

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie et Physiopathologie

Thème

**Evaluation de la mémoire de type épisodique
chez le rat : Etude comportementale et histologique**

Présenté par :

M^{elle} Bouamra Sabrina.

M^{elle} Boukabous Chahinez.

Soutenu le 4/7/2016 devant le jury composé de :

M^r BENMOULOU D A.

MCB (UMBB)

Président

M^{me} MELLAL.

MAA (UMBB)

Examinatrice

M^{me} LACHREB.

MAA (UMBB)

Promotrice

M^{me} BELBLIDIA.

MAB (UMBB)

promotrice

Année universitaire : 2015-2016

Sommaires

Sommaires

Introduction

Rappel bibliographiques

I. La Mémoire.....	1
I.1. La mémoire chez l'Homme.....	1
I.1.1. Définition de la mémoire.....	1
I.1.2. Dichotomie de la mémoire.....	1
I.1.2.1. La mémoire à court terme.....	2
I.1.2.2. La mémoire à long terme.....	2
➤ la mémoire épisodique.....	3
➤ La mémoire sémantique.....	3
➤ La mémoire implicite (non-déclarative).	4
➤ La mémoire explicite (déclarative).	4
I.2. La mémoire chez l'animal.....	4
I.2.1. Modélisation de la mémoire chez l'animal.....	4
I.2.1.1. La mémoire à court terme.....	5
I.2.1.2. La mémoire à long terme.....	5
I.2.2. Modélisation de la mémoire implicite.....	5
I.2.3. Modélisation de la mémoire explicite.....	6
➤ La mémoire de « type épisodique »	6
➤ La mémoire de référence.....	7
II. Neuroanatomie de la mémoire chez l'homme.....	7
II.1. Neuroanatomie de la mémoire épisodique chez l'homme.....	7
II.1.1. Anatomie d'hippocampe.....	8
II.1.2. Structure interne	9
II.1.3. Connexion d'hippocampe.....	11

II.1.3.1. Les connexions intrahippocampiques :le circuit trisynaptique.....	11
II.1.3.2. Les connexions extrinsèques de l'hippocampe.....	12
II.1.4. fonction d'hippocampe.....	13
➤ La mémorisation.	13
➤ La plasticité synaptique.....	13
II.2. Neuroanatomie de la mémoire épisodique chez l'animal.....	14
III. Vieillessement.....	15
III.1. Vieillessement chez l'homme.	15
III.1.1. Les formes de mémoire altérées au cours du vieillissement.....	15
III.1.2. Effets du vieillissement normal sur la mémoire épisodique.....	15
III.1.2.1. Données comportementales.....	15
III.1.2.2. Données cérébrales.....	16
➤ Modifications structurelles.....	16
➤ Modifications fonctionnelles.....	17
III.2. Vieillessement chez l'animal.....	18
III.2.1. Données comportementales.....	18
III.2.2. Données cérébrales.....	18
➤ Modifications structurelles.....	18
➤ Modifications fonctionnelles.....	18
Chapitre 2 : Méthodologie Générale	
Méthodologie Générale.....	20
I. Animaux.....	20
II. Condition d'élevage.....	20
III. Tests comportementaux	20
III.1. Évaluation de l'activité locomotrice.....	21
➤ Open Field test.....	21
III.2. Évaluation du comportement de type anxieux.....	21

➤ Test de labyrinthe en croix surélevée.....	21
III.3.Évaluation de la mémoire de type épisodique.....	22
➤ Test de reconnaissance de place en labyrinthe en Y.....	22
IV. Etude histologique	24
IV.1. Procédure expérimentale	24
a. Prélèvement.....	24
b. Fixation.....	24
c. Lavage.....	24
d. Inclusion.....	24
e. Réalisation des coupes	25
f. Coloration.....	25
g. Montages.....	26
IV.2. Etude morphométrique.....	26
V. Statistique.....	26
 Chapitre 3 : Résultats	
Résultats.....	27
I. Etude comportementale	27
I.1. Test de reconnaissance de place en labyrinthe en Y.....	27
I.2. Test d'open field.....	28
I.3. Test de labyrinthe en Croix surélevé	29
II. Etude histologiques	29
II.1 Epaisseur d'hippocampe totale.....	29
II.2. Epaisseur des sous-régions hippocampique.....	30
➤ Planche I.....	32
 Chapitre 4 : Discussion	
Discussion.....	34

I. Modification comportementale au cours du vieillissement normal.....	34
➤ Evaluation de la mémoire de type épisodique basée sur la reconnaissance de place menée dans un labyrinthe en Y au cours du vieillissement normal	34
➤ Evaluation de l'activité locomotrice et le niveau d'anxiété chez le rat âgé	35
II. Modification structurelle au cours du vieillissement normal.....	36
Conclusion et perspective.....	38
Références bibliographique.....	39
Annexe.....	45
Résumé.....	49

Remerciement

Avant tout, nous remercions ALLAH tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage, les moyens afin de pouvoir accomplir ce travail.

*Au terme de ce dernier, nous tenons tout particulièrement à témoigner notre profonde gratitude à notre promotrice **M^{me}BELBLIDA**, merci de nous avoir guider a chaque étape de sa réalisation veuillez trouver ici l'expression de notre respect et notre profonde admiration pour tous.*

*Nous exprimons aussi toute notre gratitude à **Mr BEN MOULOUD** responsable du master de physiologie et pathologie pour son aide et merci d'avoir accepté d'évaluer notre travail.*

*Nous remercions **M^{me} Mellal** d'avoir gentiment accepté de juger la qualité de notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.*

*A madame **M^{me} Lacheb**, nous la remercions d'avoir accepté d'être membre du jury pour ce mémoire. Voulez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements.*

*Nous remercions vivement tous **les enseignants** du Département de Biologie, et spécialement de spécialité physiologie et physiopathologie de la Faculté des Sciences de l'Université **M'HAMED BOUGUERA BOUMERDES**.*

Enfin, que tous ceux et celles, qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, trouvent ici le témoignage de notre profonde gratitude, et l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Sabrina Chahinez

Dédicaces

*Je remercie Dieu pour tout et je dédie ce
mémoire à:*

*Mes très chers parents **Rachid** et **Safia** qui m'ont
toujours encouragée durant mes études.*

*Je leur exprime toute ma gratitude, mon profond
respect et mon grand*

Amour.

Je leur souhaite une longue vie;

✓ *Mes chères sœurs:*

Assia, Rachida;

✓ *Mon cher frère:*

Abd el moumen;

✓ *Ma cousine ma sœur mon binôme **Chahinez***

✓ *Toute ma grande famille **BOUAMRA** ;*

✓ *Mes chères amies:*

Karima, Lamia , Djamilia , Rababe , saku

Wafia, Hafida , Malika, Ratiba, Chaima

✓ *Mes chers amis et toutes mes camarades de la
promotion de physiologie 2015/2016*

sabrina



*Je remercie Dieu pour tout,
Je souhaite remercier mes chers parents **Fateh** et **Naima** et mes frères.*

☞ Ma chère Maman, tu sais que cette thèse représente beaucoup, à moi comme à toi. Merci d'avoir été là, de m'avoir encouragé, supportée, et ce à chaque étapes, soutenu dans la poursuite de mes études.

☞ Merci, mon père adoré, d'avoir été présent et donnez tout ce que je veux.

*☞ Mes profond remerciement vont au mes frères : **Saber, Ayoub, Mouhamed**, pour leur soutien (dans tout les sens du terme).*

*☞ Un merci infini à mon marie **Hichem** pour son soutien inconditionnelle et pour l'encouragement.*

*☞ Je dédie à ma sœur, ma cousine, mon binôme **Sabrina** toute ma grande famille **BOUKABOUS**.*

*☞ Mes amies : **Samira, Karima, Lamia, Rabab, Djamila, wafia, Farida, Leila, Rachida**.*

Toutes mes camarades de 5^{ème} année physiologie et pathologie.

chahinez

Abréviations :

AC : voie d'association commissurale.

CA : Conne d'Ammon (CA1.CA2. CA3).

DLT : dépolarisation à long terme.

GAE : Groupe Agricole de l'Est, Oum Elbouaghi.

GD : gyrus denté.

H.M : Henry Molaison.

LEC : cortex entorhinal latéral.

MCT : mémoire à court terme.

MEC : cortex entorhinal médial.

MF : fibres moussues.

MLT : mémoire à long terme.

PAQUID : QUID des Personnes Agées.

PFC : cortex préfrontal.

PLT : polarisation à courte terme.

PP : voie perforante.

Sb : subiculum.

SC : collatérales de Schaffer.

Liste des figures :

Figure1: Organigramme représentant les différents types de mémoire long terme (Michel et al., 2014).
Figure 2 : Localisation du cortex préfrontal et l'hippocampe au niveau cérébral (Glisky, 2007).
Figure 3 : Système de Mémoire à Long Terme et ses différents sous-systèmes (adaptée de Squire et Zola-Morgan, 1991).
Figure 4: Représentation schématique des structures cérébrales impliquée dans la mémoire épisodique (D'après Lavenex et Amaral, 2000).
Figure 5 : Représentation schématique d'hippocampe (Ishizuka, 1995).
Figure 6 : La formation hippocampique. Source (McCaffery et al., 2006).
Figure7 : Le système limbique (d'après Ishizuka et al., 1995)
Figure8 : Connexions intrahippocampiques du circuit trisynaptique (schéma d'une coupe para-sagittale). (Ramon Y. Cajal, 1911).
Figure 9 : Neuroanatomie comparée du lobe temporal médian impliqué dans la mémoire épisodique chez le primate non humain et le rongeur. (D'après Dickerson et Eichenbaum, 2010).
Figure 10 : Photo d'un rat de laboratoire de la ligne wistar ratus nervigicus.
Figure 11 : Photographie du test d'open field.
Figure 12 : Photographie labyrinthe en croix surélevé.
Figure 13 : Présentation schématique d'un labyrinthe en Y.
Figure 14 : photo mettant en évidence le prélèvement de cerveau de rat.
Figure 15 : Inclusion manuelle du cerveau de rat dans un moule de paraffine. A gauche : orientation des prélèvements dans la paraffine liquide. A droite : refroidissement de la paraffine.
Figure 16: Technique histologique : étapes manuelles
Figure 17 : Temps d'exploration du bras de départ (Bras A) et bras familier (Bras B) dans un test de reconnaissance de place mené dans un labyrinthe en Y, au cours de la session d'acquisition chez des rats jeunes (n=6) et des rats âgés (n=6). Le bras B est autant exploré que le bras A chez les rats jeunes (A), ainsi que chez les rats Agés (B) ($p > 0,05$, test t de student apparié).

Figure 18 : Temps d'exploration du bras familier (Bras B) et bras nouveau (Bras C) dans un test de reconnaissance de place mené dans un labyrinthe en Y, au cours de la session test au délai de rétention de 1heure, chez des rats jeunes (n=6) et des rats âgés (n=6). Le bras C est d'avantage exploré que le bras B chez les rats jeunes (A), mais pas chez les rats Agés (B). (*p < 0, 05, test *t* de student apparié).

Figure 19 : Nombre de carreaux traversés dans un test d'open field chez des rats jeunes (n=6) et des rats âgés (n=6). Le nombre de carreaux traversés est significativement plus important chez les rats jeunes que les rats âgés. (**p < 0,01, test *t* de student non apparié).

Figure 20: (A) Pourcentage du temps passé dans les bras ouverts dans un test de labyrinthe en croix surélevé chez des rats jeunes (n=6) et des rats âgés (n=6). Le pourcentage du temps passé dans les bras ouverts est significativement important chez les rats jeunes par rapport aux rats âgés. (B) Le temps totale passé dans les deux bras (ouverts et fermés) chez des rats jeunes que des rats âgés. Aucune différence significative est observée entres les deux groupes de rats (*p < 0,05, test *t* de student non apparié).

Figure 21 : Effet du vieillissement normal sur l'épaisseur l'hippocampe total chez des rats jeunes (n= 5) et des rats âgés (n=5). Une diminution très significative dans l'épaisseur de l'hippocampe chez les rats âgés par rapport aux jeunes (**p < 0,01, test *t* de student non apparié).

Figure 22 : Effet du vieillissement normal sur l'épaisseur des sous-régions hippocampique total chez des rats jeunes (n= 5) et des rats âgés (n=5). Une diminution hautement significative dans l'épaisseur du gyrus denté l'hippocampe est observée chez les rats âgés par rapport aux jeunes, ce n'est pas le cas pour l'aire CA1 et CA3 (**p < 0,001, test *t* de student non apparié). Abréviation : GD :gyrus denté, CA : corne d'Ammon.

Introduction

INTRODUCTION

Le vieillissement de la population est un phénomène naturel et inéducable, le déclin des fonctions mnésiques associé au vieillissement normal est un problème majeur de santé publique qui exige des mesures immédiates, surtout que la population âgée ne cesse d'augmenter. L'étude PAQUID (QUID des Personnes Agées) estime que 17% des personnes âgées de 75 ans et plus sont atteintes de démence (Ramaroson et al., 2003), ce qui représente environ 870 000 cas actuellement en France avec une incidence de 220 000 nouveaux cas par an (source : rapport à l'Office Parlementaire pour l'Evaluation des Politiques de Santé, juin 2005). Ces chiffres sont à prendre en considération étant donné qu'une étude prévisionnelle a estimé que le nombre de sujets atteints de démence va augmenter d'environ 75% entre 2010 et 2030 (dont 200% d'augmentation après l'âge de 90 ans) en France (Jacqmin-Gadda et al., 2013). Cependant, les mécanismes qui sous-tendent la dégradation de la mémoire restent mal définis. Plusieurs études ont été entreprises pour expliquer l'origine de ces troubles mnésiques liés à l'âge.

