination - c'est-à-dire pendant la phase décroissante de l'inhibition - n'entraîne pas de déficit mnésique

(SQUIRE et BARONDES, 1976). Pourtant, d'après les données de WILCOX et al., (1974), des altérations de l'EEG devraient être présentes pendant et après l'acquisition. Des résultats semblables ont été obtenus avec l'AXM (BARONDES et COHEN, 1967a) et l'ANI (DAVIS et al., 1980). En second lieu, aucune activité électrique anormale n'est détectée dans l'amygdale du rat, au cours des 24 heures qui suivent l'injection intra-amygdalienne d'une dose amnésiante (20 µgrammes) de CXM (BERMAN et al., 1978). Ce résultat est cohérent avec le fait que la CXM ne provoque pas d'altérations neuroélectriques majeures (COHEN et al., 1966 ; GARTSIDE, 1968 ; MacINNES et LUTTGES, 1973). En dernier lieu, un argument se situant à un niveau plus "élémentaire" que les précédents mais allant dans le même sens, est fourni par une étude des effets de l'ANI sur l'activité neuronale chez l'Aplysie (SCHWARTZ et al., 1971). Une inhibition de la synthèse protéique dépassant 95 %, n'affecte ni le potentiel de membrane, ni l'activité spontanée de neurones identifiés, pendant une période supérieure à 30 heures.

Globalement, les arguments expérimentaux que nous venons d'exposer ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'après laquelle les amnésies induites par les ISP seraient la conséquence directe d'altérations de l'activité électrique du cerveau. Un dernier argument en faveur du rejet de cette hypothèse est le fait que la mémoire à court terme n'est pas perturbée par les ISP.

B. L'hypothèse d'un déficit hormonal périphérique

Les ISP ont des effets inhibiteurs sur la synthèse des hormones de la cortico-surrénale (GARREN et al., 1965)[1]. Des souris devenues amnésiques après une injection de CXM, recouvrent la mémoire si on leur administre des corticostéroïdes (NAKAJIMA, 1975). Il a été suggéré que l'amnésie induite par les ISP dépendrait strictement de leur impact sur ces hormones (NAKAJIMA, 1975). Plusieurs données sont incompatibles avec une telle interprétation : (1) l'aminoglutéthimide, comme la CXM, diminue la quantité de corticostérone. Mais ce n'est pas un ISP et il n'a pas d'effets amnésiants (DUNN et LEIBMANN, 1977) ; (2) un supplément de corticostérone délivré lors de l'apprentissage et suffisant pour rétablir un taux plasmatique normal de cette hormone, ne supprime pas l'amnésie due à la CXM (SQUIRE et al., 1976) ; (3) la pactamycine et l'émétine bloquent la synthèse protéique dans le foie

[1]Dans cette étude, chaque rat pèse 200 g en moyenne et reçoit 10 mg de CXM ; la concentration utilisée est donc de 50 mg/kg. La dose létale 100 est plusieurs fois dépassée puisque la CXM devient franchement toxique chez le rat à partir de 5 mg/kg (CH'IH et al., 1976).

et les surrénales, mais pas - ou peu - dans le cerveau. Corrélativement, elles entraînent une chute du taux de corticostéroïdes mais elles ne perturbent pas les processus de mémorisation (DUNN et al., 1977) ; (4) les ISP ont une spécificité d'action au niveau du système nerveux central. EICHENBAUM et al., (1976) ont montré que la CXM provoque une amnésie lorsqu'elle est injectée dans le striatum, l'hippocampe et l'amygdale ; elle n'a pas d'effet mnésique quand la cible atteinte est la formation réticulée mésencéphalique ou le cortex cérébral. KESNER et al., (1981) rapportent que la CXM est efficace lorsqu'elle est injectée dans l'amygdale ; la même injection dans la capsule interne est sans conséquence mnésique.

En conclusion, il est clair que les effets amnésiants des ISP ne relèvent pas d'une inhibition de la synthèse des hormones corticosurrénaliennes.

C. L'hypothèse catécholaminergique

L'hypothèse a été avancée selon laquelle les effets amnésiants des ISP relèvent davantage d'un blocage des systèmes catécholaminergiques centraux que de leur effet principal sur la synthèse des protéines cérébrales. A l'appui de cette hypothèse qui a été très explorée, on peut citer les résultats suivants : (1) des agonistes noradrénergiques délivrés aussitôt après l'apprentissage ou juste avant l'épreuve de rétention, sont parfois capables d'atténuer, voire de supprimer l'amnésie induite par l'ISP (BARONDES et COHEN, 1968b) ; (2) FLEXNER et al., (1973) rapportent qu'une dose amnésiante d'AXM ou de CXM, inhibe l'activité de la tyrosine hydroxylase in vitro : l'inhibition est de 46 % chez le rat après une injection d'AXM et de 20 % chez la souris ayant reçu de la CXM (voie sous-cutanée). Ces deux inhibiteurs élèvent également la teneur cérébrale en tyrosine . L'inhibition de la synthèse protéique dans le cerveau entraîne inévitablement des changements dans la taille et la composition du pool des acides aminés libres (TOTH et LAJTHA, 1981 ; SCHWERI et CARR, 1982) ; (3) les antagonistes noradrénergiques, de même que les ISP, peuvent perturber la fonction mnésique.

Nous indiquerons les principales données qui rendent peu plausibles une interprétation des effets amnésiants des ISP uniquement en termes d'interférence de ces substances avec le métabolisme des catécholamines (CA). Deux revues très complètes sur ce sujet pourront être consultées (DUNN, 1980 ; DAVIS et SQUIRE, 1984).

En accord avec l'hypothèse de la consolidation mnésique, les ISP ne sont efficaces que si l'effet inhibiteur se produit dans les

minutes qui suivent l'apprentissage, le gradient d'efficacité ne dépassant pas 30 minutes (GELLER et al., 1970). Une telle relation temporelle stricte, dont dépend la présence d'une amnésie, existe-t-elle entre les effets des ISP sur les CA et la période d'acquisition ? La réponse est négative, comme nous allons le préciser.

Une profonde inhibition de la synthèse protéique cérébrale lors de l'apprentissage, entraînant ultérieurement un déficit mnésique, peut être obtenue de deux façons : soit après une injection sous-cutanée de l'ISP dans les minutes qui précèdent le début du conditionnement, soit après une injection intracérébrale délivrée plusieurs heures avant l'acquisition. Quel que soit le mode d'injection choisi, l'impact du traitement sur les CA est maximal après un délai de 2 à 4 heures (FLEXNER et GOODMAN, 1975 ; GOODMAN et al., 1975). Autrement dit, on obtient le même déficit mnésique, que l'altération du métabolisme des CA soit présent pendant et juste après l'acquisition ou quelques heures plus tard. Suivant l'hypothèse de la consolidation mnésique, on devrait au moins obtenir une atténuation de l'amnésie après une injection sous-cutanée d'ISP (par rapport à la voie intracérébrale) puisque dans ce cas, l'effet sur les CA débute plusieurs heures après la fin de l'acquisition. Finalement, on pourrait tout simplement supposer qu'une perturbation des CA apparaissant dans les heures qui suivent l'apprentissage est une condition suffisante pour entraîner un déficit mnésique. Cette supposition est incompatible avec le fait que les ISP sont en général inefficaces en post-essai (DAVIS et SQUIRE, 1984). Il est donc possible de dissocier les effets des ISP sur les CA, de leurs effets sur la rétention.

SQUIRE et al., (1974) ont fourni des arguments supplémentaires qui montrent que le pouvoir amnésiant de la CXM et de l'ANI ne peut pas être la conséquence directe de leur impact sur les CA. Les auteurs comparent, chez la souris, l'inhibition de l'activité de la tyrosine hydroxylase par ces deux ISP avec l'effet inhibiteur produit par l'α-méthylparatyrosine (AMPT), un inhibiteur compétitif de la tyrosine hydroxylase. L'AMPT réduit l'activité de cette enzyme autant ou même davantage que la CXM ou l'ANI, mais contrairement à ces ISP, elle n'affecte pas la rétention. SPANIS et SQUIRE (1978) font une comparaison entre les effets de la CXM et ceux résultant de l'administration de tyrosine d'origine exogène, sur le taux cérébral de tyrosine et sur la rétention d'un apprentissage d'évitement passif. Bien que la surcharge expérimentale produise un accroissement du taux de tyrosine centrale plus important que celui résultant de l'injection de CXM (120 mg/kg), seul l'ISP perturbe la mémorisation à long terme de la tâche.

Des stimulants comme l'amphétamine, la strychnine, le pentylènetétrazol peuvent prévenir l'amnésie provoquée par la puromycine (HALL et al., 1976); le déficit mnésique produit par la CXM est supprimée par l'amphétamine chez la souris (BARONDES et COHEN, 1968b ; BLOOM et al., 1977) et le poussin (JEFFREYS et GIBBS, 1976). La rétention est correcte si on associe à l'ANI de l'ACTH 4-10 (FLOOD et al., 1976), de l'amphétamine, de la strychnine ou de la picrotoxine (FLOOD et al., 1977a). Les effets anti-amnésiants de ces agents ne semblent pas dus à une réduction significative de l'inhibition de la synthèse protéique. Des expériences visant à évaluer leurs effets sur la synthèse des CA, ont conduit à des résultats contradictoires. BLOOM et al., (1977) indiquent que l'amphétamine diminue l'inhibition de l'incorporation de 3H-tyrosine dans les CA, après injection de CXM. LUNDGREN et CARR (1978) montrent au contraire que l'inhibition de la synthèse des CA après injection d'ANI est accentuée par l'amphétamine. DUNN (1980) fait remarquer que cette importante divergence n'est pas discutée alors qu'un même auteur a participé aux deux travaux (BLOOM, QUINTON et CARR, 1977 ; LUNDBERG et CARR, 1978). Si l'amphétamine potentialise les effets inhibiteurs de l'ANI sur la synthèse des CA et si l'on admet que ce mécanisme est celui par lequel l'ANI provoque une amnésie, alors l'amphétamine devrait accroître le pouvoir amnésiant de l'ANI, ce qui n'est pas observé. De fait, ce psychostimulant atténue l'amnésie provoquée par l'ANI (FLOOD et al., 1977a). Au niveau comportemental, on sait que les stimulants adrénergiques élèvent le niveau de vigilance ; à chaque type de tâche pourrait correspondre un niveau optimal d'activité cérébrale qui permettrait d'augmenter l'efficacité du traitement de l'information acquise avec comme conséquence une facilitation de la fixation mnésique (BLOCH 1970, 1973).

Le fait que de nombreux agonistes des CA puissent atténuer ou supprimer les amnésies induites par les ISP, ne constitue pas une preuve convaincante en faveur de l'hypothèse selon laquelle les ISP agissent sur la mémoire en inhibant les CA. C'est une erreur logique de supposer que si deux drogues affectent le même comportement, elles doivent agir sur le même système biochimique ; ceci s'applique également aux agents antagonistes des CA qui ont des effets amnésiants (DAVIS et SQUIRE, 1984). D'une façon générale, un nombre important de substances pharmacologiques modulent les amnésies induites par les ISP en affectant divers médiateurs (acétylcholine, GABA, noradrénaline, sérotonine ; DAY et al., 1977). Dans ces conditions, il semble peu réaliste d'attribuer l'effet amnésiant des ISP en invoquant un impact préférentiel de ces inhibiteurs sur un seul neuromédiateur.

Indépendamment de l'efficacité réelle des antagonistes des CA comme agents amnésiants, un ensemble important de données comportementales montrent que ces drogues et les ISP agissent sur les processus mnésiques par des mécanismes différents. QUINTON et BLOOM (1977) rapportent que la CXM doit être administrée au plus tard en post-essai immédiat pour entraîner un déficit mnésique, tandis que le diéthyldithiocarbamate (DDC), un inhibiteur des CA (ICA), est efficace dans les trois heures qui suivent l'apprentissage. L'amphétamine supprime l'amnésie induite par la CXM seulement si elle est injectée après la période d'acquisition, tandis qu'elle fait disparaître l'amnésie induite par le DDC uniquement si elle est injectée avant le test de rétention.

FLOOD et al., (1986) ont publié une étude récente particulièrement démonstrative ; elle comprend une partie biochimique et une partie comportementale. L'ISP utilisé est l'ANI. Dans ce travail minutieux, les auteurs calculent que l'inhibition de la tyrosine hydroxylase par l'ANI ne dépasse pas 10%, ce qui est relativement faible. Contrairement aux ICA, les ISP ne modifient pas significativement la concentration des CA cérébrales. Corrélativement, l'inhibition de la synthèse des CA par les ISP n'excède pas 20%. Quand on administre un cocktail contenant un ISP et un ICA, on observe l'effet pharmacologique prédominant de chaque drogue, indépendamment de l'autre effet. En d'autres termes, l'ISP n'accentue pas l'effet inhibiteur sur les CA et l'ICA n'augmente pas l'inhibition de la synthèse protéique.

Dans la partie comportementale de leur travail, FLOOD et al., (1986) comparent les effets mnésiques de l'ANI avec ceux des ICA. L'ANI et les ICA entraînent une amnésie quand l'apprentissage - évitement passif- est peu fixé. Lorsque la tâche est bien maîtrisée (niveau de choc élevé), une série de trois injections d'ANI (une en pré-essai et deux en post-essai) induit une amnésie ; une série équivalente d'ICA est inefficace. De plus, la substitution de la seconde injection d'ANI par un ICA abolit l'amnésie tandis que la même substitution par la CXM la maintient. Enfin, le DDC entraîne un déficit mnésique transitoire tandis que l'effet amnésiant de l'ANI s'observe encore une semaine après l'acquisition de l'évitement passif. Tous ces résultats indiquent que les mécanismes sous-tendant les effets amnésiants des ISP et des ICA sont certainement différents.

Si les ISP comme les ICA perturbent la mémoire en affectant les voies catécholaminergiques, on peut supposer qu'ils ont aussi les mêmes sites d'action. Dans cette optique, FLOOD et al., (1980) ont montré que des injections intracérébrales localisées d'AMPT (un ICA) sont amnésiantes lorsqu'elles atteignent, chez la souris, le tronc cérébral, l'hippocampe, le néostriatum, mais pas l'amygdale ; le DDC

a un effet perturbateur quand il est injecté dans le tronc cérébral, l'hippocampe, l'amygdale, mais pas dans le néostriatum. L'ANI et la CXM sont efficaces lorsque la cible est l'hippocampe, l'amygdale et le néostriatum mais pas le tronc cérébral. Les ISP et les ICA n'ont donc pas les mêmes sites d'action ; on note en particulier une dissociation pour le tronc cérébral où les ISP n'ont pas d'effets amnésiants, malgré la présence de nombreux neurones catécholaminergiques dans cette région.

Au terme de cette brève revue des données de la littérature visant à éprouver "l'hypothèse catécholaminergique", on peut conclure que l'amnésie induite par les ISP ne dépend pas directement de leurs effets anticatécholaminergiques. Les différences entre ISP et ICA portent sur les mécanismes et sites d'action de ces substances, ainsi que sur les conditions d'obtention et le décours temporel des amnésies produites. Malgré ces différences, il n'est pas exclu que l'interférence des ISP sur les CA puisse moduler la sévérité de l'amnésie (FREEDMAN et al., 1982). Les hypothèses "sérotoninergique"(LABORIT,1971) et "cholinergique" restent à explorer.Cette dernière orientation est intéressante dans la mesure où l'importance des mécanismes cholinergiques dans les processus mnésiques est bien établie (DEUTSCH, 1971 ; JAFFARD, 1978 ; CARDO, 1978 ; KAMMERER et al., 1982 ; DAVIES, 1985 ; BARTUS et al., 1985).

D. L'hypothèse d'une médiation hypnique

Le fait que les ISP suppriment le sommeil paradoxal (SP) pendant plusieurs heures (PEGRAM et al., 1973) et que cette phase de sommeil représente chez l'animal une étape critique dans la fixation mnésique (BLOCH,1973;LECONTE et al,1973;LECONTE,1975;HENNEVIN et LECONTE, 1977) incite à envisager l'hypothèse selon laquelle les effets amnésiants des ISP résulteraient d'une interférence du traitement pharmacologique avec le SP.

Dans une série de travaux, BLOCH et al., ont montré chez le rat, que la quantité de SP augmente après un apprentissage et sa suppression expérimentale dans les 3 heures qui suivent l'acquisition d'un conditionnement d'évitement actif perturbe la fixation de cette tâche (LECONTE et HENNEVIN, 1973). PEARLMAN et GREENBERG (1973) confirmèrent ce dernier résultat à partir d'une épreuve de discrimination. D'autres auteurs font l'hypothèse que la fixation mnésique s'accompagne d'une modification du SP sur de longues périodes de temps (GUTWEIN et al., 1980). Dans une revue récente, SMITH (1985) conclut à l'existence d'une augmentation durable du SP en relation avec les processus de mémorisation. Bien que cet accroissement s'étende sur plusieurs jours, l'auteur précise

Groupes	N	Latence du 1er épisode	Valeurs moyennes sur 24 h		
			Durée totale (h)	Durée d'un épisode (s)	Nombre d'épisodes
NaCl	4	2.7	1.2	85.2	53
CXM (0.5 mg/kg)	4	4.5[1]	0.9	80.1	41.7
CXM (2.5 mg/kg)	5	11.1[2]	0.8[3]	84.5	34.4[4]

Tableau XXXIII. Caractéristiques du sommeil paradoxal sur une période de 24 heures, après une injection sous-cutanée de cycloheximide (CXM).

[1] $p<0.01$, comparé à l'autre groupe CXM
[2] $p<0.001$, comparé au groupe NaCl
[3] $p<0.05$, comparé au groupe NaCl
[4] $p<0.02$, comparé au groupe NaCl

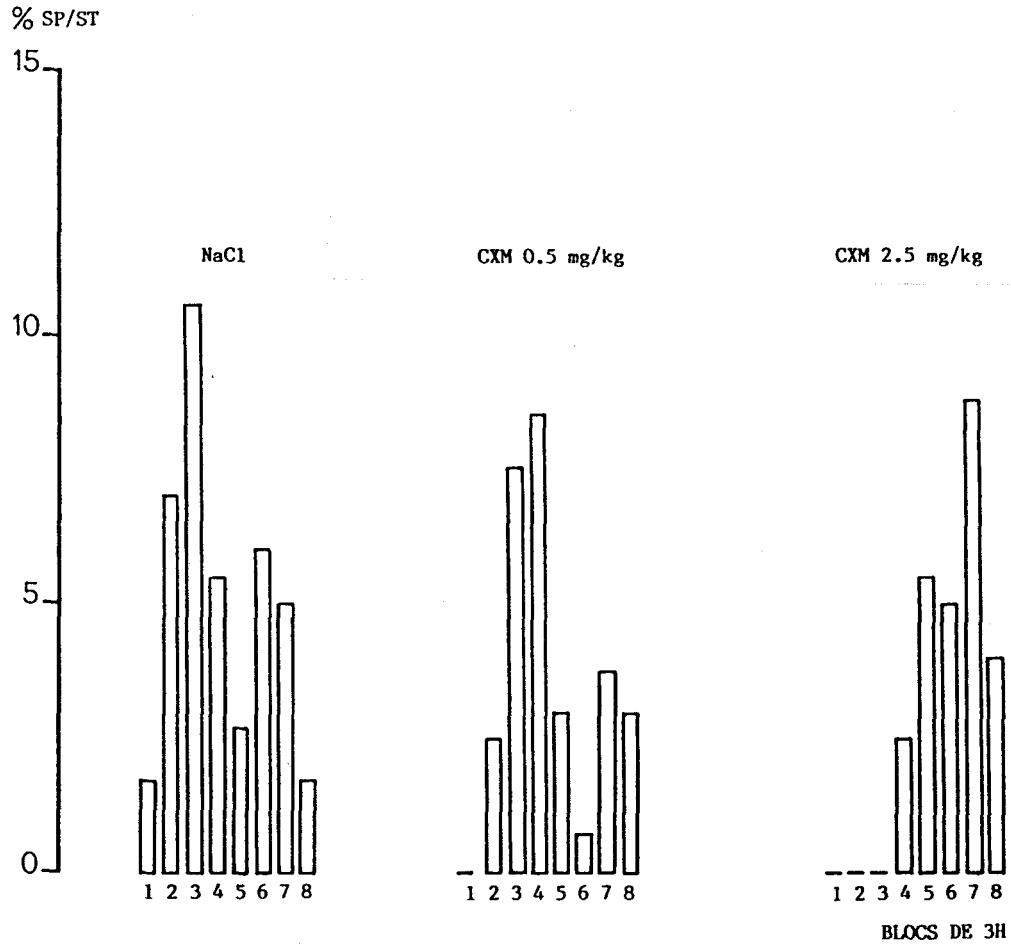


Figure 44. Evolution circadienne du taux de sommeil paradoxal (SP) après une injection sous-cutanée de cycloheximide (CXM : 0.5 ou 2.5 mg/kg).

L'enregistrement de l'EEG est continu sur 24 heures (9h - 9 h).

Il n'apparaît pas de rebond de SP dans les 24 heures qui suivent l'injection de CXM.

ST : sommeil total.

que la première augmentation de SP consécutive à l'acquisition est la plus importante pour la fixation mnésique.

Partant de ce contexte théorique, il est clair que le décours temporel de la suppression de SP après injection d'un ISP et les contraintes temporelles dont dépend l'apparition d'une amnésie, ne coincident pas. La rétention de l'apprentissage d'évitement actif est correcte après une injection post-essai de CXM (2.5 mg/kg). Pourtant, un enregistrement continu de l'EEG sur 24 heures (9h-9h), révèle qu'à cette concentration, la CXM supprime totalement le SP pendant 11 heures ; le nombre d'épisodes de SP baisse significativement, sans modification de la durée moyenne des phases. A la concentration de 0.5 mg/kg, la CXM n'a pas d'effets amnésiants ; elle diffère cependant le premier épisode de SP de 4 heures et demie (Tableau XXXIII). On n'observe pas de rebond de SP dans les 24 heures qui suivent l'injection de la CXM (Figure 44).