Chez l'homme, il a été rapporté que le déclin de la mémoire épisodique lié à l'âge induit des altérations d'ordre morphologique et fonctionnelle du cortex préfrontal et de l'hippocampe. En effet, à l'aide des méthodes d'imagerie permettant d'examiner l'ensemble du cerveau, il apparaît que le cortex préfrontal est plus sensible aux effets de l'âge avec une diminution du volume liée à la baisse de la substance grise (Maguire et Frith, 2003). En ce qui concerne l'hippocampe, une atrophie de la région postérieure, qui est sollicitée dans le processus de rappel, a été mise en évidence chez les personnes âgées. Cette atrophie est moins drastique que celle observée au niveau du cortex préfrontal. Sur le plan fonctionnel, de nombreuses études postulent que le déficit de la mémoire épisodique est associé à une diminution dans l'activité du cortex préfrontal et de l'hippocampe au cours de l'encodage et le rappel des informations épisodiques (Cabeza et al., 2002).

Chez l'animal, le déclin des fonctions mnésiques lié à l'âge est associé à une détérioration dans l'activité hippocampique (Wilson et al., 2006; Jonathan et al., 2009), région particulièrement impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémoire. De manière intéressante, l'hippocampe semble intervenir davantage dans le rappel d'information épisodique à caractère spatial (Gallgher et al., 1993). Sur le plan anatomique, une détérioration dans l'activité hippocampique est associée à une diminution de la densité synaptique, diminution de la modulation cholinergique, une plasticité synaptique affaiblie (Wilson, 2006) et une diminution de la neurogenèse hippocampique (Bondolfi et al., 2004).

De manière intéressante, alors que la plupart des données de la littérature corroborent que le déclin lié à l'âge de la mémoire épisodique s'observe autour de l'âge de 60 ans, des données plus récentes postulent que la dégradation de cette mémoire apparaît beaucoup plus tôt (Known et al., 2015; Salthouse et al., 2009).

Le développement des modèles animaux de laboratoire est indispensable pour comprendre les mécanismes du vieillissement cognitif et ainsi favoriser l'identification des cibles thérapeutiques. Chez l'animal, par analogie avec l'homme, la mémoire à long terme comprend la mémoire implicite et la mémoire explicite (déclarative). Cette dernière est divisée en mémoire de type épisodique et mémoire de référence. Dans notre étude nous nous intéressons à la mémoire déclarative et plus particulièrement à son versant épisodique, précocement altéré au cours du vieillissement normal chez l'homme. Cette mémoire, se définit par le souvenir conscient des trois composants d'un même événement « quoi, où et quand »

Dans le cadre de la modélisation du versant épisodique de la mémoire déclarative, de nombreux tests comportementaux ont été mis au point visant à évaluer de façon combinée, les composantes de la mémoire de type épisodique. C'est le cas du test de reconnaissance de place dans le labyrinthe en Y qui basé sur la tendance naturelle des rongeurs à explorer la nouveauté et donc ne nécessite pas de renforcements positifs ou négatifs comme la nourriture ou le choc électrique.

L'objectif de ce travail de master est de mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques sous-tendant le déclin de mémoire de type épisodique au cours du vieillissement normal.

Dans un premier temps, nous identifierons si le déclin la mémoire de type épisodique apparaît ou pas précocement au cours du vieillissement normal, A cet effet, le décours temporel de la trace mnésique est évalué chez des rats males de souche Wistar de différents âges, jeunes (3 mois) et moyennement âgées (11 mois), ce qui correspond à un âge inférieur à la médiane de survie chez cette souche de rat. En parallèle, les effets du vieillissement sur les fonctions locomotrices et le niveau d'anxiété seront étudiés car ils influencent les performances mnésiques au test de reconnaissance de place au labyrinthe en Y.

Ensuite, nous vérifierons si ces modifications comportementales sont corrélées au déclin cognitif. A cet effet, une approche histologique est utilisée afin de visualiser des modifications morphologiques dans les régions d'intérêt, tout particulièrement l'hippocampe.

Chapitre 1 :

Rappel bibliographiques

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. La mémoire

I.1. La mémoire chez l'Homme

I.1.1. Définition de la mémoire :

La mémoire est définie comme étant le processus d'acquérir, de conserver, puis de restituer les informations (Delacour, 1984).

L'apprentissage se définit par la mise en relation entre un événement extérieur, c'est le cas d'un stimulus et une réaction adéquate entreprise par le sujet, ce qui entraîne un changement dans un comportement persistant. Ainsi la mémoire peut alors être définie comme la persistance de cet apprentissage nouvellement acquis (Squire, 1987).

La mémoire n'est pas un processus passif par lequel nous mémorisons de façon équivalente toutes les informations de notre environnement et de notre vie. En effet, le contexte dans lequel les informations sont présentées filtre, module et conditionne son stockage et sa restitution ultérieure (McEwen et Sapolsky, 1995).

La mémoire est constituée de trois phases (squire, 1997) :

- L'**acquisition** des informations (ou **encodage**) : processus pouvant être conscient ou inconscient et permettant le traitement et l'élaboration des informations pour en fabriquer un véritable souvenir.
- La **consolidation** des informations (ou **stockage**) : une information qui a subi le processus d'encodage peut être réorganisée et stabilisée en vue d'un stockage sous la forme d'une représentation mentale plus ou moins stable et cela de manière plus ou moins définitive. Ce stockage s'accompagne de la formation d'une trace mnésique des informations.
- La **restitution** des informations (ou **rappel**) : définie comme l'ensemble des phénomènes cognitifs permettant la récupération d'une information préalablement stockée dans une structure cognitive.

I.1.2. Dichotomie de la mémoire :

L'existence de différentes formes de mémoires est communément admise. Les études chez l'Homme ont conduit à définir différentes formes de mémoire pouvant être dissociées en fonction de la durée de rétention (mémoire à court terme vs mémoire à long terme), la nature des informations traitées, le mode de rappel des informations et les structures cérébrales impliquées. Depuis des décennies, les neuroscientifiques s'attachent à classer les différents

types de mémoire en se fondant sur des dichotomies variées (Cohen et Squire, 1980; Schacter et al., 1987; Schacter et Tulving, 1994). En psychologie, il a été proposé de distinguer deux grands types de mémoire : la mémoire à court terme (MCT) et la mémoire à long terme (MLT). (Figure 1).

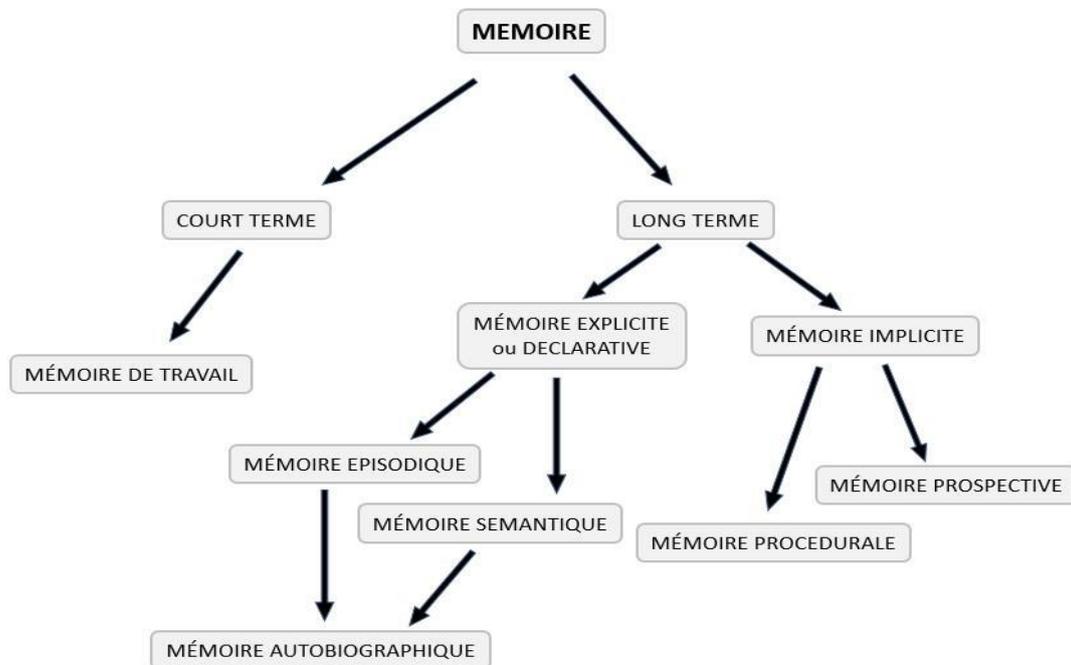


Figure1 : Organigramme représentant les différents types de mémoire (Michel et al., 2014).

I.1.2.1. la mémoire à court terme :

La mémoire à court terme est une mémoire active, impliquant à la fois le stockage temporaire (de l'ordre de quelques dizaines de secondes) d'informations de manière limitée en quantité, en vue de leur restitution immédiate dans une période inférieure à une minute (Bérubé, 1991).

Il s'agit par exemple de répéter dans l'ordre une suite de lettres précédemment énoncée.

La mémoire à court terme peut être le support de la mémoire de travail, aussi appelée (MCT), lorsqu'elle implique la manipulation active d'informations et l'utilisation de l'attention, comme par exemple se rappeler d'un numéro de téléphone dans le but de le composer immédiatement. (Glisky et al., 2007), (Sedel et al., 2010).

I.1.2.2. la mémoire à long terme :

A l'issue de l'observation des déficits présents chez le cas du patient H.M (Henry Molaison), ainsi que chez des patients cérébro-lésés, de nombreuses tentatives de classification de MLT ont été réalisées. Endel Tulving (1972), un psychologue cognitiviste, propose de subdiviser la mémoire à long terme en **mémoire épisodique** et **mémoire sémantique** (Tulving, 1972).

➤ la mémoire épisodique :

C'est la mémoire de souvenir des faits autobiographiques et des événements personnels situés dans un contexte spatio-temporel, le souvenir épisodique est associé un état de conscience. De plus, il comprend l'expression de trois composantes d'un même événement, le « quoi » (quel événement ?), le « où » (où l'évènement s'est-il passé ?) et le « quand » (quand s'est passé cet événement ?), par exemple, se souvenir que « j'ai rencontré mon amie d'enfance à Oran en juillet dernier ». De manière importante, cette mémoire est très sensible aux lésions et c'est la plus touchée au cours du vieillissement normal (Tulving, 2002). En Neuro-imagerie, il a été prouvé que la mémoire épisodique dépend du cortex préfrontal (PFC) pour le codage de l'information et de l'hippocampe pour le stockage de l'information (Glisky, 2007). (**Figure2**)

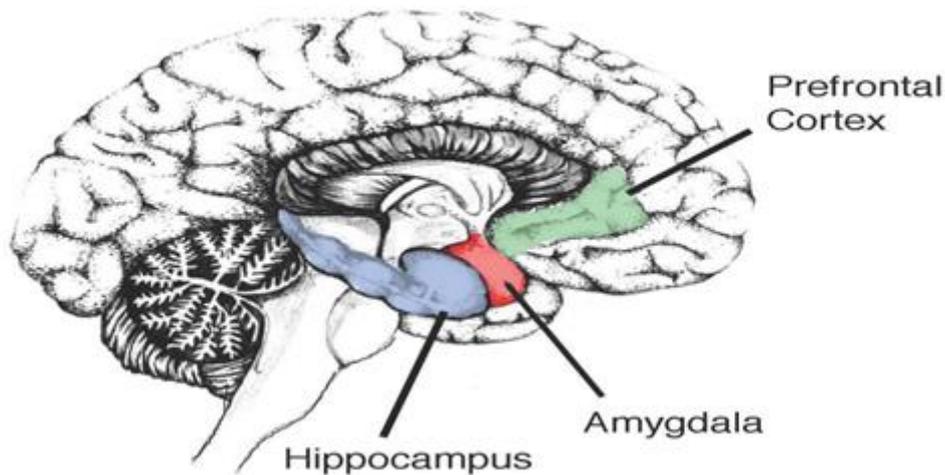


Figure 2 : Localisation du cortex préfrontal et l'hippocampe au niveau cérébral (Glisky, 2007).

➤ La mémoire sémantique :

C'est une mémoire des connaissances et des faits portés sur le monde. C'est la mémoire des mots, des idées, des concepts, des principes, des règles. Contrairement à la mémoire épisodique, elle est dénuée de tout rappel du contexte de l'apprentissage. Autrement-dit, elle s'exprime par la simple conscience des connaissances du monde indépendamment du contexte spatio-temporel dans lequel la connaissance a été apprise (Tulving, 1985), par exemple, de savoir que « Paris est la capitale de France ».

Par ailleurs, Squire et Cohen (Squire et Cohen, 1984) ont proposé une dichotomie structurale de la MLT (**Figure 3**), différenciant la **mémoire explicite (déclarative)** et d'autre part la **mémoire implicite**.

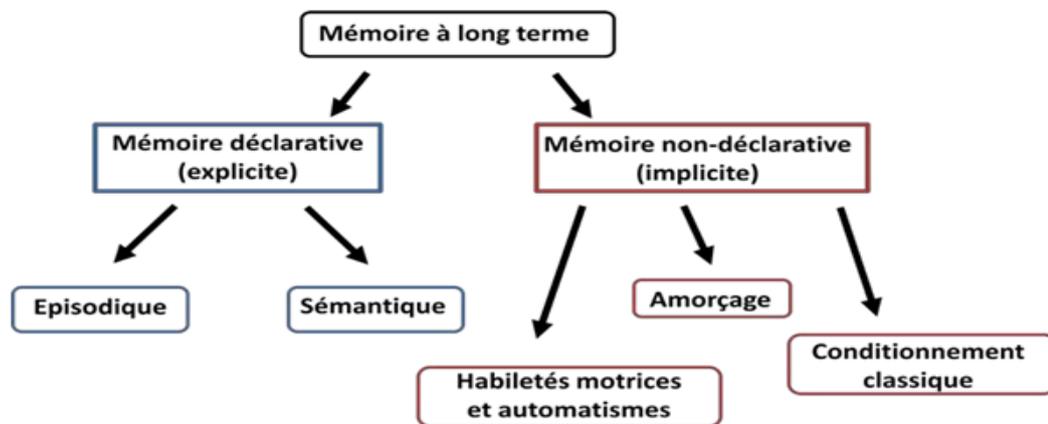


Figure 3 : Système de Mémoire à Long Terme et ses différents sous-systèmes (adaptée de Squire et Zola-Morgan, 1991).

➤ **La mémoire implicite (non-déclarative) :**

Cette dernière est composée de la mémoire des « savoir-faire » c'est la mémoire des habitudes et des habiletés motrices pouvant être acquises de manière inconsciente mais aussi de l'apprentissage associatif (conditionnement) (Squire, 1993).

➤ **La mémoire explicite (déclarative) :**

Cette mémoire permet l'encodage et le stockage des connaissances générales, les faits et les événements qui peuvent se verbaliser ou s'imaginer, et dont la récupération est consciente (Cohen et Squire, 1980). Cette dernière est subdivisée chez l'Homme en une mémoire épisodique et une mémoire sémantique.

I.2. la mémoire chez l'animal

I.2.1. Modélisation de la mémoire chez l'animal :

Le développement des modèles animaux de laboratoire est indispensable pour comprendre les mécanismes neurobiologiques sous-tendant les processus d'apprentissage et de mémoire chez l'homme, et ainsi, favoriser l'identification des cibles thérapeutiques.

Sur la base des similitudes anatomique avec l'homme, et notamment des régions du système limbique impliquées dans la mémoire, l'idée d'utilisation des modèles animaux pour l'étude des processus de mémoire et ses pathologies a été renforcée. Dans ce contexte, l'utilisation d'animaux permet d'ailleurs de modéliser l'amnésie humaine en reproduisant

expérimentalement des lésions typiquement observées en clinique (Zola-Morgan et Squire, 1986).

Le rongeur est classiquement utilisé comme modèle d'étude pour l'apprentissage et la mémoire en laboratoire, permettant à travers des études comportementales d'évaluer certaines formes de mémoire décrites chez l'homme. L'évaluation de chaque forme de mémoire chez le rongeur sera illustrée par un exemple par un test comportemental classique.

Chez le rongeur, par analogie avec l'homme, la mémoire peut être subdivisée **en mémoire court terme et mémoire à long terme.**

I.2.1.1. la mémoire à court terme :

Chez le rongeur, la MLT est classiquement assimilée à la **mémoire de travail**. Cette dernière a été initialement définie par Olton (1979) comme étant la mémoire permettant à un animal, dont les performances sont par exemple testées dans un labyrinthe radial, de se rappeler des bras visités au cours d'une session unique. Cette mémoire de travail chez l'animal peut être finalement définie comme « la mémorisation à court terme d'un objet, d'un stimulus ou d'une localisation, qui est utilisée au cours d'une session unique de test mais non utilisée entre plusieurs sessions ». (Dudchenko, 2004).

Ainsi, cette mémoire correspond à une représentation limitée dans le temps d'un stimulus qui est utilisée afin de guider le comportement de l'animal au cours d'une tâche.

I.2.1.2. la mémoire à long terme :

Comme chez l'Homme, la MLT chez le rongeur fait l'objet d'une dichotomie, elle comprend **la mémoire implicite** (mémoire non accessible à la conscience) et **la mémoire explicite** (nécessite un rappel conscient de l'information) (Squire, 1992).

Cette dernière est divisée en **mémoire de type épisodique** et **mémoire de référence**. Dans notre étude nous nous intéressons tout particulièrement à la mémoire épisodique, précocement altéré au cours du vieillissement chez l'homme, pour cette raison cette partie sera plus détaillée chez le rongeur.

I.2.2. Modélisation de la mémoire implicite :

La mémoire implicite correspond à la mémoire procédurale. Le système procédural chez l'animal comme chez l'homme correspond à la mémoire des habitudes, des habiletés motrices qui opèrent à un niveau automatique et qui est non accessible à la conscience. Elle peut être évaluée au moyen de tests d'apprentissages associatifs (tests de conditionnement). En effet

dans ce test l'animal exhibe une réponse de peur conditionnée au stimulus conditionnel (le son ; stimulus neutre à la base) associé préalablement à un stimulus aversif inconditionnel (choc électrique). Cette réponse est observée même en absence du stimulus aversif.

La mémoire implicite implique notamment l'amygdale, le striatum et le cervelet (Squire et Zola, 1997).

I.2.3. Modélisation de la mémoire explicite :

La mémoire explicite chez le rongeur se rapprocherait de la mémoire déclarative que l'on retrouve chez l'Homme (Eichenbaum, 1999) et serait subdivisée en mémoire « de type épisodique » (Crystal, 2009), qui modélise la mémoire épisodique, et en mémoire de référence, qui modélise la mémoire sémantique (Squire et Zola-Morgan, 1985).

➤ La mémoire de « type épisodique » :

Le mémoire épisodique est associée à une récupération consciente des souvenirs. Elle est donc exclusivement humaine, ce qui constitue un problème majeure en vue de la transposition aux études chez l'animal, sa modélisation a fait l'objet d'un intense débat dans la littérature. Ainsi, le terme de mémoire de « type épisodique » a été utilisé pour désigner la mémoire épisodique chez l'animal. La modélisation de ce type de mémoire chez l'animal a pour objectif de tester ses capacités à manipuler le quoi? le où ? et le quand? d'un épisode récent. (Clayton et Dickinson, 1998).

Les tests comportementaux utilisés pour évaluer la mémoire de type épisodique chez l'animal, font intervenir des paradigmes complexes visant à modéliser conjointement les trois composantes « quoi-où-quand » d'un même événement. C'est le cas du test de reconnaissance d'objet réalisé dans un open field (Dere *et al.*, 2005 Kart-Teke *et al.*,2006) ou le test de reconnaissance de place en labyrinthe en Y (Dellu,1992).

Ces tests sont basés sur la préférence naturelle des rongeurs pour la nouveauté. Le test de reconnaissance de place en labyrinthe en Y permet d'évaluer de façon combinée les trois composantes de la mémoire de type épisodique le « quoi » (la nature du bras visité ; familier ou nouveau), le « où » (la localisation du bras visité droit ou gauche, le « quand ».

La mémoire épisodique est décrite comme étant dépendante de la durée du délai intersessions utilisé. Dans ce contexte, plusieurs études se sont attachées à caractériser la cinétique d'extinction de la trace mnésique des composantes de la mémoire de type épisodique,

D'après les données de la littérature menées chez la souris jeune (Da Silva Costa-Aze, 2012, 2009) ainsi que chez le rat jeune (Dellu et al 1992 ; 2000) la capacité de discriminer entre un bras nouveau et un bras familier, au cours de labyrinthe en Y, à eu lieux au délai intersessions 1h et 2h, cette performance mnésique est perdue au delà de ces délais.

➤ **La mémoire de référence :**

La mémoire de référence se rapprocherait davantage de la mémoire sémantique chez l'homme. Cette mémoire est classiquement évaluée par le biais de tâches spatiales chez le rongeur, telles que le labyrinthe aquatique de Morris. Ce type de mémoire correspond à l'acquisition d'une seule information (exemple : la position d'une plate-forme dans un bassin) à travers plusieurs sessions d'apprentissage d'une tâche (Dudchenko, 2004).

II. Neuroanatomie de la mémoire chez l'homme

Les données lésionnelles des patients amnésiques, ont permis d'identifier des structures cérébrales cruciales pour la mémoire, dépendantes de régions cérébrales distinctes. De plus, l'utilisation de l'imagerie cérébrale chez les sujets sains, a constitué une approche fondamentale dans le domaine de la neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire ;

Nous décrivons ci-dessous les bases neuroanatomiques de MLT déclarative et tout particulièrement la mémoire épisodique, étudiée dans ce présent travail.

II.1. Neuroanatomie de la mémoire épisodique chez l'homme :

Les différentes études s'accordent sur le rôle critique du **lobe temporel médian** et **des aires associatives néocorticales** dans la mémoire épisodique.

Le lobe temporel médian est constitué de la « **formation hippocampique** » comprenant l'hippocampe lui-même (les champs cellulaires ammoniques CA, le gyrus denté GD) et le cortex entorhinal, du **cortex périrhinal** et du **cortex parahippocampique**. Ces deux derniers reçoivent des afférences des aires d'association des lobes frontaux, temporaux et pariétaux (Lavenex et Amaral, 2000) (**Figure 4**).

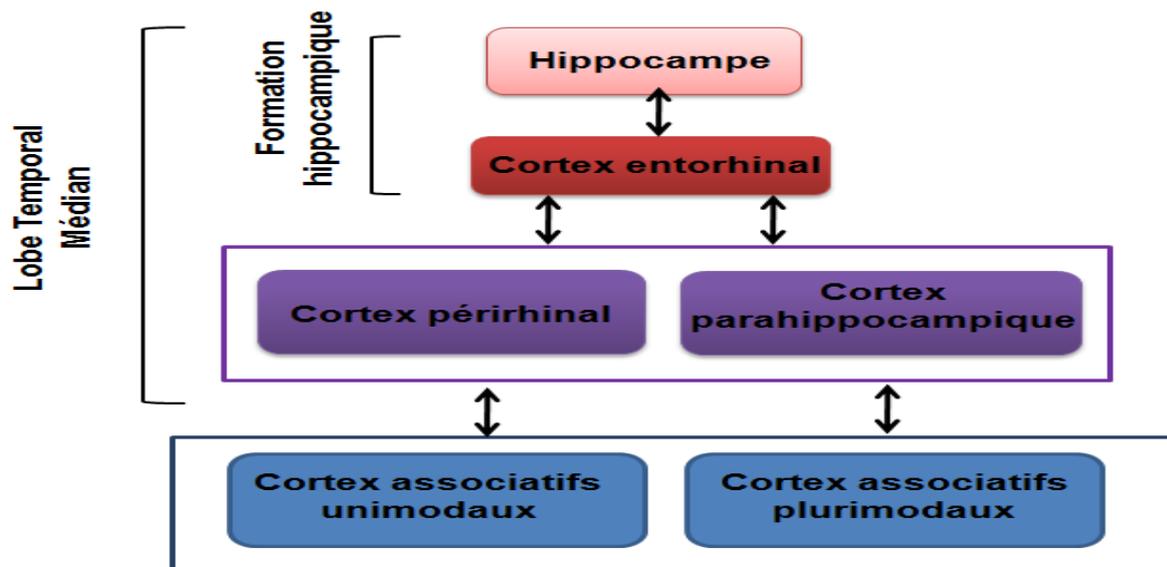


Figure 4: Représentation schématique des structures cérébrales impliquée dans la mémoire épisodique (D'après Lavenex et Amaral, 2000).

Pour la suite de notre travail nous avons choisie de cibler l'hippocampe pour son rôle crucial dans la mémoire épisodique.

II.1.1. Anatomie d'hippocampe :

Situé légèrement en profondeur et saillant dans le ventricule latéral, il est recouvert en grande partie par la circonvolution parahippocampale à laquelle il est relié par le subiculum et le cortex entorhinal. Attaché à la face dorsale de l'hippocampe se trouve un ruban épais de fibres, la fimbria de l'hippocampe, qui constitue le fornix et se termine au niveau du corps mamillaire. Connectées à l'amygdale, au septum et au thalamus, ces structures constituent les éléments principaux du système limbique, jouant un rôle fondamental dans l'apprentissage et les émotions (Ishizuka, 1995) (**Figure5**).

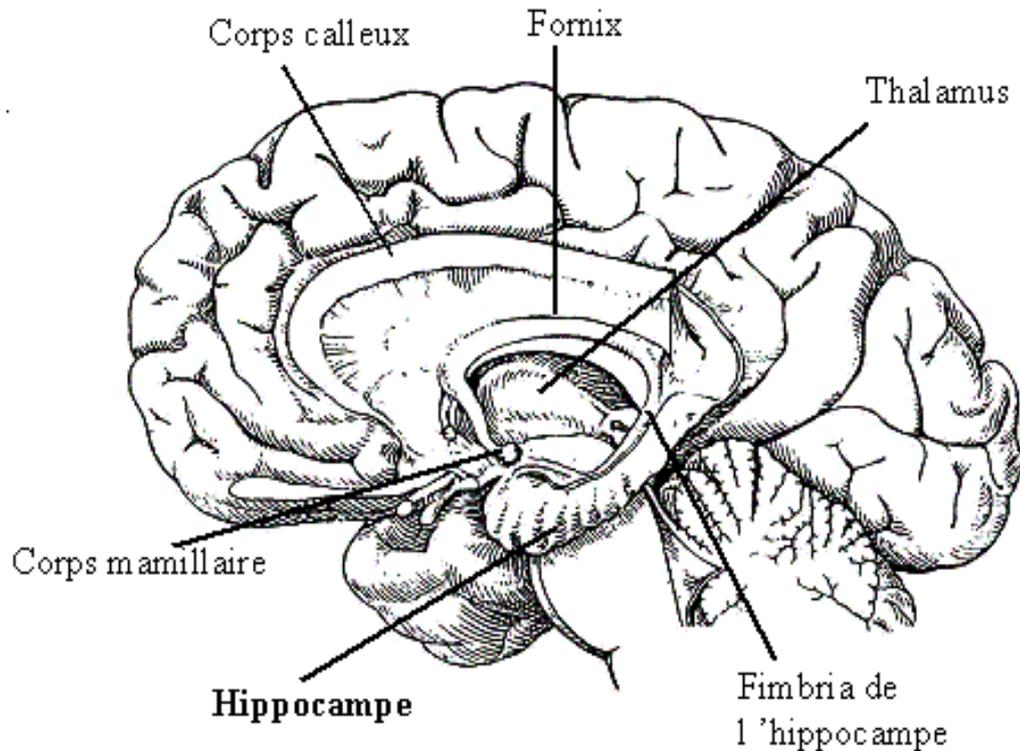


Figure 5 : Représentation schématique d'hippocampe (Ishizuka, 1995).