Chez la souris, l'ANI (40 et 120 mg/kg) supprime totalement le SP pendant quatre heures. Bien que cet effet ne dépende pas de la quantité injectée, la concentration la plus forte a les effets amnésiants les plus marqués (GUTWEIN et al., 1980). Nous avons noté qu'une injection de CXM délivrée après l'apprentissage d'évitement passif à essai unique entraîne un déficit mnésique. Dans ce cas particulier, une explication en termes d'impact du traitement sur le SP est exclue puisqu'une privation de SP de trois heures ou plus n'a aucune incidence sur la rétention de ce type d'épreuve (DUBOIS-HENNEVIN, 1976). Finalement, l'ensemble des données rapportées indiquent que l'on ne peut pas rendre compte des effets amnésiants des ISP en invoquant une interférence sélective du traitement pharmacologique avec le SP.

E. L'hypothèse d'un déficit de restitution

En faisant référence à la théorie de l'information, on considère que la mémoire acquise comprend trois étapes fondamentales : l'enregistrement, le stockage et la restitution des informations. Nous pouvons nous demander à quel niveau agissent les ISP. Un déficit de l'enregistrement est exclu puisque les animaux expérimentaux effectuent un apprentissage correct et ont une bonne rétention à court terme de la tâche. L'alternative est alors la suivante : un déficit mnésique consécutif à l'administration d'un ISP reflète-t-il un défaut de fixation mnésique (consolidation) ou une perturbation des processus de restitution? Des revues ont été consacrées à ce sujet général et une controverse est apparue entre les partisans de la théorie de la consolidation (BLOCH, 1970 ; Mc GAUGH et HERZ, 1972 ; MAH et ALBERT, 1973 ; GOLD et KING, 1974) et les défenseurs de la théorie de la restitution (LEWIS, 1969 ; MILLER

et SPRINGER, 1973, 1974 ; BARRACO et STETTNER, 1976), chaque partie ne manquant pas d'arguments à faire valoir.

Un déficit de la restitution est habituellement invoqué pour rendre compte des phénomènes de récupération spontanée et de réactivation de la mémoire. La trace de l'apprentissage serait bien fixée, mais elle resterait inaccessible avant l'application d'un traitement réactivateur par suite d'une déficience des processus assurant la restitution des informations stockées. Dans cette perspective, il est de plus postulé -et ceci est très important- qu'un déficit de la consolidation doit entraîner une amnésie permanente .

Les partisans d'une interprétation des perturbations mnésiques en termes de déficience des processus de consolidation font remarquer que les traitements amnésiants n'agissent pas par tout ou rien, de sorte qu'une perturbation de la fixation mnésique n'entraînera pas nécessairement une amnésie définitive (KING et GLASSER, 1970). CHERKIN (1972) et d'autres auteurs (GOLD et KING, 1974 ; SCHNEIDER, 1979) supposent qu'un "effet réactivateur" peut correspondre à un nouvel apprentissage ; le sujet présentant une amnésie partielle reçoit un supplément d'informations qui "renforcera" la trace mnésique et, de ce fait, la rétention de l'apprentissage initial sera améliorée.

Certains auteurs utilisant des ISP et trouvant une récupération de la mémoire expliquent les effets amnésiants de ces drogues par un blocage des processus de restitution (QUARTERMAIN et McEWEN, 1970 ; QUARTERMAIN et al., 1970 ; SEROTA, 1971 ; QUARTERMAIN et al., 1972 ; VAN ABEELEN et al., 1973 ; BARRACO et STETTNER, 1976). Nous défendrons le point de vue selon lequel une explication en termes de déficit de la fixation est plus vraisemblable. Il suffit d'admettre que (1) les ISP ont des effets gradués sur les processus mnésiques et que (2) la fixation mnésique n'est pas instantanée mais qu'au contraire, la trace se stabilise lentement ; elle peut subir des transformations au cours des heures, voire des jours qui suivent la fin de l'apprentissage. Nous envisagerons successivement la validité de ces deux propositions.

Il est bien établi que les ISP ont des effets gradués sur la mémoire. Nous avons vu que l'importance de l'amnésie induite dépend de nombreuses variables telles que le moment de l'injection, la nature de la tâche, l'intensité du choc punitif, la dose de drogue injectée, l'intervalle de rétention. On peut s'attendre à une récupération mnésique lorsque l'amnésie n'est pas totale. DAVIS et al.,(1978) ont montré chez des souris ayant reçu de l'ANI en pré-essai, que des épreuves de rétention répétées (4 tests) améliorent la performance des sujets expérimentaux, à condition qu'il persiste une rétention partielle de l'apprentissage (évitement passif). La

série des 4 tests (un par jour) débute soit un jour, soit 7 ou 21 jours après l'acquisition. Lorsque la quantité d'ANI injectée est élevée et (ou) que le premier test de rétention a lieu 3 semaines après l'apprentissage, l'oubli est apparemment total et il n'apparaît aucune amélioration ultérieure de la mémoire. Par contre, avec une dose plus faible d'ANI et (ou) un délai de rétention d'un jour, il reste une "trace" de l'apprentissage et on observe une amélioration significative de la mémorisation à partir du 2ème test de rétention. La réactivation de la mémoire dépend bien du niveau initial de rétention. L'importance de la réactivation dépend aussi de la façon dont est mesurée la rétention de l'apprentissage. QUARTERMAIN et al., (1970, 1972) mettent en évidence, à partir d'une épreuve d'évitement passif, une réactivation mnésique apparemment totale et durable, après administration d'un choc électrique délivré avant l'épreuve de rétention (durée : 180 secondes). La restauration n'est plus que partielle et éphémère quand la durée de l'épreuve-test est de 600 secondes (DAVIS et al., 1978). Dans le cas où un agent excitant (d-Amphétamine) est délivré avant le test de rétention (QUARTERMAIN et BOTWINICK, 1975a), il est souhaitable de dissocier une réelle restauration de la mémoire d'une simple facilitation de la performance (SQUIRE, 1979). En plus d'une estimation globale de la rétention (pourcentage d'économie), il conviendrait d'effectuer une analyse essai par essai de la performance des animaux "réactivés".

Le second point à examiner a trait à l'évolution temporelle de la trace mnésique. L'argument le plus probant en faveur de l'existence d'une période de "consolidation" de la trace débutant immédiatement après la saisie de l'information (BLOCH,1970) repose sur la mise en évidence de gradients temporels d'efficacité de divers agents amnésiants ou facilitateurs : les effets mnésiques des traitements sont d'autant plus marqués, qu'ils sont délivrés plus tôt après l'apprentissage (voir la compilation de GIBBS et MARK, 1973). Tout se passe comme si la trace, d'abord fragile, se stabilisait lentement au cours du temps et devenait insensible aux traitements expérimentaux. Selon le type d'intervention, la durée du gradient d'efficacité varie de 30 minutes à 2 heures (SOUMIREU-MOURAT, 1976). La période d'instabilité de l'engramme est encore plus importante dans le phénomène de "réminiscence" qui est un gain "spontané" de la performance après un intervalle sans exercice. DESTRADE (1979) a mis en évidence, chez la souris, une amélioration "naturelle" de la rétention, 24 heures après l'apprentissage. L'effet est optimal, lorsque la maîtrise de la tâche n'est que partielle. L'amélioration de la performance s'établit progressivement entre la première et la sixième heure qui suit l'apprentissage. Cette caractéristique étaie l'hypothèse selon

laquelle "la réminiscence résulterait d'un processus actif de consolidation" (DESTRADE,1979).

Dans ce travail, nous avons observé une récupération spontanée de la mémoire 6 jours après l'apprentissage d'évitement actif. Une explication en termes de ralentissement expérimental de la fixation, implique que la trace mnésique puisse évoluer à long terme. Cette hypothèse s'appuie sur des arguments expérimentaux. Plusieurs résultats en faveur d'une évolution de la trace portant sur de longues périodes de temps ont été rapportés dans la littérature ; nous en donnerons un exemple représentatif. SQUIRE et SPANIS (1984) soumettent des souris à une épreuve d'évitement passif. Un à 70 jours plus tard, les sujets expérimentaux reçoivent un électrochoc. L'épreuve de rétention a toujours lieu deux semaines après le traitement. Il apparaît une amnésie rétrograde dont l'importance diminue alors que l'intervalle entre l'essai d'apprentissage et l'électrochoc augmente de 1 à 21 jours. Au-delà de 21 jours, l'électrochoc n'a plus d'effets amnésiants. En quelques semaines, la trace est donc devenue insensible au traitement perturbateur. Les auteurs concluent que le processus de fixation mnésique n'est pas immuable ; c'est au contraire un processus dynamique qui n'a pas une durée fixe. SARA en 1973, écrivait déjà :"This kind of interpretation requires a dynamic long-term memory, a memory which is constantly undergoing a reorganization as a function of experience." La notion essentielle à souligner ici est l'extrême "malléabilité" de la trace mnésique qui semble se modifier sur des périodes de temps pouvant atteindre des années chez l'homme (SQUIRE et COHEN, 1979).

L'ensemble des arguments qui viennent d'être développés rend plausible une interprétation des effets amnésiants des ISP en termes de perturbation de la fixation mnésique. De plus,deux résultats expérimentaux sont inconciliables avec l'hypothèse d'un déficit sélectif des processus de restitution : (1) une sévère inhibition métabolique pendant l'épreuve de rétention, ne perturbe pas la restitution des informations. On peut affirmer que la mise en oeuvre des processus d'évocation mnésique n'est pas altérée ; (2) un gradient d'amnésie a été mis en évidence ; l' amnésie ne se manifeste que si l'effet inhibiteur est contemporain de l'acquisition. Dans ces conditions, il est logique d'admettre que le traitement affecte surtout la fixation mnésique.

F. Conclusion

Au terme de l'examen de plusieurs hypothèses alternatives, susceptibles d'expliquer les effets des ISP sur la mémoire, nous pouvons conclure que les déficits mnésiques observés relèvent

davantage de l'inhibition de la synthèse de protéines liées à l'activité d'apprentissage et nécessaire à la formation de la mémoire à long terme, que d'un impact du traitement sur (1) l'activité bioélectrique du cerveau, (2) le taux d'hormones périphériques, (3) le métabolisme des CA, ou (4) le sommeil paradoxal. Par ailleurs, l'hypothèse d'une perturbation de la fixation mnésique est plus vraisemblable que l'hypothèse d'une altération des processus de restitution.

V. IMPLICATION DES PROTEINES DANS LE STOCKAGE MNESIQUE ET DANS LA PLASTICITE NERVEUSE : FAITS ET HYPOTHESES.

De nombreux arguments expérimentaux plaident en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'établissement de la mémoire à long terme nécessite la synthèse de nouvelles protéines cérébrales. Dans cette avant-dernière partie de la discussion générale, nous préciserons, chez les vertébrés, le degré d'implication des protéines dans le stockage de l'information nouvelle ainsi que la nature des protéines concernées. Chez les invertébrés, nous évaluerons leur éventuelle participation au maintien de phénomènes qui représentent des modèles cellulaires de l'apprentissage.

Comme le postulait déjà HEBB (1949), la plasticité synaptique constitue vraisemblablement le support nerveux de l'apprentissage et de la mémoire. Dans cette optique, et compte tenu de la dépendance de la mémoire à long terme vis-à-vis des protéines, il est légitime de supposer que différentes formes de changements à long terme sont également tributaires de la néosynthèse de protéines. Nous examinerons cette hypothèse en étudiant le rôle possible de ces macromolécules dans l'initiation et le maintien de trois phénomènes qui mettent en jeu la plasticité du système nerveux.

A. Synthèse protéique et stockage mnésique.

1. Implication des protéines dans le stockage de l'information chez les Invertébrés

Depuis les premiers travaux de KANDEL (KANDEL et SPENCER, 1968) chez l'Aplysie, les mécanismes de plusieurs types d'apprentissage ont été étudiés, d'abord au niveau cellulaire, puis au niveau moléculaire (voir la revue récente de BYRNE, 1987). Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses données ont été obtenues chez deux espèces de Mollusques : Aplysia california et Hermissenda crassicornis. Un ensemble important de résultats concernent les corrélats électrophysiologiques de l'apprentissage. Plus récemment a

été abordée la détermination des modifications biochimiques qui sous-tendent le stockage à long terme des informations. Nous retiendrons deux exemples d'études représentatives.

Une série d'études par ALKON et son équipe, chez Hermissenda, montre clairement que les mécanismes qui sont responsables du maintien de la trace pendant plusieurs minutes sont différents de ceux qui en assurent la conservation à long terme. Au cours de l'acquisition d'un conditionnement classique, les auteurs notent une dépolarisation membranaire prolongée et une élévation du taux de Ca2+. Dans les heures qui suivent l'acquisition, des modifications Ca2+/ dépendantes de la phosphorylation de protéines de faible poids moléculaire sont impliquées dans le stockage des informations. Lorsque l'intervalle de rétention atteint un jour ou plus, la dépolarisation prolongée et l'élévation du taux de Ca2+ ont disparu. D'autres événements, dont la nature reste à préciser, prendraient alors le relais (ALKON et NAITO, 1986).

KANDEL et ses collaborateurs ont analysé au niveau cellulaire et moléculaire le phénomène de sensibilisation, chez l'Aplysie (CASTELLUCCI et al., 1986). Il s'agit d'études in vitro où le circuit réflexe pertinent est soit isolé du reste de l'animal, soit reconstitué à partir d'une culture de neurones sensoriels et moteurs. Sur ces deux préparations, les auteurs font agir de l'ANI (20 µM) pendant l'établissement du phénomène de facilitation synaptique. L'inhibition de la synthèse protéique dépasse 95%. Dans ces conditions, le décours temporel de la sensibilisation à court terme -dont la durée varie de quelques minutes à une heure- n'est pas modifiée par le traitement pharmacologique. Par contre, la sensibilisation à long terme est supprimée. Des résultats similaires sont obtenus avec un autre ISP, l'émétine, ainsi qu'avec l'actinomycine-D, un inhibiteur de la synthèse d'ARN.

L'utilisation de plusieurs modèles cellulaires de l'apprentissage, a permis de dégager deux résultats qui vont dans le même sens que les données recueillies chez l'animal intact : (1) le maintien à court terme et à long terme de la trace ne met certainement pas en jeu les mêmes mécanismes physiologiques (ALKON et NAITO, 1986); (2) une brève inhibition de la synthèse protéique est suffisante pour bloquer sélectivement la composante tardive du phénomène de sensibilisation chez l'Aplysie (CASTELLUCCI et al., 1986); l'établissement de cette phase dépend vraisemblablement de protéines ayant un taux de renouvellement rapide (GOELET et al., 1986).

2. Implication des protéines dans le stockage de l'information chez les Vertébrés

La plupart des résultats expérimentaux concernant l'implication des protéines dans la mémoire proviennent d'études effectuées chez la souris. Nous résumerons ci-dessous l' important programme de recherches réalisée par Marie GIBBS chez l'oiseau. En ce qui concerne la nature des protéines mises en jeu, nous nous réfèrerons à une série de recherches entreprises par les équipes de MATTHIES et ROSE.

A partir d'un apprentissage d'évitement passif à essai unique chez le poussin d'un jour (aversion conditionnée au goût), GIBBS et al., ont montré que de nombreuses sondes pharmacologiques facilitent ou perturbent la rétention de cet apprentissage. La présence ou l'absence d'effet dépend notamment du moment d'administration de la drogue par rapport à l'essai. Finalement, une vue synthétique a été proposée (GIBBS et NG, 1977) sous la forme d'un modèle séquentiel de mémoire comprenant trois phases : (1) une phase de mémoire à court terme qui s'établit en 5 minutes et commence à décliner 10 minutes après l'apprentissage. Le développement de cette phase est annihilé par de faibles doses de KCl et de LiCl. Un supplément de Ca^{2+} a par contre un effet facilitateur. Cette phase correspond vraisemblablement à une hyperpolarisation résultant de modifications de la conductance potassique ; (2) une phase de mémoire labile apparaissant 15 minutes après l'acquisition ; elle se maintient pendant 30 minutes puis s'estompe progressivement. Sa formation est supprimée par un inhibiteur de la pompe à Na^+, la ouabaïne. Le mécanisme essentiel sous-tendant cette étape intermédiaire serait une hyperpolarisation liée à l'activité de la pompe Na^+/K^+; (3) une phase de mémoire à long terme qui dépend de l'intégrité de la mémoire labile. Elle est établie 30 minutes après l'apprentissage et reste stable. Des ISP comme la CXM et l'ANI administrés en pré-essai ou en post-essai (jusque 20 minutes après l'essai), bloquent sélectivement l'établissement de cette phase.

On peut considérer les gradients d'amnésie rétrograde comme reflétant la susceptibilité des processus mnésiques à divers traitements amnésiants plutôt que comme des étapes "naturelles" dans l'élaboration et le devenir de la trace mnésique (GOLD et Mc GAUGH, 1978). Mais GIBBS et NG ont bien mis en évidence des "fléchissements" spontanés de la rétention, 15 minutes et 55 minutes après l'apprentissage. Les phases mnésiques postulées ont donc une réalité intrinsèque, indépendamment de leur susceptibilité pharmacologique différentielle (GIBBS et NG, 1979). GIBBS et ses collaborateurs ont beaucoup plus étudié les phases précoces de la

mémorisation que la phase de mémoire à long terme. Néanmoins, les résultats obtenus avec les ISP sont tout-à-fait comparables à ceux observés chez la souris. Seule l'initiation de la mémoire à long terme est sensible à une inhibition de la synthèse protéique (e.g. WATTS et MARK, 1971 ; GIBBS et LECANUET, 1981).

L'utilisation d'ISP permet d'évaluer l'implication des protéines cérébrales dans la mémoire. D'autres approches sont nécessaires si l'on veut préciser la nature des protéines qui participent spécifiquement au stockage de la trace. C'est dans ce contexte général que s'inscrivent les travaux de MATTHIES et de son équipe. MATTHIES a étudié les événements électrophysiologiques, biochimiques ainsi que les changements structuraux qui accompagnent l'apprentissage et la rétention d'une discrimination lumineuse chez le rat (MATTHIES 1979, 1980 ; AJMONE-MARSAN et MATTHIES 1982). Nous résumerons les nombreux résultats obtenus : (1) une heure après la fin de l'apprentissage, il apparaît un accroissement significatif du nombre de boutons synaptiques dans les régions CA3 et CA1 de l'hippocampe ; ce changement structural a disparu au bout de deux jours ; (2) une augmentation significative de l'incorporation de précurseurs marqués dans l'ARN, les protéines et les glycoprotéines s'observent dans l'hippocampe des rats qui ont maîtrisé l'apprentissage ; (3) on note deux pics d'incorporation : le premier se manifeste immédiatement après l'acquisition (protéines cytosoliques) et le second apparaît 6 à 8 heures plus tard (protéines membranaires); (4) seul le second pic est spécifiquement lié au processus de stockage de la trace ; il correspond à un accroissement de la synthèse de glycoprotéines ; (5) l'injection d'ANI supprime les pics d'incorporation et entraîne un déficit de rétention (GRECKSCH et MATTHIES, 1980); (6) un supplément de L-Fucose qui accroît le taux de glycoprotéines dans l'hippocampe améliore corrélativement la rétention (WETZEL et al., 1980); (7) après l'apprentissage, une activation de la fucokinase puis de la fucosyltransférase[1] est décelée dans l'hippocampe (POPOV et MATTHIES, 1983, POPOV et al., 1983); (8) une inhibition spécifique de la fucosylation des glycoprotéines de l'hippocampe survenant pendant ou juste après l'apprentissage, provoque un déficit ultérieur du stockage mnésique (JORK et al., 1986).

L'ensemble de ces résultats souligne l'importance des glycoprotéines membranaires dans les processus mnésiques. A partir de ces données, MATTHIES (1979, 1982) a élaboré un modèle de mémoire qui comprend trois étapes successives : (1) une mémoire à court terme de durée brève (quelques minutes) qui est sous-tendue par des

[1]Les enzymes fucokinase et fucosyltransférase permettent respectivement la fixation d'un phosphate sur le fucose et la fixation de fucose sur une protéine.

mouvements d'ions (Ca2+, K+) au niveau synaptique et des changements de conformation de protéines membranaires ; (2) une mémoire intermédiaire qui assure le maintien de la trace pendant plusieurs heures. Elle se caractérise par la libération de neuromédiateurs, l'intervention de l'AMPc et de protéines kinases ainsi que par la phosphorylation de protéines membranaires ; (3) une mémoire à long terme (permanente) au cours de laquelle se produisent d'intenses phosphorylations de protéines qui vont activer le génome. Il en résultera une synthèse accrue d'ARN, de protéines et en particulier de glycoprotéines. MATTHIES postule une migration des glycoprotéines nouvellement synthétisées vers les zones synaptiques. Finalement, leur incorporation dans la membrane post-synaptique modifiera de façon durable la réactivité des réseaux de synapses mis en jeu lors de l'apprentissage.

L'équipe de ROSE a étudié in vivo l'incorporation de 3H-Fucose dans le cerveau du poussin après l'établissement en un seul essai d'une aversion conditionnée au goût. L'acquisition entraîne une augmentation significative de l'incorporation de 3H-Fucose dans les glycoprotéines du cerveau (SUKUMAR et al., 1980). Le même résultat se retrouve dans des conditions in vitro (Mc CABE et ROSE, 1985). L'augmentation de glycoprotéines cérébrales se maintient pendant 24 heures ; elle est abolie si les poussins conditionnés subissent un traitement amnésiant (ROSE et HARDING, 1984). Cette synthèse accrue s'accompagne d'une activation de la fucokinase (LÖSSNER et ROSE, 1983). Suivant une approche plus "causale", ROSE injecte aux poussins un inhibiteur spécifique de la synthèse des glycoprotéines à fucose. Il s'agit du 2-désoxygalactose (déjà utilisé par JORK, 1986) qui empêche la fixation du fucose sur la protéine. Lorsque le traitement est appliqué lors de l'apprentissage, une amnésie se développe lentement (en 1 heure) et elle persiste au moins pendant 24 heures (ROSE et JORK, 1987).

La concordance des résultats de ROSE avec ceux de MATTHIES est d'autant plus remarquable que les situations expérimentales sont très différentes. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle la synthèse de nouvelles glycoprotéines dans les minutes ou les heures qui suivent l'apprentissage est nécessaire à l'établissement de la mémoire à long terme.

B. Synthèse protéique et plasticité nerveuse

1. Le phénomène de tolérance aux drogues

La tolérance aux effets d'une drogue (stricto sensu) se caractérise par une diminution d'efficacité lorsque la drogue est administrée de façon répétée. Autrement dit, le maintien de

l'amplitude de la réponse initiale nécessite une augmentation de la dose de départ. Ce phénomène correspond certainement à des changements durables de la susceptibilité pharmacologique du système nerveux. La tolérance - de même d'ailleurs que la dépendance - pourrait en partie résulter de modifications du taux de synthèse de certains neurorécepteurs ; ceci implique l'intervention d'un processus de répression et de dérépression enzymatique (GOLDSTEIN et GOLDSTEIN, 1961). Si cette supposition est exacte, on doit pouvoir agir sur ces processus en inhibant la synthèse protéique du cerveau. Cette hypothèse a été examinée chez des souris qui reçoivent des injections quotidiennes de morphine (WAY et al., 1968). La tolérance qui se développe se marque par l'accroissement de la dose initiale de morphine nécessaire à l'inhibition d'un brusque mouvement latéral de la queue ("tail flick") consécutif à une stimulation thermique. L'administration simultanée de CXM (20 mg/kg) empêche l'apparition de la tolérance. De plus, la dépendance à la morphine, objectivée par une réaction de saut après injection de naloxone[1], est supprimée.

Une injection de CXM (0.5 mg/kg) chez le rat Sprague-Dawley, prévient l'apparition d'un phénomène de tolérance induit par la morphine (ROSS et LYN, 1975). Chez la souris, il se produit un blocage de la tolérance aux effets analgésiants de la morphine, à condition que la CXM (10 mg/kg) soit administrée 2 heures avant ou 1 heure après l'injection de la drogue (KANETO et al., 1982). On retrouve les contraintes temporelles décrites dans les études comportementales sur la mémoire. Une autre similitude mérite d'être mentionnée. Lorsque la tolérance est bien établie, elle devient insensible à l'inhibition de la synthèse protéique.

En ce qui concerne la nature des mécanismes biochimiques mis en jeu dans les processus de tolérance et de dépendance aux drogues, deux résultats expérimentaux plaident en faveur de l'implication de protéines intervenant dans le métabolisme de la sérotonine. D'une part, le taux de synthèse de la sérotonine augmente lorsque la tolérance s'installe. D'autre part, l'inhibition de cette synthèse, par la parachlorophénylalanine, réduit significativement l'importance de la tolérance et de la dépendance à la morphine (WAY et al., 1968). L'action suppressive de la CXM pourrait être due à un effet inhibiteur sur la tryptophane hydroxylase, enzyme indispensable à la synthèse de 5-HT. Cette interprétation est tout à fait plausible puisqu'il a été montré que les ISP en général - et la CXM en particulier - inhibent précocement cette enzyme d'hydroxylation (AZMITIA et Mc EWEN, 1976).

[1]La naloxone bloquant les effets de la morphine, précipite un syndrome de manque. Cet antagoniste des opiacés entraîne une réaction de saut incoercible qui "révèle" l'état de dépendance.

2. Le phénomène d'embrasement

Une brève stimulation électrique de faible intensité, délivrée périodiquement dans certaines structures cérébrales (e.g. l'amygdale) entraîne à long terme, l'apparition de crises convulsives généralisées : c'est le phénomène d'"embrasement" (kindling) découvert par GODDARD et al., (1969). Ce processus présente trois points communs avec la formation et le maintien de la mémoire à long terme. Tout d'abord, la facilitation d'une activité épileptogène est progressive ; elle requiert l'application de 10 à 100 stimulations électriques convulsivantes (RACINE et Mc INTYRE, 1986). Le second point commun est qu'une fois établie, la facilitation est permanente ; elle se manifeste chez l'animal qui n'a pas été stimulé depuis un an ou plus (WADA et al., 1974). Enfin, les conséquences fonctionnelles de l'embrasement ne se limitent pas au foyer de l'électrode de stimulation, mais touchent de larges populations de neurones (GODDARD et al., 1969). Compte tenu des points de similitude entre embrasement et mémoire à long terme, on peut supposer que la synthèse protéique joue un rôle important dans cette forme de plasticité nerveuse. Afin de tester cette hypothèse, plusieurs auteurs ont évalué les effets d'une inhibition de la synthèse protéique cérébrale sur le phénomène d'embrasement. Le développement de crises convulsives induites par une stimulation répétée de l'amygdale est significativement ralenti chez les rats qui reçoivent une injection d'ANI (40 mg/kg) ou de CXM (1.5 ou 2 mg/kg), 30 minutes avant chaque stimulation électrique. Cet effet est lié à la forte inhibition de la synthèse protéique. Il est indépendant d'une activité anticonvulsivante de ces drogues (JONEC et WASTERLAIN, 1979). L'administration d'ANI a des souris (0.5 mg/kg) pendant l'établissement de l'embrasement, empêche l'apparition de crises convulsives généralisées. Par contre, l'ANI n'a plus d'effet protecteur chez les souris déjà épileptiques. L'action prophylactique de l'ISP n'est donc pas dû à un effet secondaire anticonvulsivant (CAIN et al., 1980).

Les résultats de ces deux études sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle la synthèse continue de protéines cérébrales intervient dans l'établissement du phénomène d'embrasement. Pendant le développement de ce processus, on observe une augmentation significative de la taille de contacts synaptiques situés au niveau des épines dendritiques (RACINE et ZAIRE, 1978, cité par CAIN et al., 1980). On peut supposer que de tels changements structuraux nécessitent une synthèse accrue de protéines. L'effet retardateur ou suppresseur de l'ANI pourrait alors résulter d'un arrêt transitoire (ou définitif) de la

croissance de boutons synaptiques, consécutif à l'inhibition métabolique (CAIN et al., 1980).

3. La potentialisation à long terme

Le phénomène de potentialisation à long terme (PLT) découvert dans l'hippocampe par BLISS et LØMO (1973), correspond à une facilitation durable du fonctionnement synaptique, consécutive à la stimulation électrique répétitive[1] d'une voie afférente. Durant cette période d'exaltation qui peut persister pendant plusieurs semaines, l'administration d'un stimulus-test déclenchera une réponse synaptique d'amplitude significativement supérieure à celle enregistrée avant l'application de la stimulation répétitive initiale.

La PLT s'accompagne de changements structuraux comme l'a suggéré un premier travail de VAN HARREVELD et FIFKOVA (1975). Une stimulation électrique prolongée (30 secondes) du cortex entorhinal produit une turgescence des épines dendritiques des cellules granulaires du gyrus dentatus ; cette turgescence se maintient pendant au moins une heure. La signification de cette modification structurale reste imprécise dans la mesure où les auteurs n'ont pas vérifié que la stimulation électrique utilisée pouvait effectivement déclencher une PLT. Des travaux plus récents ont bien montré que des changements morphologiques au niveau synaptique sont associés à la PLT (e.g. LEE et al., 1979). Il a été suggéré que la réorganisation du réseau de fodrine - une protéine fibreuse du cytosquelette - pourrait être responsable du changement de forme des épines dendritiques (LYNCH et BAUDRY, 1984). La possibilité que la synthèse de nouvelles protéines soit impliquée dans de tels changements morphologiques a été testée par FIFKOVA et al., (1982). De l'ANI (25 mg/kg) injectée à des souris ralentit significativement l'apparition de l'augmentation de taille des épines qui garnissent les dendrites des cellules en grain du gyrus dentatus. Il est important de noter que l'effet de l'ANI est ici réversible : contrairement à ce que l'on constate dans la condition sans drogue,le changement structural est absent 4 minutes après la stimulation. Il s'observe néanmoins 90 minutes après la cessation du stimulus potentialisateur. Le moment où s'exerce l'effet suppresseur coïncide avec le maximum d'inhibition de la synthèse protéique (FLOOD et al., 1975b).

---

[1] Exemples de stimulations efficaces : 10-20 impulsions /s pendant 10-15 secondes, ou 100 impulsions /s pendant 3-4 secondes) (BLISS et LØMO, 1973)

Les mécanismes qui sous-tendent la PLT restent imparfaitement connus (LAROCHE, 1981 ; BLISS et DOLPHIN, 1982 ; ANDERSEN et HVALBY, 1986). Néanmoins, la remarquable longévité de ce phénomène - plusieurs semaines - en fait un modèle synaptique intéressant dans la recherche des mécanismes qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire (TEYLER et DISCENNA, 1984 ; LAROCHE, 1985). Des travaux récents ont montré qu'un "conditionnement" cellulaire peut faciliter l'établissement d'une PLT (LAROCHE et BLOCH, 1982). Les mêmes auteurs (BLOCH et LAROCHE, 1984, 1985) ont établi qu'une stimulation réticulaire qui améliore l'acquisition d'un apprentissage discriminatif, facilite aussi l'établissement d'un "conditionnement" cellulaire ainsi que le développement et le maintien d'une PLT dans le gyrus dentatus du rat. Ces résultats sont élégants car ils indiquent que les effets facilitateurs de la stimulation réticulaire sur le comportement s'exercent également au niveau cellulaire et synaptique. L'induction d'une PLT dans l'hippocampe du lapin, accélère l'acquisition ultérieure d'un conditionnement classique (BERGER, 1984). ROMAN et al., (1987), dans une étude très récente,montrent chez le rat, qu'après un apprentissage, certaines synapses corticales sont "potentialisées". Tous ces résultats sont encourageants car ils confortent l'hypothèse selon laquelle la PLT pourrait être une étape importante dans le stockage de la trace mnésique.

De nombreux mécanismes sous-tendent la PLT (TEYLER et DISCENNA, 1987). Nous nous limiterons aux données expérimentales relatives à l'implication des protéines dans ce phénomène.

Après une stimulation répétitive induisant une PLT dans l'hippocampe in vitro , il se produit une augmentation significative de la phosphorylation d'une protéine membranaire de 40 kda. Cet effet n'est pas observé si la même stimulation est délivrée dans un milieu sans Ca2+ ou après l'administration d'un stimulus électrique inefficace pour provoquer une PLT (BROWNING et al., 1979).

ROUTTENBERG et son groupe ont mis en évidence un lien étroit entre la phosphorylation sélective d'une protéine de 47 kda, dénommée F1, et la PLT. La stimulation potentialisatrice per se n'est pas suffisante pour entraîner la phosphorylation de la protéine F1. L'enzyme qui assure cette réaction est la protéine kinase C (PK-C). ROUTTENBERG (1986) propose la séquence temporelle suivante : stimulation potentialisatrice (dans l'hippocampe) ⟶ activation da la PK-C du cytosol qui migre vers la membrane (AKERS et al., 1986) ⟶complexe PK-C/F1 ⟶phosphorylation de F1. Il semble que l'intervention de la PK-C et de la phosphoprotéine F1 assure le maintien de la PLT plutôt que son déclenchement. En effet, alors que les réactions de phosphorylation /déphosphorylation d'une protéine s'effectuent en quelques secondes (ROUTTENBERG et EHRLICH,

1975), la phosphorylation de la protéine F1 ne débute que cinq minutes après la fin du stimulus initiateur. Quant au déclenchement de la PLT, il nécesite une élévation de la concentration en Ca2+ intracellulaire.

Mis à part des changements dans la phosphorylation de certaines catégories de phosphoprotéines, il semble bien que la PLT s'accompagne d'une synthèse accrue de protéines dans l'hippocampe. DUFFY et al., (1981) déclenchent une PLT dans une coupe d'hippocampe. Une augmentation notable de la synthèse protéique s'observe deux heures après l'arrêt du stimulus inducteur : elle se limite à la région "potentialisée" et les protéines nouvellement synthétisées sont libérées dans le milieu extracellulaire. L'excrétion de protéines néoformées peut ne représenter qu'une conséquence secondaire de la PLT. L'utilisaton d'ISP précisera la nature de la relation entre protéines et PLT.

L'incubation de coupes d'hippocampe pendant 30 minutes, en présence d'émétine, de CXM ou de puromycine, interfère avec le maintien d'une PLT (STANTON et SARVEY, 1984). L'addition de noradrénaline au bain d'incubation dans lequel se trouve une coupe d'hippocampe, favorise l'apparition et le maintien d'une PLT dans le gyrus dentatus, après une stimulation électrique du faisceau perforant. Une pré-incubation avec de l'émétine permet de distinguer deux phases de la PLT induite par la noradrénaline : une phase initiale présente pendant l'application de la noradrénaline et qui n'est pas affectée par l'ISP ; une phase tardive qui est complètement bloquée par l'émétine (STANTON et SARVEY, 1985). Chez le rat in vivo , une injection intracérébrale de CXM dans l'hippocampe, entraîne une interruption réversible d'une PLT (STEWARD et BRASSEL, 1983). L'action de l'ANI est complexe. In vitro, cet ISP n'a apparemment pas d'effet sur la PLT (STANTON et SARVEY, 1984). Par contre, KRüG et al., (1984) ont montré chez le rat porteur d'électrodes implantées à demeure, que l'ANI supprime la PLT au-delà de quelques heures après son déclenchement. On retrouve les paramètres observés au niveau comportemental : l'installation et le développement "à court terme" de la PLT ne dépend pas de la synthèse de nouvelles protéines, contrairement au maintien "à long terme" de cette facilitation synaptique.

C. Conclusion

Avant de proposer un modèle moléculaire (synaptique) nous résumerons les principaux aspects que nous venons de développer. Les protéines sont effectivement impliquées dans la plasticité du système nerveux et en particulier dans le phénomène de PLT qui pourrait correspondre à l'image synaptique d'une phase de "mémoire

intermédiaire". Qu'il s'agisse de la PLT ou de modèles cellulaires de l'apprentissage, on retrouve la même "fenêtre temporelle" que chez l'animal intact : seul le stockage à long terme de l'information est tributaire de la synthèse protéique. La généralité de ce résultat augmente évidemment sa fiabilité et nous autorise à penser que des protéines participent directement au stockage de l'information ; les données de MATTHIES et ROSE soulignent le rôle probable de certaines glycoprotéines.

VI. PROPOSITION D'UN MODELE MOLECULAIRE DE LA FIXATION DE LA TRACE

Le modèle présenté repose sur le postulat selon lequel les événements synaptiques jouent un rôle crucial dans l'élaboration et la fixation de la trace mnésique (HEBB,1949; FESSARD,1970). Nous proposerons des hypothèses précises concernant les mécanismes et la nature des protéines qui pourraient être impliqués dans les processus mnésiques. Nous supposons l'existence d'un couplage entre les mécanismes pré- et postsynaptiques, et nous l'expliquerons par la présence d'un signal rétrograde (CHANGEUX et DANCHIN, 1976). La synapse choisie se situe entre une terminaison axonique et une épine dendritique. Ce choix est motivé par le fait que des changements à long terme de la réactivité du système nerveux central s'accompagnent de modifications significatives des épines (ROSENZWEIG, 1976; GREENOUGH, 1984).

1. Le modèle

Parmi les étapes postulées, seule la dernière correspond à la stabilisation à long terme de la trace mnésique (fig. 45).
(1) Le signal présynaptique est typiquement un neuromédiateur (M). Ce premier messager est libéré dans l'espace synaptique et il se fixe sur un récepteur (R) postsynaptique. Il se produit alors un important influx de calcium dans l'épine dendritique.

Une sollicitation intense de la synapse entraînerait la libération de signaux transsynaptiques (ST) qui seraient à l'origine d'une boucle de rétroaction positive (BARNES, 1987). SHASHOUA (1985) a mis en évidence une excrétion rétrograde de glycoprotéines -les épendymines- à la suite d'un apprentissage chez le poisson rouge. BLISS (rapporté par BARNES, 1988) suppose qu'après la stimulation d'une variété de récepteurs du glutamate, les récepteurs NMDA[1], des

[1]Les récepteurs NMDA, du nom d'un agoniste, le N-Méthyl-D-Aspartate, ont comme ligands naturels, l'acide aspartique et l'acide glutamique. Le N-Méthyl-D-Aspartate est une sonde pharmacologique qui n'existe pas dans le cerveau.

dérivés d'un acide gras, l'acide arachidonique, traversent la synapse dans le sens antidromique et provoquent une libération accrue de médiateur (M). Afin d'expliquer cette action, nous ferons l'hypothèse supplémentaire que le signal biochimique pourrait bloquer un autorécepteur présynaptique, d'où une levée de l'inhibition normalement exercée par ce type de récepteurs sur la libération du neuromédiateur (M). Un autre mécanisme, qui conduit au même résultat, serait l'excitation d'une protéine membranaire présynaptique (P).ISRAEL, à partir de synaptosomes cholinergiques, a apporté des arguments expérimentaux favorables à l'hypothèse selon laquelle la libération du médiateur est sous la dépendance d'une protéine de la membrane présynaptique dénommée "médiatophore" (ISRAEL et MOREL, 1987).

(2) Le complexe neuromédiateur-récepteur (M-R) active une enzyme, l'adényl-cyclase (AC) qui est nécessaire à la synthèse d'un second messager (SM) : l'AMP cyclique (AMPc). Les protéines G assurent ce couplage (ROSENTHAL et SCHULTZ, 1987). Leur dénomination vient du fait qu'elles sont activées par le GTP (début de la réaction) et inactivées lorsque le GTP est hydrolysé en GDP (fin de la réaction). Une autre fonction des protéines G est l'activation, après plusieurs étapes, de deux SM : le diacylglycérol (DG) et l'inositol triphosphate (IP3). L'IP3 est hydrosoluble et diffuse dans le cytoplasme où il libère les ions Ca2+ stockés dans le réticulum endoplasmique. Les ions calcium utilisés par le neurone proviennent donc du milieu extracellulaire et également des réserves internes.

En bref, le mécanisme principal de l'étape précoce des communications intracellulaires est l'activation -réversible- de plusieurs SM : l'AMPc, les ions Ca2+, le DG et l'IP3 (BERRIDGE, 1985). Ces molécules sont bien impliquées dans les processus mnésiques comme l'indique, par exemple, l'association d'un déficit du métabolisme de l'AMPc avec une perturbation mnésique chez des mutants de Drosophile (DUDAI, 1985).

(3) Les SM activent les protéines kinases (PK) A, B et C ; elles sont respectivement AMPc, Ca2+/ Calmoduline, et Ca2+/ DG dépendantes. Les PK vont à leur tour activer, grâce à une réaction de phosphorylation, diverses protéines cibles, notamment des enzymes telle la tyrosine hydroxylase (troisième messager) qui est indispensable à la synthèse des catécholamines, les protéines des récepteurs et des canaux ioniques ainsi que des protéines du cytosquelette (NESTLER et al., 1984). Des données récentes montrent que la sensibilité d'un récepteur vis-à-vis de son ligand dépend directement du nombre de sous-unités phosphorylées (HUGANIR et al., 1986).

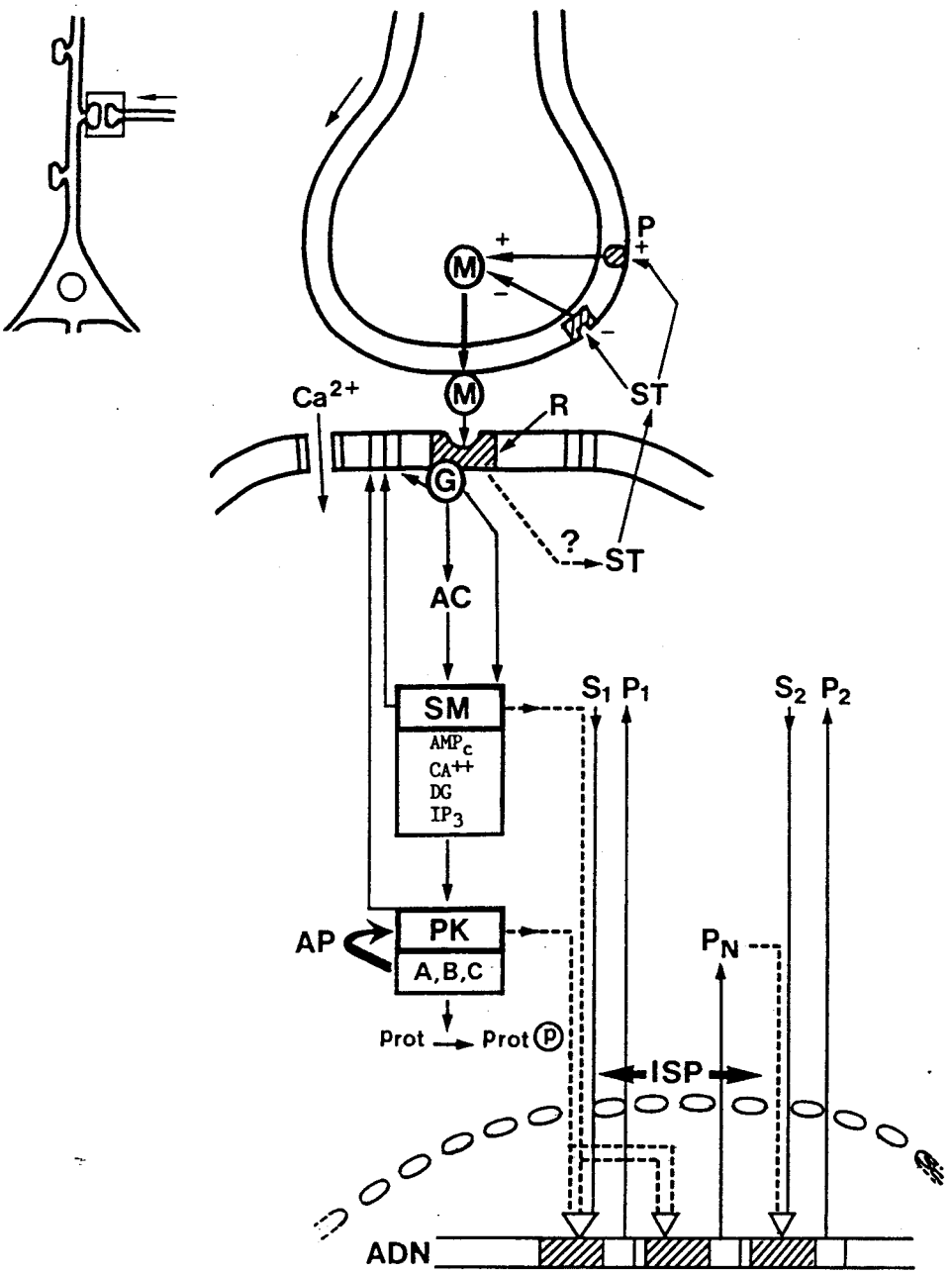


Figure 45. Modèle moléculaire du marquage synaptique.