II.1.2. Structure interne :

L'hippocampe est formé de deux structures : le gyrus dentelé (GD) et la corne d'Ammon (CA). Sur la base de différences morphologiques et de ses connexions synaptiques, la CA est subdivisée en trois parties : CA1, CA2, CA3. Le GD est constitué de cellules granulaires alors que les CA sont principalement composés de cellules pyramidales.

Ces deux populations cellulaires représentent 88% des cellules hippocampique, les autres cellules présentes au niveau de l'hippocampe sont pour la plupart des neurones GABAergiques. (Somogyi et Klausberger, 2005).

➤ Les cellules pyramidales du cortex entorhinal projettent au niveau des cellules granulaires du gyrus dentelé. Ces projections axonales sont également appelées fibres perforantes. C'est la voie d'entrée du circuit.

➤ Les axones des cellules granulaires, également appelés fibres moussues, projettent au niveau des cellules pyramidales de l'aire CA3. Les axones de ces cellules se ramifient en deux parties : une partie forme les fibres commissurales projetant vers l'hippocampe controlatéral via le corps calleux et l'autre partie forme les collatérales de Schaffer qui vont connecter les

cellules de l'aire CA1.

➤ Les neurones du CA1 projettent hors de l'hippocampe par le fornix, vers le subiculum qui contacte en retour au niveau du cortex entorhinal fermant ainsi la boucle anatomique. C'est la voie de sortie du circuit et l'information peut ainsi retourner vers les aires corticales d'où elle provenait. (Figure6).

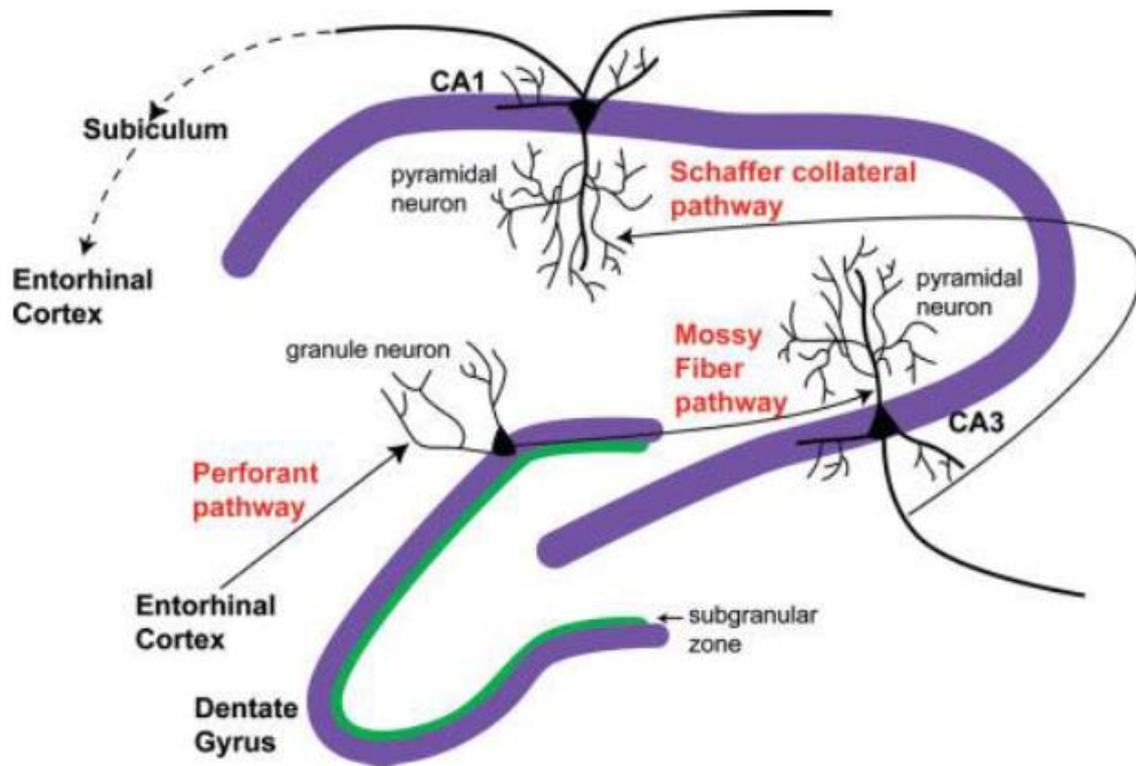


Figure 6 : La formation hippocampique. Source (McCaffery et al.,2006).

En coupe transversale, on peut observer que l'hippocampe est formé de deux structures en forme de U inversés, le **gyrus denté** et la **corne d'Ammon** (Cajal 1911, Lorente de No ,1934).

Sur la base de différences morphologiques et de ses connexions synaptiques, la corne d'Ammon est encore subdivisée en trois parties : CA3, CA2 et CA1. Au lieu des 6 couches cellulaires principales du néocortex, l'hippocampe en contient 5 : **L'alveus**, contenant les axones des cellules pyramidales dirigées vers la *fimbria* ou le *subiculum*, le **stratum oriens**, situé entre l'*alveus* et les cellules pyramidales et contenant les dendrites basales de ces dernières, ainsi que des cellules en corbeille et quelques afférences du septum.

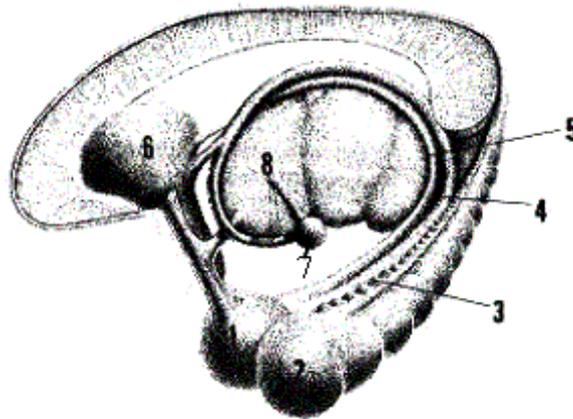


Figure 7 : Le système limbique d'après (Ishizuka et al., 1995) .

- | | | |
|----------------|---------------------|----------------------|
| 1. amygdale. | 4. fornix. | 7. corps mamillaire. |
| 2. hippocampe. | 5. strie terminale. | 8. thalamus. |
| 3. fimbria. | 6. septum. | |

II.1.3. connexion d'hippocampe :

II.1.3.1. Les connexions intrahippocampiques : le circuit trisynaptique :

Ce circuit fut initialement décrit par Ramon Y. Cajal en 1911 (Ramon Y. Cajal, 1911) et possède la particularité de n'être composé que de connexions unilatérales (**Figure 8**). Les cellules granulaires du GD reçoivent des entrées du cortex entorhinal et projettent sur les pyramidales du CA3. Celui-ci projette à son tour sur les cellules principales du CA1 via les collatérales de Schaffer. En marge de ce système, des connexions locales sont régies par de nombreux inter neurones, auxquelles s'ajoutent des connexions CA3-CA3 via des fibres récurrentes. Enfin, on notera que le cortex entorhinal projette aussi directement sur le CA3 puis le CA1 qui est le seul à projeter directement en retour sur le cortex entorhinal.

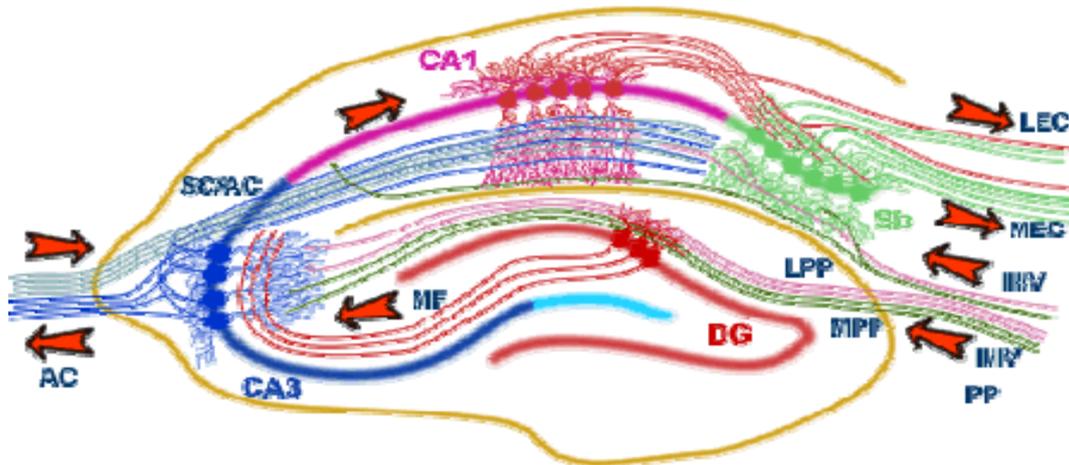


Figure 8 : Connexions intrahippocampiques du circuit trisynaptique (schéma d'une coupe parasagittale). LEC/MEC : cortex entorhinal latéral et médial ; DG : gyrus denté ; PP : voie perforante ; MF : fibres moussues ; SC : collatérales de Schaffer ; AC : voie d'association commissurale ; Sb : subiculum. (Ramon Y. Cajal, 1911).

II.1.3.2. Les connexions extrinsèques de l'hippocampe :

➤ **Afférences** : l'hippocampe reçoit ses afférences corticales essentiellement via le cortex entorhinal qui reçoit lui-même des projections des cortex périrhinal, piriforme, insulaire, préfrontal et rétrospécial. Les champs CA3 et CA1 reçoivent directement un certain nombre d'entrées sous-corticales : GABAergiques et cholinergiques provenant du septum, noradrénergiques du locus coeruleus, sérotoninergiques des noyaux du raphé. De manière plus spécifique, le CA1 reçoit des afférences thalamiques et amygdaliennes (noyau basolatéral).

➤ **Efférences** : la principale sortie de l'hippocampe se trouve être le subiculum qui projette sur diverses aires corticales tels les cortex rétrospécial, orbito-frontal, préfrontal médian et entorhinal. Cependant, le champ CA1 projette aussi directement sur un certain nombre de structures sous-corticales que sont le noyau septal latéral (en ipsi- et en controlatéral, c'est aussi le cas du CA3), les noyaux et bulbes olfactifs, le noyau accumbens, l'hypothalamus ou encore l'amygdale. (Ramon Y. Cajal, 1911).

II.1.4. fonction d'hippocampe :

L'hippocampe impliqué dans les processus suivants:

➤ **La mémorisation :**

Les premières données importantes concernant la fonction de l'hippocampe chez l'être humain sont apparues grâce à l'observation de patients ayant subi des atteintes du cortex hippocampal. Au cours du 19^{ème} siècle, un neuroanatomiste Allemand, Alois Alzheimer, reconnut des modifications morphologiques spécifiquement associées à une forme de démence amnésique. Ces changements étaient les plus notables dans l'hippocampe. Plus tard, vers 1950, les études d'un patient appelé H.M de l'institut neurologique de Montréal, aboutirent à des observations intéressantes. Souffrant d'une grave épilepsie incurable, H.M. a subi à l'âge de 27 ans une ablation bilatérale des lobes temporaux. Les conséquences de cette ablation furent dramatiques : depuis lors, H.M. souffre d'une très sévère amnésie antérograde. Bien que ses capacités intellectuelles au-dessus de la moyenne ainsi que ses souvenirs antérieurs à l'intervention soient restés intacts, le patient souffre d'une incapacité à retenir de nouvelles informations. De plus, certaines tâches d'apprentissage sont elles aussi restées intactes, telles qu'apprendre à recopier un dessin en regardant sa main dans un miroir alors qu'il ne se souvient pas quand il a appris de tels gestes, ni même d'avoir passé ce test. Il semble ainsi que l'hippocampe, bien qu'il ne soit pas le siège des souvenirs, joue un rôle critique dans leur formation et plus précisément dans la mémoire des événements, dite mémoire explicite ou déclarative, par opposition à la mémoire de savoir-faire, appelée mémoire implicite ou procédurale, qui dépend d'autres structures du cerveau telles que les ganglions de la base. (Ishizuka *et al.*, 1995).

➤ **La plasticité synaptique :**

En 1973, Bliss et ses collègues ont montré qu'une stimulation à haute fréquence de la voie perforante entraînait une augmentation persistante de l'efficacité de la transmission synaptique dans le gyrus denté (Bliss *et al.*, 1973). Cette augmentation, qui peut durer plusieurs jours *in vivo*, a été appelée la potentialisation à long-terme (LTP). Elle a également été mise en évidence au niveau des connexions entre les collatérales de Schaffer et les épines dendritiques du CA1 (Andersen *et al.*, 1977), ainsi que dans d'autres régions du système nerveux : les régions néocorticales et sub-corticales et le système nerveux périphérique des mammifères (Pockett *et al.*, 1993) Quant à la dépolarisation à long terme (DLT), qui est une dépolarisation induite par des stimulations à basses fréquences, permettant de ramener les synapses potentialisées par la PLT dans l'hippocampe à un niveau normal pour un nouveau stockage d'informations.