AC = Adényl-cyclase
AMP_c = AMP cyclique
AP = Autophosphorylation
DG = Diacylglycérol
G = Protéine qui lie le GTP
IP3 = Inositol triphosphate
M = Médiateur (signal externe)
ISP = Inhibiteurs de la synthèse protéique
P = Protéine présynaptique
P_1, P_2 = Protéines néosynthétisées
PK = Protéines kinases
PN = Protéines nucléaires
Prot ⟶ Prot Ⓟ = Phosphorylation (activation) d'une protéine
R = Récepteur
S_1, S_2 = Signaux cellulaires hypothétiques
SM = Seconds messagers
ST = Signal transsynaptique hypothétique

Les PK doivent être elles-mêmes phosphorylées pour passer de l'état inactivé à l'état activé. Les ions calcium sont nécessaires à l'amorçage de cette activation (PK-B, PK-C). Ensuite, les PK deviennent "autonomes" et elles sont capables d'autophosphorylation (AP) (SCHWARTZ et GREENBERG, 1987). Ce mécanisme d'auto-renforcement assurerait le maintien de la trace mnésique pendant plusieurs heures ; il représenterait le support de la "mémoire intermédiaire" postulée par MATTHIES (1979).

En définitive, le signal présynaptique se trouve considérablement amplifié à la suite de l'intervention des SM et de cascades enzymatiques. Un mécanisme biochimique important, dont pourrait dépendre la mémoire à court terme, est une modification (phosphorylation) post-traductionnelle de protéines préexistantes.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un rôle important des PK dans l'apprentissage et la mémoire à court terme. La première donnée a trait à leur distribution dans le système nerveux. Les plus hautes concentrations (PK-B et PK-C) ont été trouvées dans l'hippocampe. La PK-B est très abondante dans les somas neuroniques et les épines dendritiques ; la PK-C serait plus abondante au niveau présynaptique que postsynaptique (SCHWARTZ et GREENBERG, 1987). En relation avec l'acquisition d'un conditionnement classique chez le lapin, il a été trouvé sur une coupe d'hippocampe, une activation significative de la PK-C (BANK et ALKON, 1987). Chez l'Aplysie, l'application de sérotonine au voisinage de neurones sensoriels, entraîne à la fois une facilitation de la transmission synaptique et une activation durable de la PK-C (SACKTOR et al., 1987). Les PK interviennent dans le développement du phénomène de sensibilisation chez l'Aplysie (BYRNE, 1985). Un déficit de la mémoire à court terme chez un mutant de Drosophile est corrélé avec une sévère réduction de l'activité de la PK-C (TULLY,1987). Nous avons déjà mentionné le rôle de la PK-C dans la PLT (ROUTTENBERG,1986).

(4) Contrairement à certains chercheurs (CRICK, 1984 ; LISMAN, 1985), nous pensons que le processus d'autophosphorylation des PK n'est pas suffisant pour rendre compte du maintien de la trace à long terme. Il nous semble nécessaire d'invoquer une stimulation du génome pour les raisons suivantes : (a) le fait que ce soit au niveau des neurones que les gènes s'expriment le plus intensément (SCHWARTZ, 1985) est cohérent avec l'importance de la fonction mnésique dont le système nerveux est le dépositaire ; (b) les SM (et les PK ?) qui interviennent dans la mémoire à court terme, sont par ailleurs des activateurs efficaces du génome (MURDOCH et al., 1982 ; WATERMAN et al., 1985 ; STRYER, 1985) ; (c) il paraît raisonnable de supposer que l'altération des synapses et l'accroissement de la densité des ramifications dendritiques de certaines régions du cerveau, consécutifs à un apprentissage (GREENOUGH et al., 1979),

ont comme support une intensification de la synthèse de nouvelles protéines. FIFKOVA et al., (1982) estiment que l'augmentation importante (15 %) du périmètre de certaines épines dendritiques de l'hippocampe, observée 4 minutes après une stimulation répétitive (30/s pendant 30 secondes) résulte très probablement de l'insertion de protéines néosynthétisées[1] ; (d) les résultats relatifs à la recherche des corrélats biochimiques de l'apprentissage (e.g. MATTHIES, 1979,1980,1982) d'une part, et aux effets des ISP sur la rétention de différentes tâches d'autre part, valident l'hypothèse selon laquelle l'établissement de la mémoire à long terme requiert la synthèse de nouvelles protéines. Or, il ne peut y avoir de stimulation de la synthèse protéique sans une activation préalable de l'ADN ; (e) l'acquisition d'un apprentissage chez le rat, entraîne, dans les neurones;une modification significative du taux d'incorporation de [3H-méthyl] thymidine. De plus, le sens de cette modification dépend du type d'apprentissage maîtrisé (SCARONI et al., 1983 ; GIUDITTA et al., 1986). Les auteurs concluent que leurs résultats "...strongly confirm the involvement of brain DNA in learning" (p. 657).

La prise en compte de ces arguments nous amène à postuler, avec GOELET et al., (1986), que lors des phases d'acquisition et de mémoire à court terme, il se produit une activation précoce de certains gènes ; elle est suivie par une activation tardive, plus durable. Chaque étape met en jeu un phénomène de coopération : l'activation ne sera effective que si plusieurs catégories de molécules viennent se fixer simultanément sur des sites précis de l'ADN. Les SM et les PK , ainsi que des signaux spécifiques (S1) déclencheraient la première transcription. Il en résultera une synthèse accrue de deux ensembles de protéines :
(a) des protéines (P1) ayant une demi-vie relativement brève, c'est-à-dire comprise entre 10 minutes et quelques jours. Il s'agirait notamment de protéines membranaires (e.g. proteines G), de produits de sécrétion (précurseurs des neuropeptides, épendymines ?) ainsi que d'enzymes (e.g. PK, Fucokinase, Fucosyltransférase, Tyrosine hydroxylase, Tryptophane hydroxylase) qui contrôlent la synthèse de glycoprotéines et de neuromédiateurs.

On sait que de nombreuses protéines intracellulaires qui sont très réactives, ont souvent des demi-vies qui ne dépassent pas 10

[1]La conclusion des auteurs repose sur les données suivantes : (a) un polypeptide de 150-200 acides aminés peut être synthétisé en 15-20 secondes (LEHNINGER, 1975) ; (b) la distance séparant le lieu de synthèse de l'épine et de 150 µm ; (c) la vitesse de transport le long du dendrite est de 100 mm/jour (KISS, 1979). Enfin les propriétés élastiques de la membrane ne permettraient qu'un accroissement du périmètre des épines de 2 à 5 % .

minutes (ALBERTS et al., 1986, p. 751). La demi-vie des PK est peut-être brève. Toutes ces nouvelles macromolécules migreront vers les régions synaptiques, et en réponse à un signal externe (M), elles assureront un niveau de fonctionnement compatible avec le maintien de la trace mnésique.

(b) des protéines nucléaires (PN) qui vont induire une seconde activation des gènes, beaucoup plus durable que la précédente. Cette stimulation nécessite l'intervention de signaux spécifiques (S2) issus de la région synaptique. Les protéines synthétisées (P2) seraient de futures glycoprotéines membranaires, et en particulier des récepteurs, des canaux ioniques et des éléments du cytosquelette. Leur demi-vie longue (au moins plusieurs jours) et le fait que les gènes qui les codent restent activés, permettra à la trace mnésique de se stabiliser à long terme.

Le nouveau matériel migrera surtout vers la membrane postsynaptique dans laquelle s'insèreront les glycoprotéines, les récepteurs et les canaux ioniques. Quant aux protéines du cytosquelette, elles se répartiront sur toute la hauteur de l'arbre dendritique et de l'axone. Elles jouent un rôle primordial dans les communications intraneuroniques (IVERSEN 1979). Le fait que l'interruption du flux axoplasmique rapide par la colchicine perturbe la rétention d'un apprentissage d'évitement passif chez la souris, suggère que le transport axonal de protéines est associé au stockage de la trace (FLOOD et al., 1981). D'autre part, les protéines du cytosquelette sous-tendent probablement les changements structuraux concomitants de la conservation à long terme de l'engramme (GREENOUGH, 1984 ; ROSENZWEIG, 1985). Enfin, la réorganisation du réseau de fodrine, une protéine fibrillaire, rendrait les récepteurs et les canaux ioniques, plus accessibles aux ligands extracellulaires, grâce à un meilleur ancrage de ces sites d'accueil dans la membrane postsynaptique (LYNCH etBAUDRY, 1984).

Dans le modèle synaptique proposé par BLOCH et LAROCHE (1984), le cerveau est considéré comme une matrice où les points d'intersection représentent les contacts synaptiques (p.252-253). A la suite de l'enregistrement de l'information, la circulation répétée de trains d'influx dans des réseaux spécifiques, entraînera finalement un "marquage" des synapses qui pourra être renforcé par divers "modulateurs" et consolidé pendant le sommeil paradoxal. Quels sont les mécanisme biochimiques qui président à ce "marquage"? Le modèle moléculaire présenté tente de répondre à cette question. Nous avons mis l'accent sur la participation probable des protéines[1] dans des processus qui pourraient faciliter la réception du signal présynaptique, les communications intracellulaires et l'émission du signal postsynaptique. En définitive, il est supposé que les effets combinés et coordonnés des mécanisme postulés

1 Protéines enzymatiques et protéines de structure.

concourront à une amélioration durable de la transmission synaptique dans les réseaux de neurones activés lors de l'acquisition de nouvelles informations.

2. Interprétation des effets des ISP

L'activation des circuits neuroniques mis en jeu lors de l'acquisition, entraînera une stimulation de la synthèse de nouvelles protéines, par l'intermédiaire de signaux intracellulaires (SM,PK,S1 ;PN,S2) qui agiront directement sur l'ADN. L'efficacité de ces signaux dépendra étroitement du niveau de maitrise de l'apprentissage.

Lorsque l'inhibition métabolique s'exerce pendant l'acquisition et la phase de mémoire à court terme, il se produira un blocage de la synthèse des protéines P1 et PN (Fig.45). La déficience portera sur des protéines de structure (glycoprotéines), des enzymes telles que les PK, les enzymes de glycosylation et les enzymes d'hydroxylation qui représentent une étape limitante dans la synthèse des catécholamines et des indoleamines. En l'absence de PN, le signal S2 ne pourra pas réactiver le génome. La facilitation de la transmission synaptique par l'activité d'apprentissage sera éphémère. Dans ces conditions, la formation de la mémoire à long terme deviendra précaire, voire impossible.

Si la durée de l'inhibition est brève, les signaux intracellulaires déjà énumérés, resteront capables d'activer l'ADN après dissipation de l'effet principal de l'ISP. La consolidation à long terme subira un simple ralentissement et la perturbation mnésique sera réversible. Actuellement, cette hypothèse n'a pas de support expérimental. Néanmoins, elle trouve un appui dans les résultats de FIFKOVA et al., (1982). Nous avons déjà indiqué qu'une injection d'ANI diffère l'apparition de changements structuraux affectant certaines épines dendritiques et associés à la PLT. Après disparition de l'effet inhibiteur, la reprise des transformations morphologiques s'effectue dans les épines "sensibilisées". Afin d'expliquer cette donnée, les auteurs suggèrent qu'un signal interne issu de ces excroissances, guide préférentiellement les protéines néosynthétisées vers les épines initialement activées.

Le déficit mnésique temporaire observé chez les rats qui ont acquis l'apprentissage d'évitement actif a été expliqué en invoquant non pas la brièveté d'action de la CXM, mais plutôt un niveau d'inhibition insuffisant.

L'ISP administré dans la demi-heure qui suit l'apprentissage, n'affecte pas la rétention du fait que : (a) la quantité de protéines P1, synthétisées suffira à assurer le maintien de la trace

pendant plusieurs jours ; (b) les signaux PN et S2 auront eu le temps de réactiver l'ADN. D'après le modèle proposé, il est théoriquement possible d'altérer l'établissement d'une "mémoire à très long terme" en bloquant sélectivement la production de P2. La mise à l'épreuve de cette hypothèse implique qu'une sévère inhibition de la synthèse protéique soit maintenue pendant plusieurs jours. A notre connaissance, une telle expérience n'a pas été publiée. Elle est peut-être réalisable en utilisant de l'ANI.

Il reste à expliquer les effets des traitements qui réduisent ou préviennent les amnésies induites par les ISP. Nous admettrons que l'application de ces traitements pendant ou juste après l'apprentissage, aura comme conséquence, un allongement de la durée de la mémoire à court t me (FLOOD et al., 1978a), et (ou) une activation optimale des processus nerveux qui sous-tendent cette phase précoce de la mémorisation. Une réduction de l'amnésie est également observée lorsque le traitement est délivré lors de l'épreuve de rétention (e.g. SEROTA et al., 1972). La trace serait "immature" et le traitement atténuateur agirait soit en facilitant temporairement les processus en cours, soit en renforçant le "marquage" des circuits neuronaux compétents, accélérant ainsi la "maturation" de la trace. Les deux éventualités - non exclusives - conduiront à une facilitation de la restitution, mais seule la seconde correspond à une meilleure fixation de la trace.

3. Limites du modèle

Le modèle proposé est nécessairement schématique et comme tout modèle, il reste très partiel et manque de souplesse. Nous n'avons en effet considéré que les répercussions immédiates et lointaines de la libération d'un neuromédiateur présynaptique sur le fonctionnement d'un neurone postsynaptique. L'accent a été mis sur des changements quantitatifs dont la finalité est d'améliorer la "conductance" de synapses préexistantes.

De nombreux exemples de coexistence de neurotransmetteurs au sein d'un même neurone sont maintenant connus (HÖKFELT et al., 1984). On sait qu'en fonction de l'intensité de la stimulation, la cellule nerveuse peut ne libérer que le neuromédiateur classique ou également un neuropeptide qui prolongera la réponse initiale (LUNDBERG et HÖKFELT, 1983). La synthèse et la libération de multiples messagers chimiques par les neurones accroît évidemment leurs possibilités de communication. Dans les processus mnésiques, les neuropeptides, de même que les neurohormones, pourraient jouer un rôle fonctionnel important, à la fois au niveau intercellulaire en "sensibilisant" un grand nombre de neurones aux ligands

extracellulaires, et au niveau intracellulaire en tant que signaux (cf S1, S2) susceptibles de réguler l'expression du génome.

Les changements associés au stockage de la trace mnésique peuvent être quantitatifs et qualitatifs. L'activité nerveuse liée à la mémorisation met peut-être en jeu des récepteurs spécifiques. A l'appui de cette supposition, il est intéressant de noter que l'induction d'une PLT dans l'hippocampe requiert l'activation d'un type particulier de récepteurs du glutamate (NMDA) qui reste "silencieux" lors de l'activité routinière de cette structure (COLLINGRIDGE et BLISS, 1987). La supposition ou l'affirmation que la mémoire acquise puisse faire (ou fasse) intervenir, selon le mode instructif, de nouvelles formes moléculaires, a soulevé une controverse. Actuellement, en dépit d'une meilleure formulation des problèmes relatifs aux aspects biochimiques de la mémoire, et d'une accumulation de données expérimentales, on ne connaît pas (encore) la nature des protéines qui pourraient être directement impliquées dans le stockage de la trace.

Nous n'avons postulé que des changements au niveau de synapses déjà existantes. Les résultats de nombreuses expériences portant sur les modifications structurales qui accompagnent diverses formes de plasticité nerveuse - y compris celle qui sous-tend les processus d'acquisition - ont suggéré une modification de l'efficacité des synapses en place et également un changement du nombre des synapses (voir GREENOUGH, 1984 ; ROSENZWEIG, 1985). On peut raisonnablement penser que des phénomènes aussi complexes que l'apprentissage et la mémoire entrainent des modifications à la fois pré- et postsynaptiques qui retentiront sur la taille et le nombre des contacts synaptiques. L'exploration des divers aspects de la plasticité nerveuse contribuera à une meilleure connaissance des mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent la fonction mnésique.

VII. CONCLUSIONS

A la lumière de nos résultats et des données de la littérature, nous pouvons avancer que la synthèse des protéines cérébrales représente une étape essentielle dans le développement de la mémoire à long terme et plus généralement, dans le maintien de phénomènes (e.g. la potentialisation à long terme)) mettant en jeu la plasticité du système nerveux. Si la phase précoce de la mémorisation ne dépend pas du taux de protéines néoformées, par

contre, la conversion de la mémoire à court terme en mémoire à long terme est dépendante de la synthèse protéique. Le support expérimental qui valide cette affirmation repose sur la cohérence interne de nombreux résultats obtenus chez plusieurs espèces, à partir d'apprentissages différents et avec quatre inhibiteurs de la synthèse protéique (ISP). De plus, l'hypothèse selon laquelle la synthèse protéique est nécessaire au maintien de la mémoire, est renforcée par les études qui mettent en évidence une stimulation de la synthèse d'ARN et de protéines pendant l'apprentissage et lors de la période consécutive. Bien qu'il soit difficile d'établir une relation causale entre le pouvoir inhibiteur des ISP et les amnésies induites, plusieurs hypothèses alternatives ont été écartées. En particulier, la possibilité que ces drogues entrainent une amnésie en perturbant le métabolisme des catécholamines ne semble pas pouvoir être retenue.

Le fait que les ISP altèrent les processus mnésiques uniquement lorsqu'ils sont administrés avant et (ou) aussitôt après l'apprentissage, indique qu'ils affectent le stockage de la trace plutôt que sa restitution. Un argument supplémentaire en faveur de cette interprétation est l'absence d'effets perturbateurs d'une injection pré-test. En dépit d'une importante inhibition de la synthèse protéique, le déficit mnésique n'est parfois que temporaire. Après l'injection d'un ISP, nous supposons que la "maturation" de la trace mnésique sera interrompue ou simplement ralentie. La réversibilité de la perturbation mnésique dépendra du degré de fixation de la trace au moment de l'épreuve de rétention. En cas de simple ralentissement, une récupération mnésique spontanée ou, a fortiori, une réactivation de la trace sera possible. La mise en évidence d'un phénomène de "dissociation d'état" asymétrique montre que l'amnésie peut résulter, d'une modification de l'état des rats par le traitement pharmacologique. Ce résultat a un caractère exceptionnel ; il ne remet donc pas en cause la validité des hypothèses invoquées pour rendre compte des effets amnésiants des ISP.

Finalement, un modèle moléculaire (synaptique) est présenté . Il correspond à une tentative d'intégration et de dépassement des données comportementales et infracomportementales relatives au rôle probable des protéines dans les processus de stockage de l'information acquise. Nous postulons que le stockage de la trace dépend de la synthèse accrue de certaines catégories de protéines consécutive à une activation du génome elle-même déclenchée par l'apprentissage. Dans la perspective d'une validation de ce modèle, et plus généralement, d'une meilleure compréhension des mécanismes biochimiques qui régissent les processus de mémorisation à long

terme, il sera nécessaire, d'une part de spécifier le nombre et la nature des signaux moléculaires qui sont susceptibles d'activer l'ADN, d'autre part de préciser la nature et le rôle des protéines du système nerveux qui président à la mise en place et au maintien du codage topologique de l'information acquise.

RESUME

RESUME

Le but de ce travail est d'évaluer chez le rat, le rôle de la synthèse des protéines du système nerveux dans les processus de mémorisation. Un certain nombre d'arguments expérimentaux en faveur de l'intervention des macromolécules dans les processus mnésiques, sont présentés dans l'introduction. Au niveau théorique, nous postulons l'existence d'une mémoire à court terme, de nature essentiellement bioélectrique, et d'une mémoire à long terme, sous-tendue par des phénomènes biochimiques. Afin de préciser le degré de participation des protéines cérébrales dans la fonction mnésique, nous avons étudié les répercussions d'une inhibition temporaire de la synthèse protéique sur l'acquisition et la rétention de divers conditionnements. L'inhibiteur de synthèse utilisé est la cycloheximide (CXM).

Nous indiquerons ci-après les principaux résultats obtenus ainsi que leur interprétation :

(1) Une injection sous-cutanée de CXM (2.5 mg/kg), entraîne une inhibition réversible de la synthèse protéique du cerveau qui se maintient à environ 80 % pendant deux heures. Le plus souvent, la CXM est administrée en pré-séance, de sorte que l'inhibition métabolique est sévère lors de l'acquisition.

(2) L'apprentissage et la rétention à court terme d'un conditionnement d'évitement actif, ne sont pas affectés par une interruption transitoire de la synthèse protéique. Par contre, on constate une perturbation significative de la rétention à long terme. Une récupération mnésique spontanée s'observe 6 jours après l'apprentissage.

(3) L'utilisation d'une épreuve d'évitement passif permet de confirmer la réalité des effets amnésiants du traitement pharmacologique. Une perturbation sélective de la mémoire à long terme se manifeste et il n'apparaît aucune récupération mnésique. L'amnésie induite dépend du niveau d'acquisition : si l'apprentissage initial est bien fixé (e.g. stimulus punitif intense), la mémorisation à long terme devient insensible à l'inhibition métabolique.

(4) La persistance de l'amnésie expérimentale est étudiée à partir d'un protocole de suppression conditionnée qui comprend d'abord l'acquisition d'un conditionnement opérant avec renforcement

positif, puis l'administration d'une punition à laquelle est associée le traitement pharmacologique. Dans ces conditions, un net déficit mnésique est présent pendant au moins 2 semaines. De plus, il existe une relation directe entre la quantité de CXM injectée lors de la séance de punition et l'intensité de la perturbation mnésique subséquente.