II.2. Neuroanatomie de la mémoire épisodique chez l'animal :

Les structures impliquées dans la mémoire épisodique semblent être conservées entre les espèces de mammifères, et notamment entre les primates et les rongeurs (Manns et Eichenbaum, 2006) (**Figure 9**).

Outre l'hippocampe et la région parahippocampique, des aires néocorticales sont également impliquées dans la mémoire épisodique chez l'animal, regroupant le cortex préfrontal et certaines aires pariétales et temporales.

Grâce à des études de lésions, l'implication de l'hippocampe a été mise en évidence dans le rappel d'informations le rappel spatio-temporel d'une information de type épisodique (Easton *et al.*, 2009). Ainsi, Chez l'Homme et l'animal de laboratoire, les **circuits neuronaux** supportant la **mémoire épisodique** sont donc relativement préservés, avec un rôle prépondérant des **structures hippocampique, parahippocampique** ainsi que des **aires corticales**.

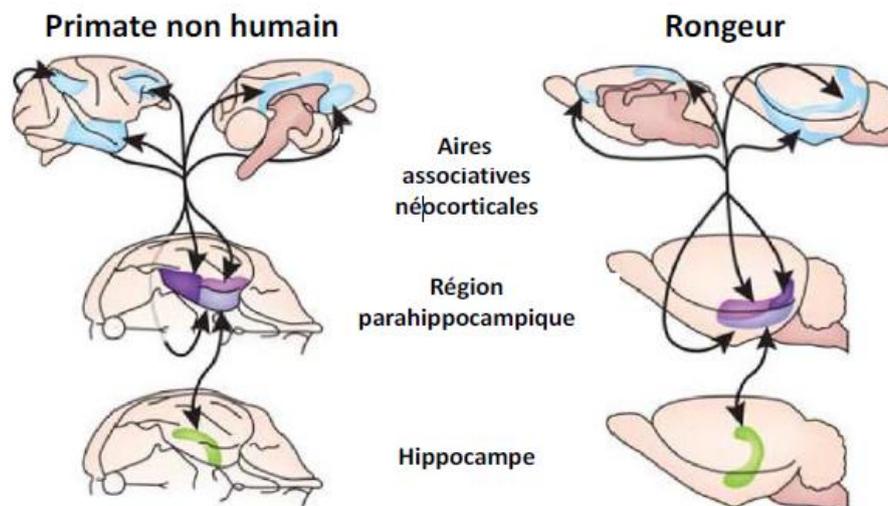


Figure 9 : Neuroanatomie comparée du lobe temporal médian impliqué dans la mémoire épisodique chez le primate non humain et le rongeur. (D'après Dickerson et Eichenbaum, 2010).

III. Vieillesse

III.1. Vieillesse chez l'homme

III.1.1. Les formes de mémoire altérées au cours du vieillissement :

Le déclin mnésique lié à l'âge se caractérise par une grande hétérogénéité. Il s'avère que tous les systèmes de mémoire ne sont pas affectés de la même manière. Tout d'abord, la mémoire de travail qui est une forme de mémoire à court terme, elle permet de faire une addition, de se souvenir de la phrase qu'on vient de lire, elle est nécessaire lors de la réalisation des tâches qui exigent un contrôle attentionnel et implique une élaboration de stratégies efficaces sur les informations à mémoriser, elle est dépendante des régions frontales, cette forme de mémoire se trouve particulièrement altérée au cours de vieillissement normal.

Par ailleurs, la mémoire non-déclarative qui ne sollicite pas une récupération consciente de l'information se révèle globalement épargnée par les effets de l'âge (Churchill et al., 2003). De la même manière, la composante sémantique de la mémoire déclarative semble moins affectée par le vieillissement (Martinelli et al., 2013). Enfin, la composante épisodique de la mémoire déclarative se révèle particulièrement affectée par l'âge et semble être l'une des caractéristiques fondamentales du vieillissement normal (Tromp al., 2015; Martinelli et al., 2013, revue : Dickerson et Eichenbaum, 2010). Compte tenu de la thématique de ce travail, seul les effets du vieillissement normal sur la mémoire épisodique seront abordés dans la partie ci-dessous.

III.1.2. Effets du vieillissement normal sur la mémoire épisodique :

Le vieillissement normal s'accompagne par des modifications comportementales, structurelles et fonctionnelles.

III.1.2.1. Données comportementales :

Le vieillissement s'accompagne par un déclin de performances mnésiques observé dans une grande variété de tâche de mémoire permettant d'évaluer la mémoire épisodique, soit durant l'encodage ou le rappel soit durant les deux en fonction du type de matériel utilisé. Ce déficit mnésique est attribué à un déficit dans deux processus cognitifs primordiaux pour le fonctionnement de la mémoire épisodique qui sont **les processus exécutifs et les processus associatifs**.

Les fonctions exécutives sont sous la dépendance des régions frontales, ils sont indispensables pour la réalisation des tâches qui exigent un contrôle attentionnel et implique une élaboration de stratégies efficaces sur les informations à mémoriser. Un déficit dans l'élaboration de

stratégies lié à l'âge au cours de l'encodage par exemple peut s'observer lors du rappel spontané d'un épisode précédent sans aucune aide fournie, comme dans le cas d'une tâche épisodique de type rappel libre. Au contraire, l'effet de l'âge est considérablement réduit dans les tâches dans laquelle un indice est fourni afin de faciliter la recherche mentale du stimulus, comme dans le rappel indicé (Tromp et al., 2015). Dans ce dernier cas les participants doivent alors élaborer eux-mêmes des stratégies efficaces pour réaliser la tâche avec succès, ce qui nécessite beaucoup d'attention, dont sont déficitaires les personnes âgées (Tromp et al., 2015 ; Dennis et al., 2008).

Par ailleurs, les fonctions associatives sont sous la dépendance du système limbique, elles permettent lors de l'encodage, d'encoder et de rassembler au sein d'une même représentation mnésique les différents traits caractéristiques d'un événement « quoi », les caractéristiques temporelles « quand » et spatiales « où » (Dennis et al., 2008). En accord avec les données de la littérature, les différences de performances liées à l'âge sont plus importantes lors de l'encodage et le rappel d'items associés entre eux qu'un item seul, ce qui explique que les troubles de mémoire liés au vieillissement sont très différents de ceux de la maladie d'Alzheimer, même si dans les deux, la mémoire épisodique est touchée. En effet, dans la maladie d'Alzheimer, l'information est mal encodée dès l'origine, donc mal stockée, et son rappel sera impossible même en le facilitant. Dans le vieillissement normal, ce sont les fonctions exécutives aidant la mémoire qui sont moins performantes, des indices suffiront souvent à rappeler les souvenirs.

III.1.2.2. Données cérébrales :

➤ Modifications structurelles :

Des études de neuroimagerie cérébrale ont révélé des modifications structurelles liées à l'âge. Ces modifications se caractérisent par une diminution dans le poids total du cerveau, qui s'explique par une réduction de la taille des neurones et de leurs prolongements dendritiques plutôt qu'une perte de ces derniers causant ainsi un amincissement de la couche corticale et une atrophie des circonvolutions liée à un élargissement progressif de la taille des ventricules (Leal et Yassa, 2013).

Les modifications structurelles liées à l'âge touchent préférentiellement et précocement le cortex préfrontal. En effet, les études d'imagerie neurofonctionnelles montrent une atrophie qui prédomine au niveau du cortex préfrontal ce qui fournit ainsi des arguments en faveur de l'hypothèse frontale, fréquemment invoquée pour expliquer le déclin de la mémoire épisodique lié à l'âge.

L'hippocampe a également fait l'objet de nombreuses recherches dans ce domaine, tant parce que cette structure joue un rôle clé dans le fonctionnement de la mémoire épisodique que parce qu'elle est la cible préférentielle des lésions de la maladie d'Alzheimer. Les données de la littérature révèlent que la partie postérieure (caudale) de l'hippocampe qui est plus sensible aux effets de l'âge, contrairement à la partie antérieure (rostrale) qui reste préservée (Desgranges et al., 2008). Quoiqu'il en soit, l'atrophie de la région hippocampique mise en évidence chez des sujets sains âgés est également invoquée pour expliquer le déclin de la mémoire épisodique lié à l'âge (Desgranges et al., 2008).

➤ **Modifications fonctionnelles :**

Les études neurofonctionnelles ont permis d'identifier les modifications d'activité cérébrale, lors des tâches de mémoire épisodique, survenant au cours du vieillissement au niveau des régions d'intérêt, notamment dans les régions préfrontales et temporales. Ces modifications d'activité cérébrales semblent être reliées aux déficits mnésiques observés chez les personnes âgées.

De façon générale, les travaux réalisés chez les sujets sains jeunes montrent que le cortex préfrontal gauche est préférentiellement impliqué dans l'encodage des informations en mémoire épisodique et son homologue droit dans leur récupération (Tulving, 1994 ; Habib et al., 2003).

Une étude réalisée par Cabeza et al. (2002) a comparé l'activité cérébrale de sujets jeunes, à celle des sujets âgés présentant les mêmes performances que les jeunes, et de sujets âgés présentant des scores inférieurs aux jeunes dans une tâche de mémoire épisodique. Les résultats de cette étude montrent une activation bilatérale du cortex préfrontal liée à l'âge s'observe uniquement chez les sujets âgés présentant des performances similaires aux sujets jeunes, les sujets âgés ayant de mauvaises performances restent latéralisés. Ces arguments sont en faveur de l'hypothèse de la compensation sous-tendue par le cortex préfrontal (Cabeza, 2002).

Par ailleurs, une réduction dans l'activité du lobe temporal médian a été souvent abordée dans la littérature. De façon similaire, une étude menée par Grady et collaborateurs (2002) montrent que les sujets jeunes présentent une activation significative dans le lobe temporel médian dans l'hémisphère gauche corrélée à des bonnes performances lors d'une tâche épisodique. Chez les sujets âgés, de telle corrélation a été observée dans les deux hémisphères reflétant un mécanisme compensatoire.

III.2. Vieillessement chez l'animale

III.2.1. Données comportementales :

L'utilisation de modèles animaux est indispensable pour mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent le vieillissement normal et pathologique chez l'homme. La plupart des études sont effectuées sur des rongeurs, tels que le rat et la souris, pour différentes raisons : leur répertoire comportemental qui est particulièrement adapté pour l'étude des processus de mémoire et d'apprentissage ; leur durée de vie courte rendant l'accès à des animaux âgés, la facilité de leur manipulation et leur faible coût.

Les études présentées ci-après font état de différences de résultats qui est probablement liée à la variabilité des paramètres expérimentaux utilisés dans les tests comportementaux (espèce, souche rats wistar, âges : dans la littérature, l'effet du vieillissement normal sur la mémoire a été souvent examiné chez des rats jeunes 3 mois et âgés 11mois, protocole de test, délais interférences) dont certains sont discutés ci-dessous.

III.2.2. Données cérébrales :

➤ Modifications structurelles :

Les études portant sur les modifications cérébrales morphologiques liées à l'âge menées chez les primates et les rongeurs, à l'aide d'imagerie structurel rapportent une réduction dans le volume du cortex préfrontal. Il s'agit de la structure la plus sensible aux effets de l'âge (Samson et al , 2013).

L'hippocampe a également fait l'objet de nombreuses recherches dans ce domaine. Les études du vieillissement menées aussi chez le singe et les rongeurs rapportent une préservation de cette structure (Samson et Barnes, 2013). Cependant d'autres études rapportent plus une diminution de 27% du nombre de synapses dans le gyrus denté en comparaison avec des jeunes rats. De plus, il a été montré que des déficits de mémoire spatiale seraient reliés à une réduction des synapses (Samson et Barnes, 2013).

➤ Modifications fonctionnelles :

Tout comme chez l'homme, les effets de l'âge chez les rongeurs et les primates s'accompagneraient par des détériorations des fonctions exécutives dépendante des régions frontales, ces déficits fronto-dépendants en pu être corrélé au déclin cognitif lié à l'âge (Samson et Barnes, 2013).

Par ailleurs, de nombreuses études ont rapporté l'effet du vieillissement sur les cellules de lieu. Ces cellules sont impliquées dans la formation des cartes spatiales et la navigation

permettant de diriger les performances comportementale de l'animal (Samson et Barnes, 2013). Les cellules de lieu sont localisées dans les aires CA1, CA3 et gyrus denté de l'hippocampe. Ces trois principaux types de cellules présentent une fréquence de décharge spécifique lorsque l'animal se situe à un endroit particulier de l'espace. Cependant, les cellules de lieu des animaux âgés sont à la fois moins stables lors d'expositions répétées à un même environnement et moins flexibles lorsque des modifications de l'environnement (Samson et Barnes, 2013).

Chapitre 2:

Méthodologie générale

METHODOLOGIE GENERALE

I. Animaux :

Les expériences ont été effectuées sur des rats males de la souche Wistar Ratus Norvegicus (**Figure 10**) provenant de l'institut de pasteur (Alger). Les animaux ont été répartis en deux principaux groupes selon leurs âge: des rats jeunes (2-3mois ; n=6) dont leurs poids varie entre 130 et 155 g et moyennement âgées (10-11mois ; n=6) dont leurs poids se situe entre 280 a 320 g.



Figure 10 : photo d'un rat de laboratoire de la ligne Wistar ratus nervigicus.

II. Condition d'élevage :

Les rats sont hébergés par 3 dans des cages standards en polycarbonate, tapissées d'une litière composée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée une fois tout les deux jours. Les animaux ont été acclimatés aux conditions de l'animalerie, à une température de $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ et sont soumis à un cycle lumière-obscurité normal (non-inversé). La nourriture apportée aux animaux est confectionnée sous forme de bâtonnets constituée de maïs, d'orge, de lait et de compléments vitaminés (GAE : Groupe Agricole de l'Est, Oum Elbouaghi), quant à l'eau de boisson, elle est présentée dans des biberons adaptés aux cages. L'aliment et l'eau sont fournis *ad libitum*.