(5) L'établissement,selon le mode classique, d'une réaction d'immobilisation ("résignation apprise") consécutive à l'administration de chocs électriques inéluctables (CI), perturbe l'apprentissage ultérieur d'un conditionnement d'évitement actif. La performance des animaux expérimentaux testés trois semaines après la séance de CI est meilleure que celle des sujets témoins, par suite d'un oubli de la première expérience aversive. La rétention à long terme d'un conditionnement classique est donc aussi dépendante de la synthèse de nouvelles protéines.

(6) A partir du conditionnement d'évitement actif et de la procédure de suppression conditionnée, nous avons noté qu'une inhibition de la synthèse protéique s'exerçant pendant l'épreuve de rétention, n'altère pas la restitution des informations stockées. Par contre, l'amnésie partielle du conditionnement classique est supprimée si on injecte à nouveau de la CXM avant l'apprentissage d'évitement actif. La présence ou l'absence de déficit mnésique dépend du sens du changement d'état des animaux entre la séance de CI et la situation d'apprentissage ultérieure. Nous sommes ici en présence d'un phénomène de "dissociation d'état" asymétrique. Bien que ce résultat soit exceptionnel, il indique que le traitement pharmacologique peut également agir à un niveau "molaire", en modifiant l'état des rats.

En conclusion, l'ensemble des résultats est en faveur de l'hypothèse selon laquelle la synthèse continue des protéines du système nerveux central représente une condition nécessaire à l'établissement de la mémoire à long terme. Dans le modèle moléculaire (synaptique) proposé à la fin de ce travail, nous postulons, en nous appuyant sur les données de la littérature, que la conservation à long terme de l'engramme requiert une activation du génome déclenchée par l'activité d'apprentissage et que des classes particulières de protéines (e.g. des glycoprotéines) sont directement impliquées dans le stockage de la trace mnésique.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSEN P., HVALBY O. (1986) Long-term potentiation. Problems and possible mechanisms. In R.L. Isaacson, K.H. Pribram (Eds), The hippocampus, vol. 3. Plenum Publishing Corporation, New York, pp. 169-186.

ANDRY D.K., LUTTGES M.W. (1972). Memory traces: experimental separation by cycloheximide and electroconvulsive shock. Science, 178, 518-520.

ANDRY M.L., LUTTGES M.W.(1973) Time variables affecting the permanence of amnesia produced by combined cycloheximide and electroconvulsive shock treatment. Pharmacol. Biochem. Behav., 1, 301-306.

APPEL S.H. (1965). Effect of inhibition of RNA synthesis on neural information storage. Nature, 297, 1163-1166.

ASSELINEAU J., ZALTA J.P. (1973). Les Antibiotiques. Hermann, Paris.

ATKINSON R.C., SHIFFRIN R.M.(1971). The control of short-term memory. Sc. Amer., 225, 82-90.

AZMITIA E.C., McEWEN B.S. (1976). Early response of rat brain tryptophan hydroxylase activity to cycloheximide, puromycin and corticosterone. J. Neurochem., 27, 773-778.

B

BABICH F.R., JACOBSON A.L., BUBASH S., JACOBSON A. (1965). Transfer of a response to naive rats by injection of ribonucleic acid extracted from trained rats. Science, 149, 656-657.

BAKER A.G.(1976). Learned irrelevance and learned helplessness : rats learn that stimuli, reinforcers, and responses are uncorrelated. J. Ex. Psychol : Anim. Behav. Proc., 2, 130-141.

BANK B., ALKON D.L.(1987). Criteria for the demonstration of a molecular record of associative memory. XIIème Conférence en Neurobiologie de Gif, Mechanisms underlying long lasting changes in neuronal properties: facts and perspectives, p. 1.

BANKER G., COTMAN C.W. (1971). Characteristics of different amino acids as protein precursors in mouse brain: advantages of certain carboxyl-labeled amino acids. Arch. Biochem. Biophys., 142, 565-573.

BARBIZET J. (1965). Le codage cérébral. Son application aux mécanismes cérébraux de la connaissance. Actualités Neurophysiologiques, 6e série, 253-268.

BARCIK J.D.(1972). Step-down passive avoidance : CER or specific avoidance ? Psychon. Sci., 27, 27-28.

BARNES D.M. (1987). Neural models yield data on learning. Science, 236, 1628-1629.

BARNES D.M. (1988). NMDA receptors trigger excitement. Science, 239,254-256.

BARONDES S.H. (1965). Relationship of biological regulatory mechanisms to learning and memory. Nature, 205, 18-21.

BARONDES S.H. (1969). Implications of studies with inhibitors on cerebral protein synthesis for "molecular" and "molar" views of memory. In S. Bogoch (Ed.), The Future of the Brain Sciences. Plenum Press, New York, pp. 344-348.

BARONDES S.H. (1970a).Some critical variables in studies of the effect of inhibitors of protein synthesis on memory. In W.L. Byrne (Ed.), Molecular Approaches to Learning and Memory. Academic Press, New York, pp. 27-34.

BARONDES S.H. (1970b). Multiple steps in the biology of memory. In F.O. Schmitt (Ed.), The Neurosciences: Second Study Program. The Rockefeller University Press, New York, pp. 272-278.

BARONDES S.H.(1975). Protein synthesis dependent and protein synthesis independent memory storage processes. In D. Deutsch, J.A. Deutsch (Eds), Short-term memory, Academic Press, New York, pp. 379-390.

BARONDES S.H., COHEN H.D. (1966). Puromycin effect on successive phases of memory storage. Science, 151, 594-595.

BARONDES S.H., COHEN H.D. (1967a). Delayed and sustained effect of acetoxycycloheximide on memory in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 58, 157-164.

BARONDES S.H., COHEN H.D. (1967b). Comparative effects of cycloheximide and puromycin on cerebral protein synthesis and consolidation of memory in mice. Brain Res., 4, 44-51.

BARONDES S.H., COHEN H.D. (1968a). Memory impairment after subcutaneous injection of acetoxycycloheximide. Science, 160, 556-557.

BARONDES S.H., COHEN H.D. (1968b). Arousal and the conversion of "short-term" to "long-term" memory. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 61, 923-929.

BARONDES S.H., JARVIK M.E. (1964). The influence of actinomycin-D on brain RNA synthesis and on memory. J. Neurochem., 11, 187-195.

BARRACO R.A., STETTNER L.J. (1976). Antibiotics and memory. Psychol. Bull., 83, 242-302.

BARTUS R.T., DEAN R.L., PONTECORNOT M.J., FLICKER C. (1985). The cholinergic hypothesis: a historical overview, current perspective, and future directions. In D. Olton, E. Gamzu, S. Corkin (Eds.), Memory Dysfunctions: An Integration of Animal and Human Research from Preclinical and Clinial Perspectives. Annals of the New York Academy of Sciences, pp. 332-358.

BATESON P.P.G. (1970). Are they really the products of learning? In G. Horn, R.A. Hinde (Eds.), Short-term changes in Neural Activity and Behaviour. C.U.P., pp. 553-564.

BATESON P.P.G., HORN G., ROSE S.P.R. (1969). Effects of an imprinting procedure on regional incorporation of tritiated lysine into protein of chick brain. Nature, 223, 534-535.

BATESON P.P.G., HORN G., ROSE S.P.R. (1972). Effects of early experience on regional incorporation of precursors into RNA and protein in the chick brain. Brain Res., 39, 449-465.

BECKER J., MICHAELIS E.K. (1977). Comparison of the cycloheximide and food satiation effects on a discrimination task. Pharmacol. Biochem. Behav., 6, 631-635.

BELESLIN D.B., SAMARDZIC R. (1975). Inhibitors of protein synthesis and the central regulation of body temperature. Neuropharmacol., 14, 151-153.

BERGER T.W.(1984). Long-term potentiation of hippocampal synaptic transmission affects rate of behavioral learning. Science, 224, 627-630.

BERMAN R.F., KESNER R.P., PARTLOW L.M. (1978). Passive avoidance impairment in rats following cycloheximide injection into the amygdala. Brain Res., 158, 171-188.

BERNET F.(1977). Bases neuro-végétatives de la réactivité émotionnelle chez le rat. Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Lille I.

BERNET F., DENIMAL J. (1978). Réactivité émotionnelle et activité adréno-sympathique chez le rat. Physiol. Behav., 20, 135-141.

BERRIDGE M.(1985). Les molécules de la communication dans la cellule. Pour la science, 98, 134-146.

BLANCHARD R.J., BLANCHARD D.C. (1968). Passive avoidance: a variety of fear conditioning? Psychon. Sci., 13, 17-18.

BLANCHARD R.J., BLANCHARD D.C. (1969). Crouching as an index of fear. J. Comp. Physiol. Psychol., 67, 370-375.

BLISS T.V.P.(1979). Synaptic plasticity in the hippocampus. Trends in NeuroSciences, 1979, 2, 42-45.

BLISS T.V.P., DOLPHIN A.C.(1982). What is the mechanism of long-term potentiation in the hippocampus ? Trends in NeuroSciences, 5, 289-290.

BLISS T.V.P., LOMO T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. (London), 232, 331-356.

BLOCH V. (1970). Facts and hypotheses concerning memory consolidation processes. Brain Res., 24, 561-575.

BLOCH V. (1973). L'activation cérébrale et la fixation mnésique. Arch. Ital. Biol., III, 577-590.

BLOCH V. (1976). Brain activation and memory consolidation. In M.R. Rosenzweig, E.L. Bennett (Eds.), Neural Mechanisms of Learning and Memory. The MIT Press, Cambridge, pp. 583-590.

BLOCH V., DENTI A., SCHMALTZ G. (1966). Effets de la stimulation réticulaire sur la phase de consolidation de la trace mnésique. J. Physiol. (Paris), 58, 469-470.

BLOCH V., DEWEER B. (1968). Rôle accélérateur de la stimulation réticulaire sur la phase de consolidation mnésique d'un apprentissage en un seul essai. C.R. Acad. Sci. (Paris), 266, 384-387.

BLOCH V., DEWEER B., HENNEVIN E. (1970). Suppression de l'amnésie rétrograde et consolidation d'un apprentissage à essai unique par stimulation réticulaire. Physiol. Behav., 5, 1235-1241.

BLOCH V., LAROCHE S. (1984). Facts and hypotheses related to the search for the engram. In G. Lynch, J.L. McGaugh, N.M. Weinberger (Eds.), Neurobiology of Learning and Memory. The Guilford Press, New York, pp. 249-260.

BLOCH V., LAROCHE S.(1985). Enhancement of long-term potentiation in the rat dentate gyrus by post-trial stimulation of the reticular formation. J. Physiol., (London), 360, 215-231.

BLOOM A.S., QUINTON E.E., CARR L.A. (1977). Effects of cycloheximide, diethyldithiocarbamate and D-amphetamine on protein and catecholamine biosynthesis in mouse brain. Neuropharmacol., 16, 411-418.

BOLAS K.C., BELLINGHAM W.P., MARTIN G.M. (1979). Aversive properties of cycloheximide versus memory inhibition in chickens' formation of visually cued food aversions. Pharmacol. Biochem. Behav., 10, 251-254.

BOLLES R.C. (1971). Species-specific defense reactions. In F.R. Brush (Ed.), Aversive Conditioning and Learning. Academic Press, New York, pp. 183-233.

BOLLES R.C., COLLIER A.C. (1976). The effect of predictive cues on freezing in rats. Anim. Learn. Behav., 4, 6-8.

BOOTH D.A. (1967). Vertebrate brain ribonucleic acids and memory formation. Psychol. Bull., 68, 149-177.

BOOTH D.A. (1970). Neurochemical changes correlated with learning and memory retention. In G. Ungar (Ed.), Molecular Mechanisms in Memory and Learning. Plenum Press, New York, pp. 1-57.

BOOTH D.A., PILCHER C.W.T. (1973). Behavioural effects of protein synthesis inhibitors: consolidation blockade or negative reinforcement? In G.B. Ansell, P.B. Bradley (Eds.), Macromolecules and Behaviour. The Mac Millan Press, London, pp. 105-112.

BOOTH D.A., SIMSON P.C. (1973). Aversion to a cue acquired by its association with effects of an antibiotic in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 84, 319-323.

BOTWINICK C.Y., QUARTERMAIN D. (1974). Recovery from amnesia induced by pre-test injections of monoamine oxidase inhibitors. Pharmacol. Biochem. Behav., 2, 375-379.

BOWMAN R.E., STROBEL D.A. (1969). Brain RNA metabolism in the rat during learning. J. Comp. Physiol. Psychol., 67, 448-456.

BRIGGS M.H., KITTO G.B. (1962). The molecular basis of memory and learning. Psychol. Rev., 69, 537-541.

BRINK J.J., DAVIS R.E., AGRANOFF B.W. (1966). Effects of puromycin, acetoxycycloheximide and actinomycin-D on protein synthesis in goldfish brain. J. Neurochem., 13, 889-896.

BROADHURST P.L. (1957). Determinants of emotionality in the rat. I. Situational factors. Brit. J. Psychol., 48, 1-12.

BROWNING M., DUNWIDDIE T., BENNETT W.F., GISPEN W.H., LYNCH G (1979). Synaptic phosphoproteins : specific changes after repetitive stimulation of the hippocampal slice. Science, 203, 60-62.

BüNNING E. (1967). The Physiological Clock. Springer Verlag, New York.

BYRNE J.H. (1985). Neural and molecular mechanisms underlying information storage in Aplysia: implications for learning and memory. Trends in NeuroSciences, 8, 478-482.

BYRNE J.H. 1987). Cellular analysis of associative learning. Physiol. Behav., 67, 329-439.

BYRNE W.L., SAMUEL D., BENNETT E.L., ROSENZWEIG M.R., WASSERMAN E., WAGNER A.R., GARDNER F., GALAMBOS R., BERGER B.D., MARGULES D.L., FENICHEL R.L., STEIN L., CORSON J.A., ENESCO H.E., CHOROVER S.L., HOLT C.E., SCHILLER P.H., CHIAPPETA L., JARVIK M.E., LEAF R.C., DUTCHER J.D., HOROVITZ Z.P., CARLSON P.L. (1966). Memory transfer. Science, 153, 658-659.

C

CAIN D.P., CORCORAN M.E., STAINES W.A. (1980). Effects of protein synthesis inhibition on kindling in the mouse. Exp. Neurol., 68, 419-419.

CARDO B. (1966). Les bases biochimiques de la mémoire. Année Psychol., 2, 495-509.

CARDO B. (1978). Fonctions des systèmes cholinergiques hippocampiques dans certaines opérations mnésiques précoces. In J. Delacour (Ed.), Neurobiologie de l'apprentissage, Masson, Paris, pp. 54-71.

CARNEY R.E. (1965). Transfer of learned response by RNA injection. Science, 150, 228.

CASPY T., LUBOW R.E. (1981). Performance decrement following shock preexposure: the effect of number and duration of escapable and unescapable shocks. Psychol. Rec., 31, 183-194.

CASTELLUCCI V.F., FROST W.N., GOELET P., MONTAROLO P.G., SCHACHER S., MORGAN J.A., BLUMENFELD H., KANDEL E.R. (1986). Cell and molecular analysis of long-term sensitization in Aplysia. J. Physiol. (Paris), 81, 349-357.

CH'IH J.J., OLSZYNA D.M., DEVLIN T.M. (1976). Alteration in plasma and cellular enzyme and protein levels after lethal and non-lethal doses of cycloheximide in the rat. Biochem. Pharmacol., 25, 2407-2408.

CHANGEUX J.P., DANCHIN A. (1976). Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. Nature, 264, 705-712.

CHAPOUTHIER G. (1973). Essais de transfert par voie chimique d'informations acquises par le cerveau: étude critique. Thèse de Doctorat ès -Sciences, Université Louis Pasteur, Strasbourg.

CHAPOUTHIER G. (1974). Aspects chimiques de l'apprentissage. Rev. Quart. Sci., 145, 279-300.

CHAPOUTHIER G. (1978). Discussion critique des transferts par voie chimique d'informations acquises par le cerveau. In J. Delacour (Ed.), Neurobiologie de l'Apprentissage, Paris, Masson, pp. 72-83.

CHERKIN A. (1971). Biphasic time course of performance after one-trial avoidance training in the chick. Comm. Behav. Biol., 5, 379-381.

CHERKIN A. (1972). Retrograde amnesia in the chick: resistance to the reminder effect. Physiol. Behav., 8, 949-955.

CLARK R. (1967). Retention of a passive avoidance response in mice. Psychon. Sci., 7, 29-30.

COHEN H.D. (1970). Learning, memory, and metabolic inhibitors. In G. Ungar (Ed.), Molecular Mechanisms in Memory and Learning, Plenum Press, New York, pp. 59-70.

COHEN H.D., BARONDES S.H. (1966). Further studies of learning and memory after intracerebral actinomycin-D. J. Neurochem., 13, 207-211.

COHEN H.D., BARONDES S.H. (1967). Puromycin effect on memory may be due to occult seizures. Science, 157, 333-334.

COHEN H.D., BARONDES S.H. (1968a). Cycloheximide impairs memory of an appetitive task. Comm. Behav. Biol., 1, 337-340.

COHEN H.D., BARONDES S.H. (1968b). Effect of acetoxycycloheximide on learning and memory of a light-dark discrimination. Nature, 218, 271-273.

COHEN H.D., ERVIN F., BARONDES S.H. (1966). Puromycin and cycloheximide: different effects on hippocampal electrical activity. Science, 154, 1557-1558.

COLEMAN M.S., WILSON J.E., GLASSMAN E. (1971). Incorporation of uridine into polysomes of mouse brain during extinction. Nature, 229, 54-55.

COLLINGRIDGE G.L., BLISS T.V.P. (1987). NMDA receptors-their role in long-term potentiation. Trends in NeuroSciences, 10, 288-293.

COONS E.E., MILLER N.E. (1960). Conflict versus consolidation of memory traces to explain "retrograde amnesia" produced by electroconvulvise shock. J. Comp. Physiol. Psychol., 53, 524-531.

COTTRELL G.A. NAKAJIMA S. (1977). Effect of corticosteroids in the hippocampus on passive avoidance behavior in the rat. Pharmacol. Biochem. Behav., 7, 277-280.

CRICK F. (1984). Memory and molecular turnover. Nature, 312,101.

CROWELL C.R., ANDERSON D.C. (1981). Influence of duration and number of inescapable shocks on intrashock activity and subsequent interference effects. Anim. Learn. Behav., 9, 28-37.

D

DANIELS D. (1971a). Effects of actinomycin-D on memory and brain RNA synthesis in an appetitive learning task. Nature, 231, 395-397.

DANIELS D. (1971b). Acquisition, storage, and recall of memory for brightness discrimination by rats following intracerebral infusion of acetoxycycloheximide. J. Comp. Physiol. Psychol., 76, 110-118.

DANIELS D. (1972). Effects of acetoxycycloheximide on appetitive learning and memory. Quart. J. Exp. Psychol., 24, 102-104.

DAVIES P. (1985). A critical review of the role of the cholinergic system in human memory and cognition. In D. Olton, E. Gamzu, S. Corkin (Eds.), Memory dysfunctions: an integration of animal and human research from preclinical and clinical perspectives, Annals of the New York Academy of Sciences, pp. 212-217.

DAVIS H.P., ROSENZWEIG M.R., BENNETT E.L., ORME A.E. (1978). Recovery as a function of the degree of amnesia due to protein synthesis inhibition. Pharmacol. Biochem. Behav., 8, 701-710.

DAVIS H.P., ROSENZWEIG M.R., BENNETT E.L., SQUIRE L.R. (1980). Inhibition of cerebral protein synthesis: dissociation of nonspecific effects and amnesic effects. Behav. Neural Biol., 28, 99-104.

DAVIS H.P., ROSENZWEIG M.R., GROVE E.A., BENNETT E.L. (1984). Investigation of the reported protective effect of cycloheximide on memory. Pharmacol. Biochem. Behav., 20, 405-413.

DAVIS H.P., ROSENZWEIG M.R., KINKADE P.T., BENNETT E.L. (1981). Effects of anisomycin on retention of the passive-avoidance habit as a function of age. Exp. Aging Res., 7, 33-44.

DAVIS H.P., SPANIS C.W., SQUIRE L.R. (1976). Inhibition of cerebral protein synthesis; performance at different times after passive avoidance training. Pharmacol. Biochem. Behav., 4, 13-16.

DAVIS H.P., SQUIRE L.R. (1984). Protein synthesis and memory: a review. Psychol. Bull., 96, 518-559.

DAY T.A., OVERSTREET D.H., SCHILLER G.D. (1977). Centrally administered cycloheximide in rats: behavioural concomitants and modulation of amnesic effects by biogenic amines. Pharmacol. Biochem. Behav., 6, 557-565.

DELACOUR J. (1984). Neurobiologie de l'apprentissage. In J. Delacour (Ed), Neurobiologie des comportements . Hermann, Paris, pp. 216-257.

DEMINIERE J.M., CARDO B. (1971). Activité unitaire corticale chez la souris après injection locale d'actinomycine-D. Physiol. Behav., 6, 663-665.

DESTRADE C. (1979). Le phénomène de réminiscence chez la souris: conditions normales d'apparition et effets de certaines stimulations électriques centrales. Thèse de Doctorat ès - Sciences, Université de Bordeaux I.

DESTRADE C., SOUMIREU-MOURAT B., CARDO B. (1973). Effects of posttrial hippocampal stimulation on acquisition of operant behavior in the mouse. Behav. Biol., 8, 713-724.

DEUTSCH J.A. (1969). The physiological basis of memory. Ann. Rev. Psychol., 20, 85-104.

DEUTSCH J.A. (1971). The cholinergic synapse and the site of memory. Science, 174, 788-794.

DEWEER B. (1970). La période de consolidation mnésique: quelques données apportées par l'expérimentation sur l'animal. Année. Psychol., 1, 195-221.

DEWEER B. (1985). Contexte et oubli: contribution à l'étude de l'évocation mnésique chez l'animal. Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Paris-Sud.

de WIED D.(1977). Peptides and behavior. Life Sci., 20, 195-204.

DINGMAN W., SPORN M.B. (1964). Molecular theories of memory.Science, 144, 26-29.

DUBOIS-HENNEVIN E. (1976). Relations entre le sommeil paradoxal et les processus d'acquisition; Approche des mécanismes mis en jeu. Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Paris-Sud.

DUDAI Y. (1985). Genes, enzymes and learning in Drosophila. Trends in NeuroSciences, 8, 18-21

DUFFY C., TEYLER T.J., SHASHOUA V.E. (1981). Long-term potentiation in the hippocampal slice: evidence for stimulated secretion of newly synthetized proteins. Science, 212, 1148-1151.

DUNN A.J. (1975). Intracerebral injections inhibit amino acid incorporation into brain protein. Brain Res., 99, 405-409.

DUNN A.J. (1976). Biochemical correlates of training experiences: a discussion of the evidence. In M.R. Rosenzweig, E.L. Bennett (Eds.), Neural Mechanisms of Learning and Memory, The MIT Press, Cambridge, pp. 311-320.

DUNN A.J. (1980). Neurochemistry of learning and memory: an evaluation of recent data. Ann. Rev. Psychol., 31, 343-390.

DUNN A.J. (1982). Macromolecules and Behavior. In A. FREDERICQ, L.G. PERIN, O.S. HUART (Eds), Molecular Approaches to Neurobiology, Gronnaingue, Elsevier Netherlands, pp. 317-340.

DUNN A.J., ENTINGH D., ENTINGH T., GISPEN W.H., MACHLUS B., PERUMAL R., REES H.D., BROGAN L. (1974). Biochemical correlates of brief behavioral experiences. In F.O. Schmitt, F.G. Worden (Eds.), The Neurosciences. Third Study Program, The MIT Press, Cambridge, pp. 679-684.

DUNN A.J., GRAY H.E., IUVONE P.M. (1977). Protein synthesis and amnesia: studies with emetine and pactamycin. Pharmacol. Biochem. Behav., 6, 1-4.

DUNN A.J., LEIBMANN S. (1977). The amnestic effect of protein synthesis inhibitors is not due to the inhibition of adrenal corticosteroidogenesis. Behav. Biol., 19, 411-416.

DUNN A.J., REES H.D. (1977). Brain RNA and protein synthesis during training: the interpretation of changes of precursor incorporation. In Drucker-Colin, J.L. McGAUGH (Eds.), Neurobiology of Sleep and Memory, Academic Press, New York, pp. 33-55.

E

EICHENBAUM H., QUENON B.A., HEACOCK A., AGRANOFF B.W. (1976). Differential behavioral and biochemical effects of regional injection of cycloheximide into mouse brain. Brain Res., 101, 171-176.

EIGEN M., DeMAEYER L.C.M. (1965). Summary of two NRP work sessions on information storage and processing in biomolecular systems. Neurosci. Res. Prog. Bull., 3, 1-24.

ENTINGH D., DUNN A., GLASSMAN E., WILSON J.E., HOGAN E., DAMSTRA T. (1975). Biochemical approaches to the biological basis of memory. In M.S. Gazzaniga, C. Blakemore (Eds.), Handbook of Psychobiology. Academic Press, New York, pp. 201-238.

ESSMAN W.B. (1966). Effect of tricyanoaminopropene on the amnesic effect of electroconvulsive shock. Psychopharmacol. (Berlin), 9, 426-433.

ESSMAN W.B., SUDAK F.N. (1964). Single-trial avoidance conditioning in rats. Psychol. Reports, 15, 775-783.

F

FELDMAN J.F. (1967). Lengthening the period of a biological clock in Euglena by cycloheximide, an inhibitor of protein synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 57, 1080-1087.

FIFKOVA E., ANDERSON C.L., YOUNG S.J., VAN HARREVELD A. (1982). Effect of anisomycin on stimulation-induced changes in dendritic spines of the dentate granule cells. J. Neurocytol., 11, 183-210.

FJERDINGSTAD E.J., NISSEN T., ROIGAARD-PETERSEN H.H. (1965). Effect of ribonucleic acid (RNA) extracted from the brain of trained animals on learning in rats. Scand. J. Psychol., 6, 1-6.

FESSARD A. (1970) Approche neurophysiologique des problèmes de la mémoire. In : La mémoire, APSLF (Genève 1968). PUF, Paris,pp.59-98.

FLEXNER J.B., FLEXNER L.B. (1967). Restoration of expression of memory lost after treatment with puromycin. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 57, 1651-1654.

FLEXNER J.B., FLEXNER L.B. (1975). Puromycin's suppression of memory in mice as affected by caffeine. Pharmacol. Biochem. Behav., 3, 13-17.

FLEXNER J.B., FLEXNER L.B., HOFFMAN P.L., WALTER R. (1977). Dose-response relationships in attenuation of puromycin-induced amnesia by neurohypophyseal peptides. Brain Res., 134, 139-144.

FLEXNER J.B., FLEXNER L.B., STELLAR E. (1963). Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. Science, 141, 57-59.

FLEXNER J.B., FLEXNER L.B., STELLAR E., DE LA HABA G., ROBERTS R.B. (1962). Inhibition of protein synthesis in brain and learning and memory following puromycin. J. Neurochem., 9, 595-605.

FLEXNER J.B., FLEXNER L.B., WALTER R., HOFFMAN P.L. (1978). ADH and related peptides: effect of pre- or posttraining treatment on puromycin amnesia. Pharmacol. Biochem. Behav., 8, 93-95.

FLEXNER L.B. (1966). Loss of memory in mice as related to regional inhibition of cerebral protein synthesis. Texas Reports on Biology and Medicine, 24, 3-19.

FLEXNER L.B., FLEXNER J.B. (1966). Effect of acetoxycycloheximide and of an acetoxycycloheximide-puromycin mixture on cerebral protein synthesis and memory in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 55, 369-374.

FLEXNER L.B., FLEXNER J.B. (1968). Intracerebral saline: effect on memory of trained mice treated with puromycin. Science, 159, 330-331.

FLEXNER L.B., FLEXNER J.B., ROBERTS R.B. (1966). Stages of memory in mice treated with acetoxycycloheximide before or immediately after learning. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 56, 730-735.

FLEXNER L.B., FLEXNER J.B., ROBERTS R.B. (1967). Memory in mice analyzed with antibiotics. Science, 155, 1377-1383.

FLEXNER L.B., FLEXNER J.B., STELLAR E. (1965). Memory and cerebral protein synthesis in mice as affected by graded amounts of puromycin. Exp. Neurol., 13, 264-272.

FLEXNER L.B., GOODMAN R.H. (1975). Studies on memory: inhibitors of protein synthesis also inhibit catecholamine synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 11, 4660-4663.

FLEXNER L.B., SEROTA R.G., GOODMAN R.H. (1973). Cycloheximide and acetoxycycloheximide: inhibition of tyrosine hydroxylase activity and amnesic effects. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 70, 354-356.

FLOOD J.F., BENNETT E.L., ORME A.E., ROSENZWEIG M.R. (1975a). Effects of protein synthesis inhibition on memory for active avoidance training. Physiol. Behav., 14, 177-184.

FLOOD J.F., BENNETT E.L., ORME A.E., ROSENZWEIG M.R. (1975b). Relation of memory formation to controlled amounts of brain protein synthesis. Physiol. Behav., 15, 97-102.

FLOOD J.F., BENNETT E.L., ORME A.E., ROSENZWEIG M.R., JARVIK M.E. (1978a). Memory: modification of anisomycin-induced amnesia by stimulants and depressants. Science, 199, 324-326.

FLOOD J.F., BENNETT E.L., ROSENZWEIG M.R., ORME A.E. (1972). Influence of training strength on amnesia induced by pretraining injections of cycloheximide. Physiol. Behav., 9, 589-600.

FLOOD J.F., BENNETT E.L., ROSENZWEIG M.R., ORME A.E. (1973). The influence of duration of protein synthesis inhibition on memory. Physiol. Behav., 10, 555-562.

FLOOD J.F., JARVIK M.E. (1976). Drug influences on learning and memory. In M.R. Rosenzweig, E.L. Bennett (Eds.), Neural Mechanisms of Learning and Memory. The MIT Press, Cambridge, pp. 483-507.

FLOOD J.F., JARVIK M.E., BENNETT E.L., ORME A.E. (1976). Effects of ACTH peptide fragments on memory formation. The Neuropeptides. Pharmacol. Biochem. Behav., 5, suppl. 1, 41-51.

FLOOD J.F., JARVIK M.E., BENNETT E.L., ORME A.E., ROSENZWEIG M.R. (1977a). The effect of stimulants, depressants, and protein synthesis inhibition on retention. Behav. Biol., 20, 168-183.

FLOOD J.F., JARVIK M.E., BENNETT E.L., ORME A.E., ROSENZWEIG M.R. (1977b). Protein synthesis inhibition and memory for pole jump active avoidance and extinction. Pharmacol. Biochem. Behav., 7, 71-77.

FLOOD J.F., LANDRY D.W., BENNETT E.L., JARVIK M.E. (1981). Long-term memory: disruption by inhibitors of protein synthesis and cytoplasmic flow. Pharmacol. Biochem. Behav., 15, 289-296.

FLOOD J.F., ROSENZWEIG M.R., BENNETT E.L., ORME A.E. (1974). Comparison of the effects of anisomycine on memory across six strains of mice. Behav. Biol., 10, 147-160.

FLOOD J.F., SMITH G.E., BENNETT E.L., HEBERT ALBERTI M., ORME A.E., JARVIK M.E. (1986). Neurochemical and behavioral effects of catecholamine and protein synthesis inhibitors in mice. Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 631-645.

FLOOD J.F., SMITH G.E., JARVIK M.E. (1980). A comparison of the effects of localized brain administration of catecholamine and protein synthesis inhibitors on memory processing. Brain Res., 197, 153-165.

FLOOD J.F., VIDAL D., BENNETT E.L., ORME A.E., VASQUEZ S., JARVIK M.E. (1978a). Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroïds. Pharmacol. Biochem. Behav., 8, 81-87.

FREEDMAN L.S., JUDGE M.E., QUARTERMAIN D. (1982). Effects of cycloheximide, a protein synthesis inhibitor, on mouse brain catecholamine biochemistry. Pharmacol. Biochem. Behav., 17, 187-191.

G

GAITO J. (1963). DNA and RNA as memory molecules. Psychol. Rev., 70, 471-480.

GAITO J. (1976). Molecular psychobiology of memory: its appearance, contributions and decline. Physiol. Psychol., 4, 476-484.

GALAMBOS R. (1961). A glia-neural theory of brain function. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 47, 129-136.

GARCIA J., ERVIN F.R., KOELLING R.A. (1966). Learning with prolonged delay of reinforcement. Psychon. Sci., 5, 121-122.

GARCIA J., KIMELDORF D.J., KOELLING R.A. (1955). Conditioned aversion to saccharin resulting from exposure to gamma radiation. Science, 122, 157-158.

GARREN L.D., NEY R.L., DAVIS W.W. (1965). Studies on the role of protein synthesis in the regulation of corticosterone production by adrenocorticotropic hormone in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 53, 1443-1450.

GARTSIDE I.B. (1968). Mechanisms of sustained increases in firing rates of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. Nature, 220, 383-384.

GELLER A., JARVIK M.E. (1970). The role of consolidation in memory. In R.E. Bowman, S.P. Datta (Eds.), Biochemistry of Brain and Behavior, New York, Plenum Press, pp. 245-277.

GELLER A., JARVIK M.E., ROBUSTELLI F. (1970). Incubation and the kamin effect. J. Exp. Psychol., 85, 61-65.

GELLER A., ROBUSTELLI F., BARONDES S.H., COHEN H.D., JARVIK M.E. (1969). Impaired performance by post-trial injections of cycloheximide in a passive avoidance task. Psychopharmacol. (Berlin), 14, 371-376.

GELLER A., ROBUSTELLI F., JARVIK M.E. (1970). A parallel study of the amnesic effects of cycloheximide and ECS under different strengths of conditioning. Psychopharmacol. (Berlin), 16, 281-289.

GIBBS M.E. (1976). Modulation of cycloheximide resistant memory by sympathomimetic agents. Pharmacol. Biochem. Behav., 4, 703-707.

GIBBS M.E. (1976a). Effects of amphetamine on short-term, protein-independent, memory in day-old chickens. Pharmacol. Biochem. Behav., 4, 305-309.

GIBBS M.E., LECANUET J.P. (1981). Disruption of imprinting by memory inhibitors. Anim. Behav., 29, 572-580.

GIBBS M.E., MARK R.F. (1973). Inhibition of Memory Formation. New York, Plenum Press.

GIBBS M.E., NG K.T. (1977). Psychobiology of memory: towards a model of memory formation. Biobehav. Rev., 1, 113-136.

GIBBS M.E., NG K.T. (1979). Similar effects of a monoamine oxidase inhibitor and a sympathomimetic amine on memory formation. Pharmacol. Biochem. Behav., 11, 335-339.

GISPEN W.H., PERUMAL R., WILSON J.E., GLASSMAN E. (1977). Phosphorylation of proteins of synaptosome-enriched fractions of brain during short-term training experience: the effects of various behavioral treatments. Behav. Biol., 21, 358-363.

GIUDITTA A., PERRONE CAPANO C., D'ONOFRIO G., TONIATTI C., MENNA T., HYDEN H. (1986). Synthesis of rat brain DNA during acquisition of an appetitive task. Pharmacol. Biochem. Behav., 25, 651-658.

GLASSMAN E. (1969). The biochemistry of learning: an evaluation of the role of RNA and protein. Ann. Rev. Biochem., 37, 605-646.

GLASSMAN E. (1974). Macromolecules and behavior: a commentary. In F.O. Schmitt, F.G. Worden (Eds.), The Neuroscience. Third Study Program. The MIT Press, Cambridge, pp. 667-677.

GLICKMAN S.E. (1961). Perseverative neural processes and consolidation of the memory trace. Psychol. Bull., 58, 218-233.

GLUSHCHENKO T.S., PEVSNER L.Z., BRUMBERG V.A. (1977). Synthesis of brain-specific proteins in rat hippocampus in the course of conditional reflex formation. Act. Nerv. Sup., (Praha), 19, 148.

GODDARD G.V., McINTYRE D.C., LEECH C.K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Exp. Neurol., 25, 295-330.

GOELET P., CASTELLUCCI V.F., SCHACHER S., KANDEL E.R. (1986). The long and the short of long-term memory-a molecular framework. Nature., 322, 419-422.

GOLD P.E., FARRELL W., KING R.A. (1971). Retrograde amnesia after localized brain shock in passive-avoidance learning. Physiol. Behav., 7, 709-712.

GOLD P.E., KING R.A. (1974). Retrograde amnesia: storage failure versus retrieval failure. Psychol. Rev., 81, 465-469.

GOLD P.E., McGAUGH J.L. (1978). Neurobiology and memory: modulators, correlates and assumptions. In T.J. Teyler (Ed), Brain and Learning. Reidel Publishing Company, Dordrecht/Holland,pp. 93-103.

GOLDSMITH L.J. (1967). Effect of intracerebral actinomycin-D and of electroconvulsive shock on passive avoidance. J. Comp. Physiol. Psychol., 63, 126-132.

GOLDSTEIN D.B., GOLDSTEIN A. (1961). Possible role of enzyme inhibition and repression in drug tolerance and addiction. Biochem. Pharmacol., 8,48.

GOODKIN F. (1976). Rats learn the relationship between responding and environmental events: an expansion of the learned helplessness hypothesis. Learning and Motivation, 7, 382-393.

GOODMAN R.H., FLEXNER J.B., FLEXNER L.B. (1975). The effect of acetoxycycloheximide on rate of accumulation of cerebral catecholamines from circulating tyrosine as related to its effect on memory. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 72, 479-482.

GRAHAME-SMITH D.G. (1972). The prevention by inhibitors of brain protein synthesis of the hyperactivity and hyperpyrexia produced in rats by monoamine oxidase inhibition and the administration of L-Tryptophan or 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine. J. Neurochem., 19, 2409-2422.

GRAY J.A. (1975). Elements for a two-process theory of learning. Academic Press, New York.

GRECKSCH G., MATTHIES H. (1980). Two sensitive periods for the amnesic effect of anisomycin. Pharmacol. Biochem. Behav., 12, 663-665.

GRECKSCH G., OTT T., MATTHIES H. (1980). The effect of intrahippocampally applied anisomycin on the retention of brightness discrimination in rats. Behav. Neural Biol., 29, 281-288.

GREENOUGH W.T (1976). Enduring brain effects of differential experience and training. In M.R. Rosenzweig, E.L. Bennett (Eds.), Neural Mechanisms of Learning and Memory, The MIT Press, Cambridge, pp. 255-278.

GREENOUGH W.T. (1984). Possible structural substrates of plastic neural phenomena. In G. Lynch, J.L. McGaugh, N.M. Weinberger (Eds), Neurobiology of Learning and Memory. The Guildford Press, New York, pp. 470-478.

GREENOUGH W.T., JURASKA J.M., VOLKMAR F.R. (1979). Maze training effects on dendritic branching in occipital cortex of adult rats. Behav. Neural Biol., 26, 287-297.

GRIFFITH J.S., MAHLER H.R. (1969). DNA ticketing theory of memory. Nature, 223, 580-582.

GROSSMAN S.P. (1967). A textbook of physiological psychology. J. Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 851-882.

GUROWITZ E.M. (1969). The molecular Basis of Memory. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J.

GUTWEIN B.M., QUARTERMAIN D., McEWEN B.S. (1974). Dissociation of cycloheximide's effects on activity from its effects on memory. Pharmacol. Biochem. Behav., 2, 753-756.

GUTWEIN B.M., SHIROMANI P.J., FISHBEIN W. (1980). Paradoxical sleep and memory: long-term disruptive effects of anisomycin. Pharmacol. Biochem. Behav., 12, 377-384.

H

HALL M.E., SCHLESINGER K., STAMM E. (1976). Prevention of memory loss following puromycin treatment. Pharmacol. Biochem Behav., 4, 353-355.

HARS B. (1980). Consolidation, rappel, réactivation. Année Psychol., 80, 237-265.

HEBB D.O. (1949). The organization of behavior. Wiley, New York.

HECHTER O., HALKERSTON I.D.K. (1964). On the nature of macromolecular coding in neuronal memory. Perspect. Biol. Med., 183-198.

HENNEVIN E., LECONTE P. (1977). Etude des relations entre le sommeil paradoxal et les processus d'acquisition. Physiol. Behav., 18, 307-319.

HINE B., PAOLINO R.M. (1970). Retrograde amnesia: production of skeletal but not cardiac response gradient by electroconvulsive shock. Science, 169, 1224-1226.

HÖKFELT T., JOHANSSON O., GOLDSTEIN M. (1984). Chemical anatomy of the brain. Science, 225, 1326-1334.

HORN G. (1971). Biochemical, morphological and functional changes in the central nervous system associated with experience. Act. Nerv. Sup., 13, 119-130.

HORN G., ROSE S.P.R., BATESON P.P.G. (1973). Experience and plasticity in the central nervous system. Science, 181, 506-514.

HUGANIR R.L., DELCOUR A.H., GREENGARD P., HESS G.P. (1986). Phosphorylation of the nicotinic acetylcholine receptor regulates its rate of desensitization. Nature, 321, 774-776.

HYDEN H. (1965). Activation of nuclear RNA of neurons and glia in learning. In D.P. Kimble (Ed), Learning, Remembering, and Forgetting, vol. 1: The Anatomy of Memory. Science and Behavior Books Inc., Palo Alto, pp. 178-239.

HYDEN H. (1967). Biochemical changes accompanying learning. In G.C. Quarton, T. Melnechuk, F.O. Schmitt (Eds.), The Neurosciences, New York, The Rockefeller University Press. pp. 765-771.

HYDEN H. (1973a). Changes in brain protein during learning. In G.B. Ansell, P.B. Bradley (Eds.), Macromolecules and Behaviour, The MacMillan Press, London, pp. 3-26.

HYDEN H. (1973b). RNA changes in brain cells during changes in behaviour and function. In G.B. Ansell, P.B. Bradely (Eds.), Macromolecules and Behaviour, The MacMillan Press, London, pp. 51-75.

HYDEN H., EGYHAZI E. (1962). Nuclear RNA changes of nerve cells during a learning experiment in rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48, 1366-1373.

HYDEN H., EGYHAZI E. (1963). Glial RNA changes during a learning experiment in rats. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 49, 618-624.

HYDEN H., EGYHAZI E. (1964). Changes in RNA content and base composition in cortical neurons of rats in a learning experiment involving transfer of handedness. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 52, 1030-1035.

HYDEN H., LANGE P.W. (1970). S-100 brain protein: correlation with behavior. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 67, 1959-1966.

HYDEN H., LANGE P.W. (1972a). Protein changes in different brain areas as a function of intermittent training. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69, 1980-1984.

HYDEN H., LANGE P.W. (1972b). Protein synthesis in hippocampal nerve cells during re-reversal of handedness in rats. Brain Res., 45, 314-317.

I

IRWIN S., BANUAZIZI A., KALSNER S., CURTIS A. (1968). One-trial learning in the mouse. Psychopharmacologia, 12, 286-302.

ISRAEL M., MOREL N. (1987). La transmission chimique cholinergique: mécanismes de contrôle. Rev. Neurol., 143, 89-97.

IVERSEN L.L. (1979). The chemistry of the brain. Sc. Amer., 241, 134-149.

J

JACKLET J.W. (1977). Neuronal circadian rhythm : phase shifting by a protein synthesis inhibitor. Science, 198, 69-71.

JACOBSON A.L., BABICH F.R., BUBASH S., JACOBSON A. (1965). Differential-approach tendencies produced by injection of RNA from trained rats. Science, 150, 636-637.

JAFFARD R. (1978). Mécanismes cholinergiques hippocampiques associés aux processus d'apprentissage et de mémorisation : étude comportementale et neurochimique sur trois lignées de Souris consanguines. Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Bordeaux I.

JEFFREY P.L., GIBBS M.E. (1976). Biochemical actions of sympathomimetic drugs which overcome cycloheximide-induced amnesia. Pharmacol. Biochem. Behav., 5, 571-576.

JOHN E.R. (1967). Mechanisms of Memory. Academic Press, New York,

JONEC V., WASTERLAIN C.G. (1979). Effect of inhibitors of protein synthesis on the development of kindled seizures in rats. Exp. Neurol., 66, 524-532.

JORK R., GRECKSCH G., MATTHIES H. (1986). Impairment of glycoprotein fucosylation in rat hippocampus and the consequences on memory formation. Pharmacol., Biochem., Behav.,25, 1137-1144.