III. Tests comportementaux :

Les expériences comportementales sont réalisées le matin entre 8h30 et 12h, excepté pour le test d'open field dont les manips ont été réalisées l'après midi pour des raisons de disponibilité de lieu pour la réalisation des manips.

III.1. Évaluation de l'activité locomotrice

➤ Test Open Field (Hall et al., 1934) :

Ce test a été adapté de l'étude décrite par Hall et al. (1934) chez le rat. Le test est basé sur la tendance naturelle des rongeurs à explorer un espace inconnu ce qui permet de mesurer leurs activité locomotrice. Le dispositif est de forme carrée (58 x 58 x 33 cm) dont le plancher a été divisé en 25 carreaux (**Figure 11**).

L'expérimentateur est situé à un mètre de l'open field. Il effectue ses observations à partir de l'ordinateur relié à une camera placée à une hauteur permettant de visualiser l'intérieur de l'enceinte.



Figure 11 : photographie du test d'open field

L'animal est tout d'abord placé dans l'enceinte, le museau face à une paroi de l'open field, face à l'expérimentateur, et explore l'appareillage pendant 5 minutes. L'open field est nettoyé à l'éthanol à 70% puis séché après le passage de chaque rat afin de limiter les traces olfactives. Le nombre de carreaux traversés totale a été quantifié manuellement après l'achèvement du test

III.2. Évaluation du comportement de type anxieux :

➤ Test de Labyrinthe en croix surélevée (Pellow et al., 1986) :

Ce test a été préalablement décrit par Pellow et al. (1986) chez le rat. Le test est basé sur la préférence des rats à se trouver dans des endroits confinés et obscurs, plus rassurants pour

l'animal, ce qui permet d'apprécier le comportement de type anxieux chez l'animal. Ainsi, un animal qui explore plus les bras ouverts sera décrit comme étant «peu anxieux» et un animal qui reste confiné dans les bras fermés du dispositif sera décrit comme étant «anxieux». Ce test est notamment utilisé pour évaluer l'efficacité de molécules à visée anxiolytique chez le rongeur, se traduisant par une augmentation du temps passé à explorer les bras ouverts.

Le dispositif est de forme de croix et surélevé à une hauteur de 60 cm par rapport au sol. Il se compose de deux bras ouverts (50×10 cm) sans parois, et de deux autres bras fermés par des parois ($50 \times 10 \times 21$ cm) qui se croisent, formant une plate-forme centrale (10×10 cm) (**Figure 12**). Le rat est placé sur cette plate-forme, face à un bras ouvert et explore librement l'appareillage durant 5 minutes. Le nombre d'entrées dans les bras ouverts et fermés ainsi que le pourcentage du temps passé dans les bras ouverts sont mesurés manuellement. Le dispositif est nettoyé à l'éthanol à 70% puis séché après le passage de chaque rat afin de limiter les traces olfactives.



Figure 12 : photographie labyrinthe en croix surélevé.

III.3. Évaluation de la mémoire de type épisodique :

➤ Test de reconnaissance de place en labyrinthe en Y (Dellu et al., 1992) :

Le protocole utilisé est décrit préalablement chez le rat (Dellu et al., 1992). Il est basé sur la tendance naturelle de l'animal à explorer la nouveauté. La reconnaissance spatiale de l'animal reflète une mémoire de type épisodique, puisque l'animal doit se rappeler des bras visités durant la session d'acquisition « quoi et où » dépendamment du délai utilisé « quand ». Ainsi,

le test de reconnaissance de place permet d'évaluer les différentes composantes de la mémoire de type épisodique « quoi, où et quand » de façon combinée.

Le dispositif est un labyrinthe en carton de couleur noir, en forme de Y à trois bras, notés A (Bras de départ), B (Bras familier) et C (bras nouveau) (50x16x32cm). Le test comportemental se déroule en deux sessions, l'une d'acquisition, l'autre rappel, séparée par un délai de rétention choisi (**Figure13**).



Figure 13 : présentation schématique d'un labyrinthe en Y.

Lors de la session d'acquisition, l'un des 3 bras du labyrinthe est maintenu fermé (« bras nouveau »). L'animal est alors placé dans le bras du labyrinthe en Y le plus proche de l'expérimentateur (« bras de départ »), face à la paroi, et explore librement les deux bras accessibles du labyrinthe (bras de départ et bras familier) pendant 5 min. Après un délai de rétention de 1 heure, lors de la session de rappel, les 3 bras du labyrinthe sont ouverts et l'animal les explore librement pendant 2 min. L'expérimentateur mesure alors le temps passé dans chaque bras.

Un animal qui se souvient des bras de départ et familier passera alors plus de temps à explorer le bras nouveau. Le bras familier est randomisé entre les animaux pour ne pas introduire de biais lié à une éventuelle préférence spatiale.

Le dispositif est nettoyé à l'éthanol à 70% puis séché après le passage de chaque rat afin de limiter les traces olfactives.

IV. Etude histologique :

IV.1. Procédure expérimentale :

Au cours de cette étude, nous avons examiné l'effet du vieillissement sur la morphologie de l'hippocampe. Cette structure a été choisie du fait de son implication dans la tâche de reconnaissance de place (Castilla-Ortega et al., 2012) et également du fait qu'elle est décrite comme vulnérable aux effets du vieillissement normal.

a. Prélèvement : les rats sont anesthésiés au moyen d'une injection intra péritonéale d'uréthane (30%) puis leurs cerveaux est rapidement prélevés et plongés dans un fixateur (formol) (**Figure 14**).



Figure 14 : photo mettant en évidence le prélèvement du cerveau de rat.

b. Fixation : dans le but de conservation des structures et le durcissement des pièces. La fixation doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un grand volume de liquide fixateur. Les liquides fixateurs les plus utilisés sont le formol ou le liquide de Bouin (mélange de formol et d'acide picrique). La durée de la fixation varie selon le volume des prélèvements (de quelques heures pour un petit fragment biopsique à plusieurs semaines pour un cerveau humain entier. (Jean-Michel André et Martin Catala ,2008). Dans notre étude les cerveaux des rats sont plongés dans un volume supérieur (à celui de l'organe) pendant 24h.

c. Lavage : après l'étape de fixation, le cerveau doit être lavé à l'eau courante pour éliminer les traces du formol. Il doit être placé dans des cassettes sur lesquelles sont mentionnées les informations nécessaires (l'espèce, le sexe, le nom et l'âge).

d. Inclusion: dans le but de permettre la réalisation des coupes fines et régulières. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine. Comme la paraffine est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation (l'intérêt est de retirer l'eau qui est dans les organes)

par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant (70° - 96° -100°) avant d'être coulé dans un moule contenant de la paraffine fondue par chauffage (liquide). Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse (**Figure15**). (Jean-Michel André, Martin Catala ,2008).



Figure 15 : Inclusion manuelle du cerveau de rat dans un moule de paraffine. A gauche : orientation des prélèvements dans la paraffine liquide. A droite : refroidissement de la paraffine.

e. Réalisation des coupes : les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des Tranches de section (coupes) de 2 à 5 μm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre. (**Figure 16**).

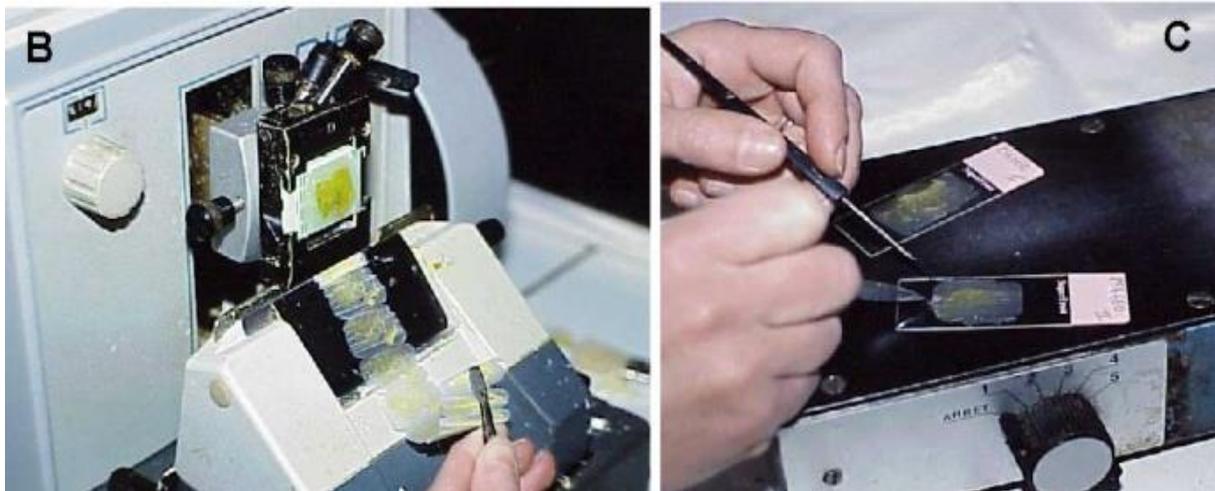


Figure 16: Technique histologique : étapes manuelles.

B : coupe au microtome. C : étalement.

f. Coloration : réalisées sur lames après étalement des coupes, cette étape permet d'accentuer les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Comme les

colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Celle-ci est effectuée après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains de toluène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant puis dans l'eau distillée. Les colorations de routine utilisent un hémateïne) ou deux colorants différents : l'Hémateïne-Eosine (H.E.) associe l'hémateïne qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose.

g. Montage : Après l'étape de déshydratation (par bains d'alcool de degré croissant puis Bains de toluène, les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique et séchées pendant au moins 24 heures avant d'être analysées.

IV.2. Etude morphométrique :

L'étude morphométrique se fait grâce à un logiciel de mesure, (Axio Vision Release 4.6.3). La structure d'intérêt (Hippocampe) est délimitée au moyen de l'atlas stéréotaxique du cerveau de rat.

Des photographies des lames sont prises avec une camera optique (Optika B 253, Italie) liée à un microscope photonique (Optika B 235, Italie) via le logiciel TS View. L'analyse d'images a été mesurée à l'aide d'une lame micrométrique graduée, et ces images estimées sur des photographies prises en grossissement X4 afin d'obtenir les mesures d'épaisseurs des différentes régions d'hippocampe en μm . Les résultats sont transférés sur le programme Excel afin d'effectuer les études statistiques.

V. Statistique :

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Statview®. Un test t de student non apparié a été utilisé pour les comparaisons inter groupe (jeunes ou bien âgés) alors que le test de student apparié a été utilisé pour les comparaisons entre les groupes (jeunes versus âgés). L'ensemble des données sont exprimées en moyenne \pm écart-type.

La différence entre deux moyennes comparées est significative si la probabilité p est inférieure à 0.05, ainsi, le degré de signification est comme suite :

- Si $p < 0.05$: la différence est significative (*)
- Si $p < 0.01$: la différence est très significative (**)
- Si $p < 0.001$: la différence est hautement significative (***)

Chapitre 3: Résultats

RÉSULTATS

I. Etude comportementale

I.1. Test de reconnaissance de place en labyrinthe en Y :

Au cours de la session d'acquisition, tous les animaux, quelque soit leurs âge, explorent autant le bras de départ (bras A) que le bras familier (bras B) dans le test de reconnaissance de place en labyrinthe en Y (test t de student apparié pour le bras de départ : $t(5) = 0.672$, $p > 0.05$; test t de student apparié pour le bras familier $t(5) = 1.48$, $p > 0.05$; respectivement) (**Figure 17**). Ces résultats suggèrent que les rats ne présentent aucune préférence pour l'un des bras lors de la session d'acquisition.

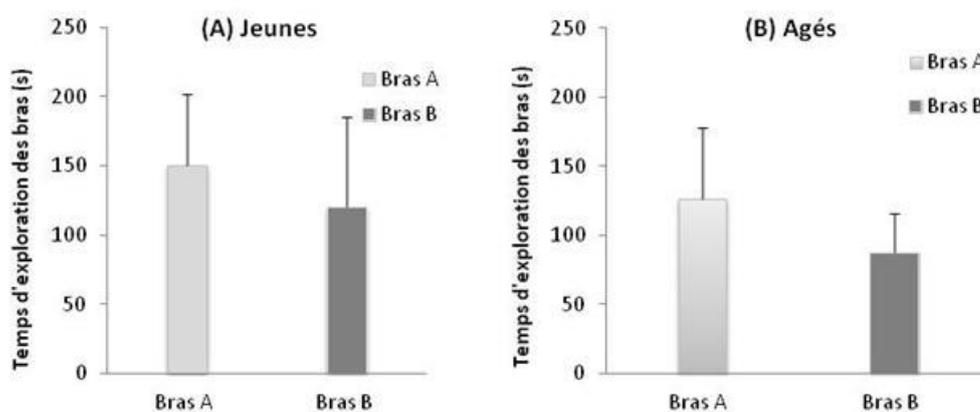


Figure 17 : Temps d'exploration du bras de départ (Bras A) et bras familier (Bras B) dans un test de reconnaissance de place mené dans un labyrinthe en Y, au cours de la session d'acquisition chez des rats jeunes ($n=6$) et des rats âgés ($n=6$). Le bras B est autant exploré que le bras A chez les rats jeunes (A), ainsi que chez les rats Agés (B) ($p > 0,05$, test t de student apparié).

Au cours de session test (**Figure 18**), 1 heure après la session d'acquisition, les rats jeunes explorent d'avantage de bras nouveau (bras C) par rapport au bras familier (bras B) (test t de student apparié : $t(5) = -2.784$, $p < 0.05$). Cependant, aucune différence d'exploration entre les deux bras n'est observée chez les rats âgés (test t de student apparié : $t(5) = -0.528$, $p > 0.05$). Ces résultats suggèrent que les rats jeunes sont capables de discriminer le bras nouveau du bras familier puisqu'ils se rappellent du bras déjà visité. Cette capacité de discrimination de la nouveauté se trouve altérée à l'âge de 11 mois.