JUDGE M.E., QUARTERMAIN D. (1982). Alleviation of anisomycin-induced amnesia by pre-test treatment with lysine-vasopressin. Pharmacol., Biochem. Behav., 16, 463-466.

K

KALAT J.W. (1973). Taste-aversion learning in dead rats. The Worm Runner's Digest., 15, 59-60.

KALAT J.W. (1974). Taste salience depends on novelty, not concentration, in taste-aversion learning in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 86, 47-50.

KAMEYAMA T., NABESHIMA T., KOZAWA T. (1986). The antagonistic effects of naloxone on cycloheximide and anisomycin-induced amnesia. Pharmacol. Biochem. Behav., 25, 567-572.

KAMMERER E., RAUCA Ch., MATTHIES H. (1982). Cholinergic activity of the hippocampus and permanent memory storage. In Ajmone-Marsan, H. Matthies (Eds.), Neuronal Plasticity and Memory Formation, Raven Press, New York, pp. 387-395.

KANDEL E.R., SPENCER W.A. (1968). Cellular neurophysiological approaches in the study of learning. Physiol. Rev., 48, 65-134.

KANETO H., KOSAKA N., HIROTA N. (1982). Timing of cycloheximide administration and inhibition of the development of analgesic tolerance to morphine. Life Sci., 31, 2351-2354.

KASPROW W., SCHACHTMAN T.R., BALAZ M.A., MILLER R.R. (1983). Attenuation of experimental retrograde amnesia through pretraining administration of a dissimilar amnesic agent. Physiol. Behav., 30, 193-196.

KATZ J.J., HALSTEAD W.C. (1950). Protein organization and mental function. Comp. Psychol. Monogr., 20, 1-38.

KESNER R.P., CONNER H.S. (1972). Independence of short- and long-term memory : a neural system analysis. Science, 176, 432-434.

KESNER R.P., PARTLOW L.M., BUSH L.G., BERMAN R.F. (1981). A quantitative regional analysis of protein synthesis inhibition in the rat brain following localized injection of cycloheximide. Brain Res., 209, 159-176.

KIMBLE D.P. (1965). Learning, Remembering, and Forgetting. Vol. I: The Anatomy of Memory. Science and Behavior Books, Inc., Palo Alto.

KING R.A., GLASSER R.L. (1970). Duration of electroconvulsive shock-induced retrograde amnesia in rats. Physiol. Behav., 5, 335-339.

KISS J. (1977). Synthesis and transport of newly formed proteins in dendrites of rat hippocampal pyramidal cells. An electron microscope and autoradiographic study. Brain Res., 124, 237-250.

KOMETIANI P.A., ALEKSIDZE N.G., KLEIN E.E. (1982). The neurochemical correlates of memory. Prog. Neurobiol., 18, 181-229.

KRÜG M., LÖSSNER B., OTT T. (1984). Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats. Brain Res., Bull., 13, 39-42.

L

LABORIT H. (1971). Corrélations entre synthèse protéique et sérotonine dans diverses activités du système nerveux central. Agressologie, 12, 9-24.

LANDAUER T.K. (1964). Two hypotheses concerning the biochemical basis of memory. Psychol. Rev., 71, 167-179.

LAROCHE S. (1981). Conditionnement des cellules hippocampiques et potentialisation synaptique prolongée : étude des facilitations de la mémorisation par stimulation réticulaire. Thèse 3ème cycle, Université de Paris-Sud.

LAROCHE S. (1985). What can the long-term potentiation procedure tell us about the neural mechanisms of learning and memory? In B.E Will,P. Schmitt, J.C. Dalrymple-Alford (Eds), Brain Plasticity, Learning, and Memory. Advances in Behavioral Biology, vol. 28. Plenum Press, New York.

LAROCHE S., BLOCH V. (1982). Conditioning of hippocampal cells and long-term potentiation : an approach to mechanisms of posttrial memory facilitation. In C. Ajmone Marsan, H. Matthies (Eds), Neuronal plasticity and memory formation. I.B.R.O. Monograph Series,vol. 9, Raven Press, New York, pp. 575-587.

LASHLEY K.S. (1929). Brain mechanisms and intelligence. University of Chicago Press, Chicago.

LECCESE A.P., QUINTON E.E. (1983). Attenuation of cycloheximide-induced amnesia in mice with strychnine sulfate. Behav. Neurosci., 97, 323-326.

LECONTE P. (1975). Mise en évidence du rôle de la phase paradoxale du sommeil dans les processus de mémorisation. Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Paris-Sud.

LECONTE P., HENNEVIN E. (1973). Caractéristiques temporelles de l'augmentation de sommeil paradoxal consécutif à l'apprentissage chez le rat. Physiol. Behav., 11, 677-686.

LECONTE P., HENNEVIN E., BLOCH. (1973). Analyse des effets d'un apprentissage et de son niveau d'acquisition sur le sommeil paradoxal consécutif. Brain Res., 49, 367-379.

LEE K., OLIVER M., SCHOTTLER F., CREAGER R., LYNCH G. (1979). Ultrastructural effects of repetitive synaptic stimulation in the hippocampal slice preparation : a preliminary report. Exp. Neurol. 65, 478-480.

LEHNINGER A.L. (1975). Biochemistry. Worth Publishers,Inc., New York,

LEPINE D., ROUANET H., LEBEAUX M.O. (1976). Manuel d'utilisation du programme VAR 3 : analyse de comparaisons systématiques dans un plan à un facteur aléatoire. (Document ronéotypé). Université de Paris V.

LEWIS D.J. (1969). Sources of experimental amnesia. Psychol. Rev., 76, 461-472.

LEWIS D.J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. Psychol. Bull., 86, 1054-1083.

LISMAN J.E. (1985). A mechanism for memory storage insensitive to molecular turnover: a bistable autophosphorylating kinase. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 82, 3055-3057.

LOGUE A.W. (1979). Taste aversion and the generality of the laws of learning. Psychol. Bull., 86, 276-296.

LöSSNER B., ROSE S.P.R. (1983). Passive avoidance training increases fucokinase activity in right forebrain base of day-old chicks. J. Neurochem., 41, 1357-1363.

LOWRY O.H., ROSEBROUGH N.J., FARR A.L., RANDALL R.J. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193, 265-275.

LUNDBERG J.M., HöKFELT T. (1983). Coexistence of peptides and classical neurotransmitters. Trends in NeuroSciences, 6, 325-333.

LUNDBERG P., CARR L.A. (1978). Effects of anisomycin and CNS stimulants on brain catecholamine synthesis. Pharmacol. Biochem. Behav., 9, 559-561.

LUTTGES M., JOHNSON T., BUCK C., HOLLAND J., GOOD A., McGAUGH J. (1966). An examination of "transfer of learning" by nucleic acid. Science, 151, 834-837.

LUTTGES M.W., ANDRY D.K., MacINNES J.W. (1972). Cycloheximide alters the neural and behavioral responses of mice to electroconvulsive shock. Brain Res., 46, 411-416.

LYNCH G., BAUDRY M. (1984). The biochemistry of memory: a new and specific hypothesis. Science, 224, 1057-1063.

M

MacINNES J.W., LUTTGES M.W. (1972). Interaction of puromycin and cycloheximide with electroconvulsive shock in producing alterations of brain polyribosomes. J. Neurochem., 19, 2889-2892.

MacINNES J.W., LUTTGES M.W. (1973). Interactive effects of cycloheximide and puromycin in altering brain polyribosomes and neural and behavioural responses to electroshock in mice. J. Neurochem., 21, 775-781.

MAH C.J., ALBERT D.J. (1973). Electroconvulsive shock-induced retrograde amnesia : an analysis of the variation in the length of the amnesia gradient. Behav. Biol., 9, 517-540.

MAH C.J., ALBERT D.J., JAMIESON J.L. (1972). Memory storage : evidence that consolidation continues following electroconvulsive shock. Physiol. Behav., 8, 283-286.

MAHO C. (1977). Facilitation d'un conditionnement d'évitement par stimulation réticulaire chez le chat. C.R. Acad. Sci. (Paris), 284, 2523-2526.

MALCUIT G., POMERLEAU A. (1977). Terminologie en Conditionnement et Apprentissage, Les Presses de l'Université du Québec.

MARCANT P. (1982). Rétention d'une aversion conditionnée au goût : décours temporel et effets d'indices de rappel. Thèse de 3e Cycle, Lille.

MARCANT P., SCHMALTZ G., ROY J.C., LECONTE P. (1985). Long-term retention of a poorly learned saccharin aversion : evidence for an incubation effect. Behav. Proc., 11, 15-20.

MARTINEZ J.L., JENSEN R.A.A., McGAUGH J.L. (1981). Attenuation of experimentally-induced amnesia. Progr. Neurobiol., 16, 155-186.

MAST M., BLANCHARD R.J., BLANCHARD D.C. (1982). The relationship of freezing and response suppression in a CER situation. Psychol. Rec., 32, 151-167.

MATTHIES H. (1979). Biochemical, electrophysiological, and morphological correlates of brightness discrimination in rats. In M.A.B. Brazier (Ed.), Brain Mechanisms in Memory and Learning. From the Single Neuron to Man, I.B.R.O., vol. 4. Raven Press, New York, pp. 197-215.

MATTHIES H. (1980). Pharmacology of learning and memory. Trends in Pharmacological Sciences, 1, 333-336.

MATTHIES H. (1982). Plasticity in the nervous system - An approach to memory research. In C. Ajmone Marsan, H. Matthies (Eds.), Neuronal Plasticity and Memory Formation, I.B.R.O., vol. 9. Raven Press, New York, pp. 1-15.

MAYOR S.J. (1969). Memory in the japanese quail: effects of puromycin and acetoxycycloheximide. Science, 166, 1165-1167.

MAYOR S.J. (1973). Puromycin's effects on long-term memory and the acquisition of two successive visual discrimination tasks in japanese quail. Physiol. Psychol., 1, 33-36.

McALLISTER D.E., McALLISTER W.R. (1967). Incubation of fear : an examination of the concept. J. Exp. Res. Pers., 2, 180-190.

McCABE N., ROSE S.P.R. (1985). Passive avoidance training increases fucose incorporation into glycoproteins in chick forebrain slices in vino. Neurochem. Res., 10, 1083-1095.

McCONNELL J.V. (1962). Memory transfer through cannibalism in planarians. J. Neuropsychiat., 3, 42-48.

McGAUGH J.L. (1966). Time-dependent processes in memory storage. Science, 153, 1351-1358.

McGAUGH J.L. (1973). Drug facilitation of learning and memory. Ann. Rev. Pharmacol., 13, 229-241.

McGAUGH J.L., DAWSON R.G. (1971). Modification of memory storage processes. Behav. Sci., 16, 45-63.

McGAUGH J.L., HERZ M.J. (1972). Memory consolidation. Albion Press: San Francisco.

MEKLER L.B. (1967). Mechanisms of biological memory. Nature, 215, 481-484.

MELLANBY J., GRAHAME-SMITH D.G. (1977). The effect of intracerebral injection of cycloheximide on brain protein synthesis and on the hyperactivity syndrome produced by a monoamine oxidase inhibitor and tryptophan. Neuropharmacology, 16, 541-544.

MENDOZA J.E., ADAMS H.E. (1969). Does electroconvulsive shock produce retrograde amnesia? Physiol. Behav., 4, 307-309.

MILLER A. J. (1968). Variations in retrograde amnesia with parameters on electroconvulsive shock and time of testing. J. Comp. Physiol. Psychol., 66, 40-47.

MILLER R.R., SPRINGER A.D (1973). Amnesia, consolidation, and retrieval. Psychol. Rev , 80, 69-79.

MILLER R.R., SPRINGER A.D. (1974). Implications of recovery from experimental amnesia. Psychol. Rev., 81, 470-473.

MISHIMA N., HASHIMOTO T. (1977). Impairment of acquisition of learning by inhibitors of RNA or protein synthesis. Jap. J. Physiol., 27, 267-277.

MIZUMORI S.J.Y., ROSENZWEIG M.R., BENNETT E.L. (1985). Long-term working memory in the rat : effects of hippocampally applied anisomycin. Behav. Neurosci., 99, 220-232.

MOORE W.J., MAHLER H.R. (1965). Introduction to molecular psychology. J. Chem. Educ., 42, 49-60.

MORRIS P.E., BEATON J.M. (1983). Facilitation of an operant task in the rat following injection of whole brain extract. Pharmacol. Biochem. Behav., 19, 241-244.

MURDOCH G.H., ROSENFELD M.G., IVANS R.M. (1982). Eucaryotic transcriptional regulation and chromatin-associated protein phosphorylation by cyclic AMP. Science, 218, 1316-1317.

N

NAGELBERG D.B., NAGY Z.M. (1977). Cycloheximide produced adult-like retention deficits of prior learning in infant mice. Pharmacol. Biochem. Behav., 7, 435-441.

NAKAJIMA S. (1969). Interference with relearning in the rat after hippocampal injection of actinomycin-D. J. Comp. Physiol. Psychol., 67, 457-461.

NAKAJIMA S. (1972). Proactive effect of actinomycin-D on maze performance in the rat. Physiol. Behav., 8, 1063-1067.

NAKAJIMA S. (1973). Biochemical disruption of memory : a re-examination. In W.B. Essman, S. Nakajima (Eds.), Current Biochemical Approaches to Learning and Memory. Halsted. New York, pp. 133-146.

NAKAJIMA S. (1974). Conditioned aversion of water produced by cycloheximide injection. Physiol. Psychol., 2, 484-486.

NAKAJIMA S. (1975). Amnesic effect of cycloheximide in the mouse mediated by adrenocortical hormones. J. Comp. Physiol. Psychol., 88, 378-385.

NESTLER E.J., WALAAS S.I., GREENGARD P. (1984). Neuronal phosphoproteins : physiological and clinical implications. Science, 225, 1357-1364.

O

BU LILLE

OLIVER G.W.O., ROSE G.P., BRIMBLECOMBE R.W., LIVETT B.H. (1979). Analysis of Y-maze learning in mice using cycloheximide. Gen. Pharmacol., 10, 489-497.

OTT T., MATTHIES H. (1973). Some effects of RNA precursors on development and maintenance of long-term memory: hippocampal and cortical pre- and post-training application of RNA precursors. Psychopharmacol. (Berlin), 28, 195-204.

OVERTON D.A. (1974). Experimental methods for the study of state-dependent learning. Feder. Proc., 33, 1800-1813.

OVERTON D.A. (1978). Major theories of state dependent learning. In B.T. Ho, D.W. Richards, D.L. Chute (Eds.), Drug Discrimination and State Dependent Learning, Academic Press, New York, pp. 283-318.

P

PAGANO R.R., BUSH D.F., MARTIN G., HUNT E.B. (1969). Duration of retrograde amnesia as a function of electroconvulsive shock intensity. Physiol. Behav., 4, 19-21.

PAPPAS B.A., GRAY P. (1971). Cue value of dexamethasone for fear-motivated behavior. Physiol. Behav., 6, 127-130.

PEARLMAN C.A., GREENBERG R. (1971). Posttrial REM sleep : a critical period for consolidation of shuttlebox avoidance. Anim. Learn. Behav., 1, 49-51.

PEGRAM V., HAMMOND D., BRIDGERS W. (1973). The effects of protein synthesis inhibition on sleep in mice. Behav. Biol., 9, 377-382.

PETERSON G.M., SQUIRE L.R. (1977). Cerebral protein synthesis and long-term habituation. Behav. Biol., 21, 443-449.

PETERSON L.R. (1966). Short-term verbal memory and learning. Psychol. Rev., 73, 193-207.

PILCHER C.W.T., BOOTH D.A. (1975). Effect of cycloheximide on the long-term retention of reversed paw-preference in the rat. Exp. Brain Res., 23, 161.

PINEL J.P.J., COOPER R.M. (1966a). Demonstration of the Kamin effect after one-trial avoidance learning. Psychon. Sci., 4, 17-18.

PINEL J.P.J., COOPER R.M. (1966b). Incubation and its implication for the interpretation of the ECS gradient effect. Psychon. Sci., 6, 123-124.

PINEL J.P.J., COOPER R.M. (1966c). The relationship between incubation and ECS gradient effects. Psychon. Sci., 6, 125-126.

PLOTNIKOFF N. (1966). Magnesium pemoline : enhancement of learning and memory of a conditioned avoidance response. Science, 151, 703-704.

POHLE W., LÖSSNER B., RÜTHRICH H.L., MATTHIES H. (1974). Incorporation of labelled precursors into brain RNA and proteins during acquisition and consolidation of a brightness discrimination. Erg. Exp. Med., 17, 612-625.

POHLE W., MATTHIES H. (1971). The incorporation of ^{3}H-uridine monophosphate into the rat brain during the training period. A microautoradiographic study. Brain Res., 29, 123-127.

POHLE W., MATTHIES H. (1974). Incorporation of ^{3}H-Leucine into brain cells after learning. Pharmacol. Biochem. Behav., 2, 573-577.

POHLE W., MATTHIES H. (1976). Influence of uridine-5-monophosphate on ^{3}H-Leucine incorporation into hippocampal neurons during learning. Pharmacol. Biochem. Behav., 4, 225-229.

POPOV N., MATTHIES H. (1983). Changes in hippocampal glycoproteins during learning and memory processing. In W. Seifert (Ed), Neurobiology of the hippocampus. Academic Press, London, pp. 473-487.

POPOV N., SCHMIDT S., SCHULZECK S., JORK R., LÖSSNER B., MATTHIES H. (1983). Changes in activities of fucokinase and fucosyltransferase in rat hippocampus after acquisition of a brightness discrimination reaction. Pharmacol. Biochem. Behav., 19, 43-47.

Q

QUARTERMAIN D., ALTMAN H.J. (1982). Facilitation of retrieval by d-amphetamine following anisomycin-induced amnesia. Physiol. Psychol., 10, 283-292.

QUARTERMAIN D., BOTWINICK C.Y. (1975a). Role of the biogenic amines in the reversal of cycloheximide induced amnesia. J. Comp. Physiol. Psychol., 88, 386-401.

QUARTERMAIN D., BOTWINICK C.Y. (1975b). Effect of age of habit on susceptibility to cycloheximide-induced amnesia in mice. J., Comp. Physiol. Psychol., 89, 803-809.

QUARTERMAIN D., FREEDMAN L.S., BOTWINICK C.Y., GUTWEIN B.M. (1977). Reversal of cycloheximide-induced amnesia by adrenergic receptor stimulation. Pharmacol. Biochem. Behav., 7, 259-267.

QUARTERMAIN D., McEWEN B.S., AZMITIA E.C. (1970). Amnesia produced by electroconvulsive shock or cycloheximide : conditions for recovery. Science, 169, 683-686.

QUARTERMAIN D., McEWEN B.S., AZMITIA E.C. (1972). Recovery of memory following amnesia in the rat and mouse. J. Comp. Physiol. Psychol., 79, 360-370.

QUARTERMAIN D., McEWENS B.S. (1970). Temporal characteristics of amnesia induced by protein synthesis inhibitor : determination by shock level. Nature, 228, 677-678.

QUINTON E.E. (1971). The cycloheximide-induced amnesia gradient of a passive avoidance task. Psychon. Sci., 25, 295-296.

QUINTON E.E. (1974a). Cycloheximide induced amnesia and recovery as a function of training parameters. Pharmacol. Biochem. Behav., 2, 173-180.

QUINTON E.E. (1974b). Effects of pretraining on subsequent cycloheximide induced amnesia. Pharmacol. Biochem. Behav., 2, 585-588.

QUINTON E.E. (1978). Subamnesic cycloheximide treatment delays consolidation in mice. J. Comp. Physiol. Psychol., 92, 742-748.

QUINTON E.E., BLOOM A.S. (1977). Effects of d-amphetamine and strychnine on cycloheximide and diethyldithiocarbamate-induced amnesia in mice. J. Comp. Physiol. Psychol., 91, 1390-1397.

QUINTON E.E., KRAMARCY N.R. (1977). Memory impairment correlates closely with cycloheximide dose and degree of inhibition of protein synthesis. Brain Res., 131, 184-190.

R

RACINE R.J., Mc INTYRE D. (1986). Mechanisms of kindling : a current view. In B.K. Doane, K.E. Livingston (Eds), The limbic system : functional organization and clinical disorders. Raven Press, New York, pp. 109-121.

RACINE R.J., ZAIDE J. (1978). A further investigation into the mechanisms underlying the kindling phenomenon. In K.E. Livingston, O. Hornykiewicz (Eds), Limbic mechanisms. Plenum Press, New York, pp. 457-493.

RAINBOW T.C. (1979). Role of RNA and protein synthesis in memory formation. Neurochem. Res., 4, 297-312.

RAINBOW T.C., HOFFMAN P.L., FLEXNER L.B. (1980). Studies of memory : a reevaluation in mice of the effects of inhibitors on the rate of synthesis of cerebral proteins as related to amnesia. Pharmacol. Biochem. Behav., 12, 79-84.

RANDALL P.K., RICCIO D.C. (1969). Fear and punishment as determinants of passive-avoidance responding. J. Comp. Physiol. Psychol., 69, 550-553.

RANDT C.T., BARNETT B.M., McEWEN B.S., QUARTERMAIN D. (1971). Amnesic effects of cycloheximide on two strains of mice with different memory characteristics. Exp. Neurol., 30, 467-474.

RANDT C.T., KOREIN J., LEVIDOW L. (1973). Localization of action of two amnesia producing drugs in freely moving mice. Exp. Neurol., 41, 628-634.

RICHELLE M. (1966). Le conditionnement Opérant. Zimmerwald, Delachaux et Niestlé.

ROBERTS R.B., FLEXNER L.B. (1969). The biochemical basis of long-term memory. Quart. Rev. Biophys., 2, 135-173.

ROBUSTELLI F., GELLER A., JARVIK M.E. (1973). Biphasicity of the time-response curve and amnesic effect of electroconvulsive shock in passive avoidance conditioning. Anim. Learn. Behav., 1, 251-253.

ROMAN F., STAÜBLI U., LYNCH G. (1987). Evidence for synaptic potentiation in cortical network during learning. Brain Res., 418, 221-226.