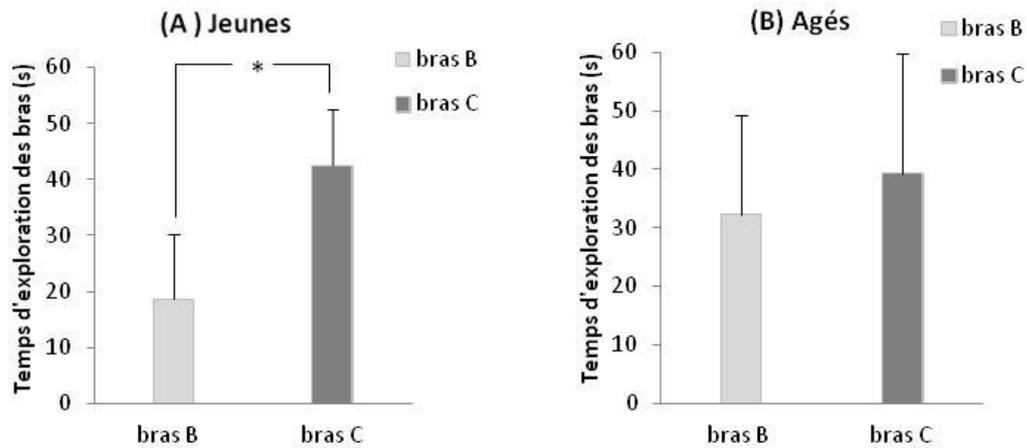


Figure 28 : Temps d'exploration du bras familier (Bras B) et bras nouveau (Bras C) dans un test de reconnaissance de place mené dans un labyrinthe en Y, au cours de la session test au délai de rétention de 1heure, chez des rats jeunes (n=6) et des rats âgés (n=6). Le bras C est d'avantage exploré que le bras B chez les rats jeunes (A), mais pas chez les rats Agés (B). (* $p < 0,05$, test t de student apparié).

I.2. Test d'open field:

Le nombre total de carreaux traversés pendant une durée de 5 min dans d l'open field sont beaucoup plus important chez les rats jeunes que les rats âgés (test t de Student non apparié : $t(10) = -3.186$, $p < 0.01$). (Figure 19). Ces résultats reflètent une diminution de l'activité locomotrice avec l'âge autrement dit un déficit moteur présent chez les rats âgés.

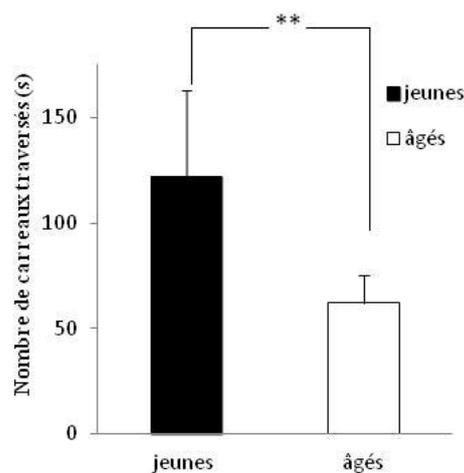


Figure 19: Nombre de carreaux traversés dans un test d'open field chez des rats jeunes (n=6) et des rats âgés (n=6). Le nombre de carreaux traversés est significativement plus important chez les rats jeunes que les rats âgés . (** $p < 0,01$, test t de student non apparié).

I.3. Test de labyrinthe en croix surélevé :

Le pourcentage du temps passé dans les bras ouverts est significativement plus élevé chez les rats jeunes que les rats âgés dans le test de labyrinthe en croix surélevé (test *t* de student non apparié : $t(10) = -2,241$, $p < 0,05$) (**Figure 20 A**). L'exploration réduite des bras ouverts par les rats âgés reflète un niveau de stress élevé. Par ailleurs, aucune différence significative dans le nombre total d'entrée dans les différents bras du dispositif (bras ouverts et fermés) entre les deux groupes d'âge (test *t* de student non apparié : $t(10) = 0,377$, $p > 0,05$) (**Figure 20 B**). Ceci témoigne de l'absence de préférence pour l'un des bras par les rats jeunes et âgés.

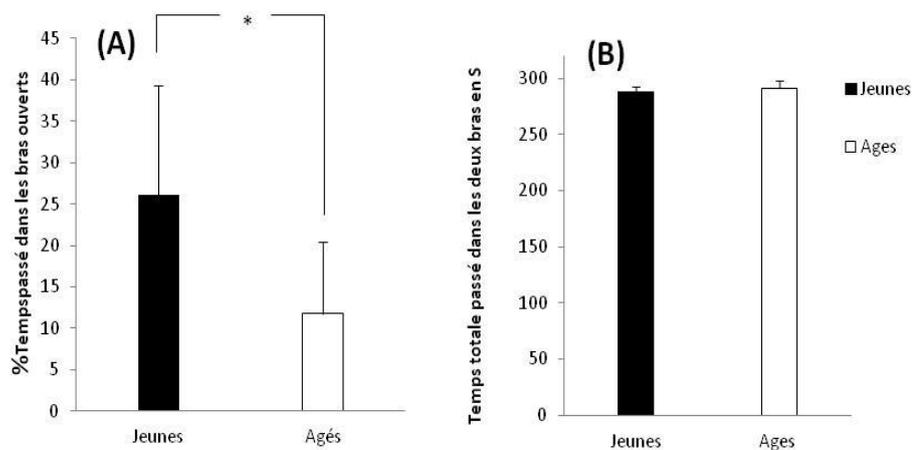


Figure 20: (A) Pourcentage du temps passé dans les bras ouverts dans un test de labyrinthe en croix surélevé chez des rats jeunes ($n=6$) et des rats âgés ($n=6$). Le pourcentage du temps passé dans les bras ouverts est significativement important chez les rats jeunes par rapport aux rats âgés. (B) Le temps totale passé dans les deux bras (ouverts et fermés) chez des rats jeunes que des rats âgés. Aucune différence significative est observée entre les deux groupes de rats (* $p < 0,05$, test *t* de student non apparié).

II. Etude histologique

II.1. Epaisseur d'hippocampe totale :

Les résultats des mesures morphométriques montrent une diminution très significative dans l'épaisseur de l'hippocampe chez les rats âgés comparés aux rats jeunes (test *t* de Student non apparié : $t(10) = -4,779$, $p < 0,01$) (**Figure 21**). Ces résultats témoignent de l'importance des modifications structurelles liées à l'âge au niveau de l'hippocampe.

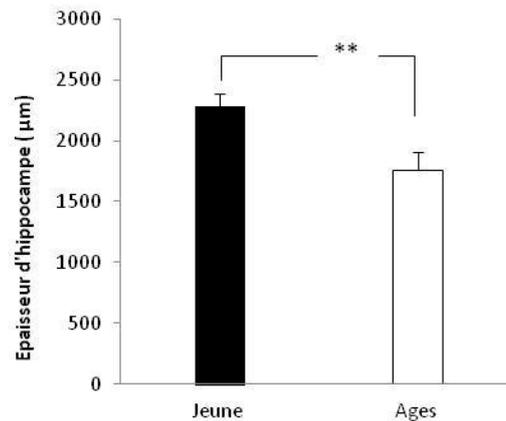


Figure 21: Effet du vieillissement normal sur l'épaisseur d'hippocampe total chez des rats jeunes (n= 5) et des rats âgés (n=5). Une diminution très significative dans l'épaisseur de l'hippocampe chez les rats âgés par rapport aux jeunes (**p < 0,01, test t de student non apparié).

II.2. Epaisseur des sous-régions hippocampique :

A l'échelle de l'hippocampe, une diminution hautement significativement observée spécifiquement dans l'épaisseur du gyrus denté (test *t* de Student non apparié : $t(10) = -1.225$, $p < 0.001$), ce qui n'est pas observé au niveau de l'aire CA1 et l'aire CA3 chez les deux groupes (test *t* de Student non apparié : $t(10) = -0.149$, $p > 0.05$; test *t* de Student non apparié : $t(10) = -10.272$, $p > 0.05$, respectivement). Ceci permet d'avancer que les modifications structurelles qui a lieu au cours du vieillissement affectent particulièrement le gyrus denté de l'hippocampe (**Figure 22**).

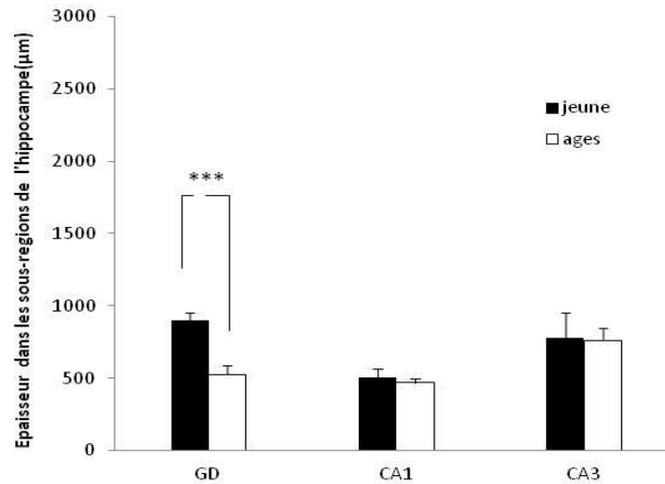


Figure 22: Effet du vieillissement normal sur l'épaisseur des sous-régions hippocampique total chez des rats jeunes (n= 5) et des rats âgés (n=5). Une diminution hautement significative dans l'épaisseur du gyrus denté l'hippocampe est observée chez les rats âgés par rapport aux jeunes, ce n'est pas le cas pour l'aire CA1 et CA3 (**p < 0,001, test *t* de student non apparié). Abréviations : GD: gyrus denté, CA : corne d'Ammon.

Planche I

Effet du vieillissement normal sur les régions d'hippocampe chez les rats âgés et jeunes (x4)

Ages

Jeunes

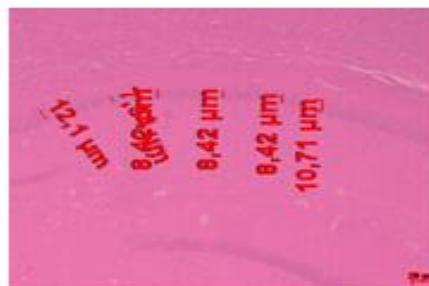
GD

GD



CA1

CA1



CA3

CA3



Planche I

Effet du vieillissement normal sur les régions d'hippocampe chez les rats âgés et jeunes (x4)

Grossissement x4 :

I. Rats âgés : épaisseur des régions hippocampique

(GD) : Gyrus denté.

(CA1): Corne d'Ammon 1.

(CA3): Corne d'Ammon 3.

II. Rats jeunes : épaisseur des régions hippocampique

(GD) : Gyrus denté.

(CA1) : Corne d'Ammon 1.

(CA3): Corne d'Ammon 3.

- ✓ **Observation** par microscope photonique (Optika) dans laboratoire de physiologie (département de biologie faculté de science, UMBB)
- ✓ **Coloration** par l'Hématéine- Eosine (H.E.), l'hématéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine les cytoplasmes en rose (dans laboratoire de l'anatomie et pathologie service de cytologie, technique histologique ,Hussein Dey).

Chapitre4 :

Discussion

DISCUSSION

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéressons en premier temps au déclin de la mémoire de type épisodique au cours du vieillissement normal chez des rats à différents âges, au cours d'une tâche mnésique. A cet effet, des rats Wistar jeunes (3 mois) et moyennement âgées (11 mois) sont utilisés. En parallèle, les effets du vieillissement sur les fonctions motrices et le niveau d'anxiété seront étudiés car ils influencent les performances mnésiques au test de reconnaissance de place en labyrinthe en Y. Dans un deuxième temps, nous nous intéressons particulièrement aux modifications structurelles liées à l'âge dans une région cérébrale fortement sollicitée au cours des processus mnésiques, qui est l'hippocampe, chez des rats âgés, en comparaison aux rats jeunes.

I. Modification comportementale au cours du vieillissement normal

- **évaluation de la mémoire de type épisodique basée sur la reconnaissance de place menée dans un labyrinthe en Y au cours du vieillissement normal :**

Tout d'abord, le test de reconnaissance de place dans le labyrinthe en Y utilisé dans ce présent travail, permet d'évaluer les trois composantes de la mémoire de type épisodique « quoi-où-quand » de façon combinée. En effet pour que l'animal réalise la tâche mnésique avec succès, il doit être capable de se rappeler non seulement du bras déjà visité, reflétant la composante du « quoi », mais aussi sa position « où » durant un délai choisi « quand ».

Nos données montrent que les rats jeunes discriminent le bras nouveau par rapport au bras familier au délai de rétention 1 heure, Ceci est en accord avec les travaux de Da Silva Costa et al., 2012.

De manière intéressante, avant d'appliquer ce test comportemental chez l'animal âgé, il était judicieux de choisir un délai de rétention (délai entre la session d'acquisition et la session de rappel) pour lequel l'animal jeune est capable de réaliser la tâche mnésique avec succès. Ainsi, le délai de rétention qui est de 1 heure dans notre étude, a été choisie sur la base des données de la littérature mettant en évidence une discrimination effective du bras nouveau chez l'animal jeune au délai 1 heure et jusqu'aux 2 heures, au delà de ce délai l'animal jeune est incapable de se rappeler du bras déjà visité ce qui constitue une situation d'oubli (Da Silva Costa et al., 2012 ; 2009 ; Dellu et al., 1992). Ainsi, dans ce paradigme la persistance de la

trace mnésique basée sur la composante du « quoi » dépendamment du « où » dépend du délai de rétention utilisé « quand ».