ROSE S.P.R. (1970). Neurochemical correlates of learning and environmental change. In G. Horn, R.A. Hinde (Eds.), Short-term Changes in Neural Activity and Behaviour. C.U.P., pp. 517-551.

ROSE S.P.R., HAMBLEY J., HAYWOOF J. (1976). Neurochemical approaches to developmental plasticity and learning. In M.R. Rosenzweig, E.L. Bennett (Eds.), Neural Mechanisms of Learning and Memory. The MIT Press, Cambridge, pp. 293-310.

ROSE S.P.R., HARDING S. (1984). Training increases [^{3}H] Fucose incorporation in chick brain only if followed by memory storage. Neuroscience, 12, 663-667.

ROSE S.P.R., JORK R. (1987). Long-term memory formation in chicks is blocked by 2-Deoxygalactose, a fucose analog. Behav. Neural Biol., 48, 246-258.

ROSELLINI R.A., SELIGMAN M.E.P. (1978). Role of shock intensity in the learned helplessness paradigm. Anim. Learn. Behav., 6, 143-146.

ROSENTHAL W., SCHULTZ G. (1987). Modulations of voltage-dependent ion channels by extracellular signals. Trends in Pharmacol. Sci., 8, 351-354.

ROSENZWEIG M.R. (1976). Biologie de la Mémoire. Paris, P.U.F.

ROSENZWEIG M.R. (1985). Neuronal plasticity related to cognition. In F. Klix, R. Näätänen, K. Zimmer (Eds), Psychophysiological approaches to human information processing. Elsevier Science Publishers B.V., North-Holland, pp. 31-45.

ROSENZWEIG M.R., LEIMAN A.L. (1968). Brain functions. Ann. Rev. Psychol., 19, 55-98.

ROSS D.H., LYNN S.C. (1975). Characterization of acute tolerance to morphine using reserpine and cycloheximide. Biochem. Pharmacol., 24, 1135-1137.

ROUTTENBERG A. Synaptic plasticity and protein kinase C. In W.H. Gispen, A. Routtenberg (Eds), Progress in Brain Research, vol. 69. Elsevier Science Publishers, B.V.

ROUTTENBERG A., EHRLICH Y.H. (1975). Endogenous phosphorylation of four cerebral cortical membrane proteins: role of cyclic nucleotides, ATP and divalent cations. Brain Res., 92, 415-430.

ROUTTENBERG A., GEORGE D.R., DAVIS L.G., BRUNNGRABER E.G. (1974). Memory consolidation and fucosylation of crude synaptosomal glycoproteins resolved by gel electrophoresis: a regional study. Behav. Biol., 12, 461-475.

RÖTHRICH H.L., WETZEL W., MATTHIES H. (1983). Memory retention in old rats : improvement by erotic acid. Psychopharmacol., 79, 348-351.

S

SACKTOR T.G., KRÜGER K.E., SCHWARTZ J.H. (1987). Activation of protein kinase C by serotonin and the mechanisms underlying facilitation in Aplysia. XIIème Conférence en Neurobiologie de Gif. Mechanisms underlying long lasting changes in neuronal properties: facts and perspectives, p. 18.

SANBERG P.R., FIBIGER H.C. (1979). Impaired acquisition and retention of a passive avoidance response after chronic ingestion of taurine. Psychopharmacol., 62, 97-99.

SARA S.J. (1973). Recovery from hypoxia and ECS-induced amnesia after a single exposure to training environment. Physiol. Behav., 10, 85-89.

SCARONI R., AMBROSINI M.V., PRINCIPATO G.B., FEDERICI F., AMBROSI G., GIUDITTA A. (1983). Synthesis of brain DNA during acquisition of an active avoidance task. Physiol. Behav., 30, 577-582.

SCHIMKE R.T. (1974). Principles underlying the regulation of synthesis and degradation of proteins in animal tissues. In F.O. Schmitt, F.G. Worden (Eds.), The Neurosciences. Third Study Program. The MIT Press, Cambridge, pp. 813-825.

SCHMALTZ G., ARSIGNY M.A. (1979). Effets du cycloheximide sur la mémorisation d'un conditionnement d'évitement passif chez le rat. J. Physiol. (Paris), 8, 94A.

SCHMALTZ G., CLEMENT-FORESTIER. (1977). Aversive and amnesic effects of cycloheximide in the rat. Physiol. Behav., 18, 381-386.

SCHMALTZ G., DELERM B. (1974). Effets du cycloheximide sur la mémorisation d'un apprentissage d'évitement chez le rat : récupération mnésique. Physiol. Behav., 13, 211-220.

SCHMALTZ G., MARQUANT P. (1983). Transient aversion and long-lasting amnesia following cycloheximide injection in the rat. Physiol. Behav., 30, 845-852.

SCHNEIDER A.M. (1979). Recovery from retrograde amnesia : a behavioral analysis. In M.A.B. Brazier (Ed), Brain mechanisms in memory and learning : from the single neuron to man, I.B.R.O. Monograph Series, vol. 4. Raven Press, New york, pp. 293-308.

SCHOEL W.M., AGRANOFF B.W. (1972). The effect of puromycin on retention of conditioned cardiac deceleration in the goldfish. Behav. Biol., 7, 553-565.

SCHOTMAN P., REITH M.E.A., GISPEN W.H. (1977). Effects of stressful procedures as ether anesthesia and intacranial injections on amino acid incorporation into brain protein. Brain Res. Bull., 2, 83-87.

SCHWARTZ J.H. (1985). Synthesis and distribution of neuronal protein. In E.R. Kandel, J.H. Schwartz (Eds), Principles of neural Science. Elsevier, Amsterdam, pp. 37-48.

SCHWARTZ J.H., CASTELLUCCI V.F., KANDEL E.R. (1971). Functioning of identified neurons and synapses in abdominal ganglion of Aplysia in absence of protein synthesis. J. Neurophysiol., 34, 939-953.

SCHWARTZ J.H., GREENBERG S.M. (1987). Molecular mechanisms for memory : second-messenger induced modifications of protein kinases in nerve cells. Ann. Rev. Neurosci., 10, 459-476.

SCHWERI M.M., CARR L.A. (1982). Effects of amino acid alterations caused by protein synthesis inhibitors on brain monoamine formation. Neuropharmacology, 21, 839-845.

SEGAL D.S., SQUIRE L.R., BARONDES S.H. (1971). Cycloheximide : its effects on activity are dissociable from its effects on memory. Science, 172, 82-84.

SELIGMAN M.E.P., BEAGLEY G. (1975). Learned helplessness in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 88, 534-541.

SELIGMAN M.E.P., MAIER S.F. (1967). Failure to escape traumatic shock. J. Ex. Psychol., 74, 1-9.

SELIGMAN M.E.P., MAIER S.F., SOLOMON R.L. (1971). Unpredictable and uncontrollable aversive events. In F.R. Brush (Ed.),, Aversive Conditioning and Learning, Academic Press, New York, pp. 347-400.

SELIGMAN M.E.P., ROSELLINI R.A., KOZAK M.J. (1975). Learned helplessness in the rat: time course, immunization and reversibility. J. Comp. Physiol. Psychol., 88, 542-547.

SEROTA R.G. (1971). Acetoxycycloheximide and transient amnesia in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 68, 1249-1250.

SEROTA R.G., ROBERTS R.B., FLEXNER L.B. (1972). Acetoxycycloheximide-induced transient amnesia: protective effects of adrenergic stimulants. Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 69, 340-342.

SHALLICE T., WARRINGTON E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory store: a neuropsychological study. Quart. Jl. Exp. Psychol., 22, 261-273.

SHASHOUA V.E. (1968). RNA changes in goldfish brain during learning. Nature, 217, 238-240.

SHASHOUA V.E. (1976a). Brain metabolism and the acquisition of new behaviors. I. Evidence for specific changes in the pattern of protein synthesis. Brain Res., 111, 347-364.

SHASHOUA V.E. (1976b). Identification of specific changes in the pattern of brain protein synthesis after training. Science, 193, 1264-1266.

SHASHOUA V.E. (1977). Brain protein metabolisms and the acquisition of new behaviors. II. Immunological studies of the α,β and τ proteins of goldfish brain. Brain Res., 122, 113-124.

SHASHOUA V.E. (1985). The role of brain extracellular proteins in neuroplasticity and learning. Cell. Mol. Neurobiol., 5, 183-207.

SHASHOUA V.E., MOORE M.E. (1978). Effect of antisera to β and τ goldfish brain proteins on the retention of a newly acquired behavior. Brain Res., 148, 441-449.

SIEGEL S. (1956). Non-Parametric Statistics for the Behavioral Sciences. McGraw-Hill, New York.

SIGNORET J.L. (1984). Les troubles de mémoire chez l'homme. In J. Delacour (Ed.), Neurobiologie des Comportements, Paris, Hermann, pp. 205-214.

SIMON L.N., GLASKY A.J., LUEBBEN G. (1968). Ribaminol: enhancement of brain protein synthesis. Life Sci., 7, 15-21.

SMITH C. (1985). Sleep states and learning: a review of the animal litterature. Neurosci. Biobehav. Rev., 9, 157-168.

SMITH C.E. (1962). Is memory a matter of enzyme induction ? Science, 138, 889-890.

SOUMIREU-MOURAT B. (1976). La phase labile des processus mnésiques chez la souris: étude de différents traitements amnésiants et de leurs gradients d'efficacité. Thèse de Doctorat ès-Sciences, Université de Bordeaux I.

SOUMIREU-MOURAT B., CARDO B. (1968). Activity and learning in rats after magnesium-pemoline. Psychopharmacol. (Berlin), 12, 258-262.

SOUMIREU-MOURAT B., CARDO B. (1979). Hypothermie profonde chez la souris: perturbations de l'activité électrique centrale et d'un apprentissage d'approche. Physiol. Behav., 9, 183-190.

SOUMIREU-MOURAT B., MICHEAU J., FRANC C. (1981). ACTH 4-9 analog (ORG 2766) and memory processes in mice. In J.L. Martinez, R.A. Jensen, R.B. Messing, H. Righter, J.L. McGaugh (Eds), Endogenous peptides and learning and memory processes. Academic Press, New York, pp. 143-158.

SPANIS C.W., SQUIRE L.R. (1978). Elevation of brain tyrosine by inhibitors of protein synthesis is not responsible for their amnesic effect. Brain Res., 139, 384-388.

SPEAR N.E. (1973). Retrieval of memory in animals. Psychol. Rev., 80, 163-194.

SPEAR N.E. (1980). L'Evolution des Souvenirs: Oubli et Mémoire. (Traduction par B. Deweer), MEDSI, Paris.

SPEVACK A.A., SUBOSKI M.D. (1969). Retrograde effects of electroconvulsive shock on learned responses. Psychol. Bull., 72, 66-76.

SPRINGER A.D. (1975). Vulnerability of squeletal and autonomic manifestations of memory in the rat to electroconvulsive shock. J. Comp. Physiol. Psychol., 88, 890-903.

SPRINGER A.D., AGRANOFF B.W. (1976). Puromycin-induced retention deficit in goldfish as a function of attained training performance level. Behav. Biol., 17, 547-554.

SQUIRE L.R. (1975). Short-term memory as a biological entity. In D. Deutsch, J.A. Deutsch (Eds), Short-term memory. New York, Academic Press.

SQUIRE L.R. (1979). Cerebral protein synthesis inhibition and discrimination training : effects of d-amphetamine. Brain Res., 177, 401-406.

SQUIRE L.R., BARONDES S.H. (1970). Actinomycin-D : effects on memory at different times after training. Nature, 225, 649-650.

SQUIRE L.R., BARONDES S.H. (1972). Variable decay of memory and its recovery in cycloheximide-treated mice. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 69, 1416-1420.

SQUIRE L.R., BARONDES S.H. (1973). Memory impairment during prolonged training in mice given inhibitors of cerebral protein synthesis. Brain Res., 56, 215-255.

SQUIRE L.R., BARONDES S.H. (1974). Anisomycin, like other inhibitors of cerebral protein synthesis, impairs "long-term" memory of discrimination task. Brain Res., 66, 301-308.

SQUIRE L.R., BARONDES S.H. (1976). Amnesic effect of cycloheximide not due to depletion of a constitutive brain protein with short half-life. Brain Res., 103, 183-190.

SQUIRE L.R., BECKER C.K. (1975). Inhibition of cerebral protein synthesis impairs long-term habituation. Brain Res., 97, 367-372.

SQUIRE L.R., COHEN N. (1979). Memory and amnesia : resistance to disruption develops for years after learning. Behav. Neural Biol., 25, 115-125.

SQUIRE L.R., DAVIS H.P. (1975). Cerebral protein synthesis inhibition and discrimination training: effects of extent and duration of inhibition. Behav. Biol., 13, 49-57.

SQUIRE L.R., EMANUEL C.A., DAVIS H.P., DEUTSCH J.A. (1975). Inhibitors of cerebral protein synthesis : dissociation of aversive and amnesic effects. Behav. Biol., 14, 335-341.

SQUIRE L.R., GELLER A., JARVIK M.E. (1970). Habituation and activity as affected by cycloheximide. Behav. Biol., 5, 249-254.

SQUIRE L.R., KUCZENSKI R., BARONDES S.H. (1974). Tyrosine hydroxylase inhibition by cycloheximide and anisomycin is not responsible for their amnesic effect. Brain Res., 82, 241-248.

SQUIRE L.R., SMITH G.A., BARONDES S.H. (1973). Cycloheximide affects memory within minutes after the onset of training. Nature, 242, 201-202.

SQUIRE L.R., SPANIS C.W. (1984). Long gradient of retrograde amnesia in mice : continuity with the findings in humans. Behav., Neuroscience., 98, 345-348.

SQUIRE L.R., St JOHN S., DAVIS H.P. (1976). Inhibitors of protein synthesis and memory : dissociation of amnesic effects and effects on adrenal steroidogenesis. Brain Res. , 112, 200-206.

STAMM E.R., SCHLESINGER K. (1980). Effects of cycloheximide administered in conjunction with nicotine on retention of a passive avoidance task in mice. J. Comp. Physiol. Psychol., 94, 1184-1190.

STANTON P.K., SARVEY J.M. (1984). Blockade of long-term potentiation in rat hippocampal CA1 region by inhibitors of protein synthesis. J., Neurosci., 4, 3080-3088.

STANTON P.K., SARVEY J.M. (1985). Blockade of Norepinephrine-induced long-lasting potentiation in the hippocampal dentate gyrus by an inhibitor of protein synthesis. Brain Res. , 361, 276-283.

STEWARD O., BRASSEL S. (1983). Intrahippocampal injections of cycloheximide reversibly block long-term potentiation. Soc., Neurosci., Abstr., 9, A248.

STEWART W.W. (1972). Comments on the chemistry of scotophobin. Nature, 238, 202-209.

STRYER L. (1985). La biochimie. Flammarion Médecine Sciences, Paris.

SUKUMAR R., ROSE S.P.R., BURGOYNE R.D. (1980). Increased incorporation of (^{3}H)Fucose into chick brain glycoproteins following training on a passive avoidance task. J., Neurochem., 34, 1000-1006.

SWANSON R., McGAUGH J.L., COTMAN C. (1969). Acetoxycycloheximide effects on one-trial inhibitory avoidance learning. Comm. Behav. Biol., 4, 239-245.

T

TEYLER T.J., DISCENNA P. (1984). Long-term potentiation as a candidate mnemonic device. Brain Res. Rev., 7, 15-28.

TEYLER T.J., DISCENNA P. (1987). Long-term potentiation. Ann. Rev. Neurosci., 10, 113-161.

THOMPSON R. (1958). The effects of degree of learning and problem difficulty on perseveration. J. Exp. Psychol., 55, 496-500.

THOMPSON R.F., PATTERSON M.M., TEYLER T.J. (1972). The neurophysiology of learning. Ann. Rev. Psychol. 23, 73-104.

TOTH J., LAJTHA A. (1981). Drug-induced changes in the composition of the cerebral free amino acid pool. Neurochem. Res., 6, 3-12.

TUCKER A., GIBBS M. (1976). Cycloheximide-induced amnesia for taste aversion memory in rats. Pharmacol. Biochem. Behav., 4, 181-184.

TUCKER A.R., GIBBS M.E. (1979). Saccharin aversion memory in rats : inhibition of cycloheximide-resistant memory by ouabain. Physiol. Behav., 23, 341-346.

TUCKER A.R., GIBBS M.E., STANES M.D. (1976). Cycloheximide and passive avoidance memory in mice : time-response, dose-response and short-term memory. Pharmacol. Biochem. Behav., 4, 441-446.

TUCKER A.R., OEI T.P.S. (1982). Protein synthesis inhibition and amnesia for saccharin aversion memory in rats after intra-cisternal administration of cycloheximide. Physiol. Behav., 28, 1025-1028.

TULLY T. (1987). Drosophila learning and memory revisited. Trends in NeuroSciences, 10, 330-335.

U

UNGAR G., CHAPOUTHIER G. (1971). Mécanismes moléculaires de l'utilisation de l'information par le cerveau. Année Psychol., 1, 153-183.

UNGAR G., DESIDERIO D.M., PARR W. (1972). Isolation, identification and synthesis of a specific behaviour-inducing brain peptide. Nature, 238, 198-202.

UNGERER A. (1969). Effets comparés de deux drogues différentes sur l'apprentissage et la rétention chez la souris. C. R. Acad. Sci. , Paris, 268, 1535-1538.

UNGERER A. (1971). Effets de la puromycine sur la rétention d'un apprentissage instrumental chez la souris. Physiol. Behav. , 7, 811-814.

UNGERER A. (1972). Effets comparés de l'acétoxycycloheximide et de la kétamine sur la rétention d'un apprentissage instrumental. C. R. Acad. Sci. Paris, 274, 2692-2695.

UNGERER A. (1973). Nature et ampleur des effets de l'acétoxycycloheximide sur la rétention d'un apprentissage instrumental chez la souris. Physiol. Behav., 11, 323-327.

UNGERER A. (1975). Analyse des déficits mnésiques induits par les inhibiteurs de la synthèse protéique chez la souris. Thése de Doctorat ès-Sciences, Université Louis Pasteur, Strasbourg.

UNGERER A., MARCHI D., ROPARTZ P., WEIL J.H. (1975). Aversive effects and retention impairment induced by acetoxycycloheximide in an instrumental task. Physiol. Behav., 15, 55-62.

UNGERER A., ROPARTZ P., KARLI P. (1974). Perturbations de l'activité bioélectrique de l'hippocampe de la souris, induites par l'acétoxycycloheximide. Physiol. Behav., 13, 653-660.

UPHOUSE L.L., MacINNES J.W., SCHLESINGER K. (1974). Role of RNA and protein in memory storage : a review. Behav. Genetics, 4, 29-81.

V

VAN ABEELEN J., DAEMS J., DOUMA G. (1973). Memory storage in three inbred mouse strains after injection of cycloheximide. Physiol. Behav., 10, 751-753.

VAN DER POEL A.M. (1979). A note on "stretched attention", a behavioural element indicative of an approach-avoidance conflict in rats. Anim. Behav., 27, 446-450.

VAN HARREVELD A., FIFKOVA E. (1975). Swelling of dendritic spines in the Fascia Dentata after stimulation of the perforant fibers as a mechanism of post-tetanic potentiation. Exp. Neurol., 49, 736-749.

W

WADA J.A., SATA M. (1974). Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. Neurology, 24, 565-574.

WALLACE P. (1975). Neurochemistry : unraveling the mechanism of memory. Science, 190, 1076-1078.

WATERMAN M., MURDOCH G.H., EVANS R.N., ROSENFELD M.G. (1985). Cyclic AMP regulation of eukaryotic gene transcription by two discrete molecular mechanisms. Science, 229, 267-269.

SECTION DE SCIENCES LILLE

WATTS M.E., MARK R.F. (1971). Separate actions of ouabain and cycloheximide on memory. Brain Res., 25, 420-423.

WAY E.L., LOH H.H., SHEN F.H. (1968). Morphine tolerance, physical dependence, and synthesis of brain 5-hydroxytryptamine. Science, 162, 1290-1292.

WETZEL W., OTT T., MATTHIES H. (1976). Is actinomycin D suitable for the investigation of memory processes? Pharmacol. Biochem. Behav., 4, 515-519.

WETZEL W., POPOV N., LöSSNER B., SCHULZECK S., HONZA R., MATTHIES H. (1980). Effect of L-Fucose on brain protein metabolism and retention of a learned behavior in rats. Pharmacol. Biochem. Behav., 13, 765-771.

WICKELGREN W.A. (1973). The long and the short of memory. Psychol. Bull., 80, 425-438.

WILCOX G.L., ANDRY D.K., LUTTGES M.W. (1974). Cycloheximide effects on electroencephalographic and evoked responses in mice. Behav. Biol., 12, 81-92.

WILL B.E., SCHMITT P., DALRYMPLE-ALFORD J.C. (1985). Brain plasticity, Learning, and Memory. Advances in Behavioral Biology, vol. 28. Plenum Press. New York.

WILL B., SCHMITT P., DALRYMPLE-ALFORD J. (1985). Brain plasticity, learning and memory : historical background and conceptual perspectives. In B.E. Will, P. Schmitt, J.C. Jvalfout-Alcour (Eds), Brain plasticity, Learning, and Memory, Advances en Behavioral Biology, vol. 28. Plenum Press, New York, pp. 1-11.

Z

ZAMMIT-MONTEBELLO A., BLACK M., MARQUIS H.A., SUBOSKI M.D. (1969). Incubation of passive avoidance in rats : shock intensity and pretraining. J. Comp. Physiol. Psychol., 69, 579-582.

ZEMP J.W., WILSON J.E., SCHLESINGER K., BOGGAN W.O., GLASSMAN E. (1966). Brain function and macromolecules, I. Incorporation of uridine into RNA of mouse brain during short-term training experience. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 55, 1423-1431.

ZERBOLIO D.J. (1971). Retrograde amnesia : the first posttrial hour. Comm. Behav. Biol., 6, 25-29.

ZOMZELY-NEURATH C., MARANGOS P.J., YORK C., HYMOWITZ N., PERL W., ZAYAS V., CUA W. (1976). Changes in brain specific proteins during learning. Trans. Am. Soc. Neurochem., 7, 242.