Par ailleurs, nos résultats montrent que l'animal âgé est incapable de se rappeler du bras déjà visité puisqu'il existe aucune différence significative entre l'exploration du bras nouveau par rapport au bras familier, reflétant ainsi une altération liée à l'âge de la trace mnésique.

Il est important de signaler que la plupart des travaux de la littérature qui sont attachés à analyser l'effet de l'âge sur les différentes composantes de la mémoire de type épisodique au moyen du test de reconnaissance de place mené dans un labyrinthe en Y ou bien le test de reconnaissance d'objets également utilisé pour évaluer la mémoire de type épisodique sur un plan comportemental, ont comparé des animaux jeunes avec des animaux âgés (19 mois) ou même des animaux sénescents (22-24 mois) (Wimmer et al., 2012 ; Burke et al., 2012 ; 2011). Ces études s'appuient sur les études obtenues chez l'homme décrivant une altération de la mémoire épisodique chez les personnes âgées à l'âge de 60 ans et plus (Cabeza et al., 2002). Cependant, des études récentes chez l'homme (Known et al., 2015) décrivent une altération précoce de la mémoire épisodique à l'âge de 40 ans (l'âge moyen) surtout sur le plan structurel et fonctionnel au niveau cérébral mais vu que le diagnostic ne se fait que tardivement, la plupart des études actuelles s'accordent sur le fait que l'apparition du déclin de la mémoire épisodique ne s'observe que chez les personnes âgées. Chez l'animal, une seule étude menée chez la souris NMRI a mis en évidence un déficit de la mémoire de type épisodique à l'âge moyen (12 mois) (Da Silva Costa et al., 2009). A notre connaissance, ce présent travail est la première étude qui s'est attachée à caractériser le déclin des trois composantes de la mémoire de type épisodique chez le rat.

En outre, le déclin des performances mnésiques chez l'animal vieillissant observé dans notre étude pourrait être interprété comme étant un déficit d'ordre moteur ou lié à un niveau d'anxiété élevé. Dans ce contexte, nous avons choisi d'identifier un éventuel effet de l'âge sur différents paramètres comportementaux : **(1)** l'activité locomotrice dans l'open field, **(2)** leurs niveaux d'anxiété par utilisation du labyrinthe en croix surélevé.

➤ **Evaluation de l'activité locomotrice et le niveau d'anxiété chez le rat âgé :**

L'analyse des résultats de l'open field indique une diminution de l'activité locomotrice chez les rats âgés en comparaison avec les rats jeunes, qui se traduit par le nombre faible des carreaux traversés dans l'open field, ce qui laisse suggérer un déficit d'ordre moteur chez les

rats âgés. Ces résultats sont accord avec les données de Da Silva Costa et al., 2009 dont lesquels les souris NMRI âgés de 12 mois présentaient une légère diminution de leurs activité locomotrice spontanée comparés aux souris jeunes (3 mois) dans le test d'acétimétrie. Par ailleurs, les résultats du labyrinthe en croix surélevé indiquent un niveau d'anxiété élevé chez le rat âgé qui se manifeste par une diminution du temps passé dans les bras ouverts qui constituent des endroits anxiogènes pour l'animal comparé aux bras fermés qui sont plus rassurants. A notre connaissance, ce test d'anxiété n'a jamais été appliqué chez l'animal âgé. Ainsi, l'ensemble de ces résultats laissent à penser que ces déficits liés à l'âge sont liés à une altération dans l'activité locomotrice et un niveau d'anxiété élevé chez l'animal âgé.

II. Modification structurelle au cours du vieillissement normal :

Les résultats précédents (open field et labyrinthe en croix surélevé), nous ne permettent pas de confirmer que ces déficits liés à l'âge évalués par le biais du test de reconnaissance de place dans un labyrinthe en Y, sont attribués à un déficit dans les processus mnésiques plutôt qu'une altération dans l'activité locomotrice ou un niveau d'anxiété élevé. Dans cet ordre d'idée, nous avons cherché si le déclin mnésique de la mémoire de type épisodique lié à l'âge était, ou non, associé à des modifications structurelles au niveau des régions cérébrales sollicités par cette tâche mnésique. Ceci permettra d'exclure l'hypothèse que le déclin des performances mnésiques chez l'animal vieillissant observé dans notre étude pourrait être interprété comme étant un déficit d'ordre moteur ou due à un niveau d'anxiété élevé.

Ainsi, grâce à une étude histologique, nous avons ciblé particulièrement l'hippocampe. Cette structure est décrite comme étant fortement sollicitée dans les tâches permettant d'évaluer la mémoire de type épisodique. En effet, une multitude d'études lésionnelles de l'hippocampe aient révélé que sa lésion affecte les performances mnésiques des animaux dans le test de reconnaissance d'objet, dont lequel la reconnaissance de l'objet nouveau (quoi) nécessite une reconnaissance de sa position (où) durant un délai de rétention choisie (quand) (De vito et Eichenbaum, 2010).

De manière intéressante, nos résultats montrent une diminution dans l'épaisseur de l'hippocampe qui s'explique par une diminution très marquée au niveau gyrus denté. Cette sous région hippocampique est très impliquée surtout dans l'intégration d'un item dans un contexte spatio-temporelles (De vito et Eichenbaum ,2010).

Ainsi, l'étude comportementale et morphologique mettent en évidence un lien étroit entre les modifications structurelles liées à l'âge au niveau de l'hippocampe et le déclin de performances mnésiques dans le test de reconnaissance de place dans le labyrinthe en Y observés chez l'animal âgé. Même si le vieillissement normal induit des modifications sur différents paramètres comportementaux, le déclin lié à l'âge dans les trois composantes de la mémoire de type épisodique évalué par le biais du test de reconnaissance de place dans le labyrinthe en Y est attribué à un déficit dans les processus mnésiques.

Conclusion et perspectives

Conclusion générale et perspectives :

Notre étude nous a permis, au moyen du test de reconnaissance de place mené dans un labyrinthe en Y, chez le rat Wistar de mettre en évidence un déclin lié à l'âge des composantes de la mémoire de type épisodique. Ce déclin semble apparaître précocement des l'âge moyen (middle âge) ce qui s'accordent avec les données récentes obtenues chez l'homme.

Nous avons pu mettre en évidence un lien éventuel entre le déclin des performances mnésiques chez le rat âgé et les modifications structurelles au niveau de l'hippocampe.

Pour la suite de ce travail, il serait intéressant de cibler d'autres structures cérébrales, spécifiquement le cortex préfrontal, structure également primordiale pour la mémoire épisodique. De plus, le cortex préfrontal semble plus sensible aux effets de l'âge que l'hippocampe.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Andersen P, Sundberg SH, Sveen O, Wigstrom H (1977) Specific long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices. *Nature* 266:736-737.
2. Bérubé L (1991) Terminologie de neuropsychologie et de neurologie du comportement, Les Éditions de la Chenelière Inc. Edition. Montréal.
3. Bliss T V, 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. (Lond.)* 232:331-356.
4. Bondolfi L, Ermini F, Long JM, Ingram DK, Jucker M (2004) Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57BL/6 mice. *Neurobiol Aging* 25(3):333-40.
5. Burke S N, Wallace J L, Hartzell A L, Nematollahi S, Plange K, Barnes C A (2011). Age-associated deficits in pattern separation functions of the perirhinal cortex: a cross-species consensus. *Behav. Neurosci.* 125, 836–847.
6. Burke SN, Ryan L, Barnes CA (2012) Characterizing cognitive aging of recognition memory and related processes in animal models and in humans. *Front Aging Neurosci.* 12; 4:15.
7. Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L (2002) Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *Neuroimage* 16(2):317-30.
8. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR (2002) Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 17(3):1394-402.
9. Cajal S.R (1911) *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Paris: Maloine.
10. Castilla-Ortega E, Pedraza C, Chun J, de Fonseca FR, Estivill-Torrús G, Santín LJ (2012) Hippocampal c-Fos activation in normal and LPA₁-null mice after two object recognition tasks with different memory demands. *Behav Brain Res* 1; 232(2):400-5.
11. Churchill JD, Fang PC, Voss SE, Besheer J, Herron AL, Garraghty PE (2003) Some antiepileptic compounds impair learning by rats in a Morris water maze. *Integr Physiol Behav Sci* 38(2):91-103.
12. Clayton NS, Dickinson A (1998) Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 17; 395(6699):272-4.

13. Cohen N, Squire L (1980) Preserved learning and retention of pattern analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210:207-210.
14. Crystal JD (2009) Elements of episodic-like memory in animal models. *Behav Processes* 80:269-277.
15. Da Silva Costa V, Duchatelle P, Boulouard M, Dauphin F (2009) Selective 5-HT₆ receptor blockade improves spatial recognition memory and reverses age-related deficits in spatial recognition memory in the mouse. *Neuropsychopharmacology* 34:488–500
16. DaSilvaCosta-AzeV, Dauphin F, BoulouardM (2012) Selective5-HT₆ receptor blockade reverses the age-related deficits of recognition memory and working memory in mice. *Behav Brain Res* 222:134–140
17. Delacour J (1984) Neurobiologie de l'apprentissage. In: *Neurobiologie des comportements* (Delacour J, ed). Paris: Editions Hermann .pp 215-257.
18. Dellu F, Mayo W, Cherkaoui J, Le Moal M, Simon H (1992) A two-trial memory task with automated recording: study in young and aged rats. *Brain Res* 588:132–139.
19. Dennis NA, Cabeza R, (2008) Neuroimaging of Healthy Cognitive Aging. In: Salthouse TA, Craik, FEM editors. *Handbook of Aging and Cognition*. New York: Psychological Press 1-56.
20. Dere E, Huston J. P, & De Souza Silva M. A (2005a). Integrated memory for objects, places and temporal order: Evidence for episodic-like memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 84, 214–221.
21. Desgranges B, Kalpouzos G, Eustache F (2008) Cerebral imaging in healthy aging: contrast with Alzheimer disease. *Rev Neurol (Paris)* 164 3:S102-7
22. DeVito LM, Eichenbaum H (2010) Distinct contributions of the hippocampus and medial prefrontal cortex to the "what-where-when" components of episodic-like memory in mice. *Behav Brain Res* 31;215(2):318-25.
23. Dickerson B, Eichenbaum H (2010) The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders Biomedical Imaging. *Neuropsychopharmacology* 35, 86–104.
24. Dudchenko PA (2004) An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 28:699-709.
25. Easton N, Marshall FH, Marsden CA, Fone KC(2009) Mapping the central effects of methylphenidate in the rat using pharmacological MRI BOLD contrast. *Neuropharmacology* 57(7-8):653-64.
26. Eichenbaum H (1999) The hippocampus and mechanisms of declarative memory.

- Behav Brain Res 103:123-133.
27. Gallagher M, Burwell R, Burchinal M. (1993) Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. Behav Neurosci 107:618–26.
28. Glisky E-L (2007) Brain: models, methods, and mechanisms. Frontiers in Neuroscience.
29. Grady CL, Can J (2002) Age-related differences in face processing: a meta-analysis of three functional neuroimaging experiments. Exp Psychol.
30. Habib R, Nyberg L, Tulving E (2003) Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. Trends Cogn Sci 7: 241–245.
31. Hall C.S (1934) Emotional behaviour in the rat, I defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. J. Comp psycho 385-403.
32. Ishizuka N, Cowan WM, Amaral D.G (1995) A quantitative analysis of the dendritic organization of pyramidal cells in the rat hippocampus. J. Comp. Neurol. 362:17-45.
33. Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, Elbaz A, Tzourio C, Ménard J, Dartigues JF, Joly P (2013) 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. Eur J Epidemiol 28(6):493-502.
34. Jean-Michel A, Martin C, Jean-Jacques M, Estelle E, Georges K, Jacques (2008) Histologie, les tissus, service d'histologie embryologie, université de médecine Pierre et Marie Curie .vol .32 .pp 119_17.
35. Jonathan MP, Sarkar SK, Roy PD, Alam MA, Chatterjee M, Bhattacharya BD, Bhattacharya A, Satpathy (2009) Acid leachable trace metals in sediment cores from Sunderban Mangrove Wetland, India: an approach towards regular monitoring. Ecotoxicology 19(2):405-18.
36. Kart-Teke E, Emriye Kart-Teke, Maria A, De Souza Silva, Joseph P, (2006) Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. Neurobiology of Learning and Memory 85 173–182.
37. Kwon D, Maillet D, Pasvanis S, Ankudowich E, Grady CL, Rajah MN (2015) Context Memory Decline in Middle Aged Adults is Related to Changes in Prefrontal Cortex Function. Cereb Cortex 26(6):2440-60.
38. Lavenex P, Amaral DG (2000) Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. Hippocampus 10(4):420-30.

39. Leal SL, Yassa MA (2013) Perturbations of neural circuitry in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 12(3):823-31.
40. Lorente de No R, Cajal R (1934) On the neurophysiological research of the Catalan histological school: the correspondence between Santiago. *Spanish* 22:411-35.
41. Maguire EA, Frith CD (2003) Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain* 126:1511-23.
42. Manns JR, Eichenbaum H (2006) Evolution of declarative memory *Hippocampus*. 16(9):795-808.
43. Martinelli P, Sperduti M, Piolino P (2013) Neural substrates of the self-memory system: New insights from a meta-analysis. *Human Brain Mapping* 34: 1515–1529
44. McCaffery P, Zhang J, Crandall J E (2006) Retinoic acid signaling and function in the adult hippocampus . *Neurobiol.* 66, 780–791.
45. McEwe BS, Sapolsky RM (1995) Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol.*
46. Michel V (2014) Myrtilles et mémoire, les myrtilles protègentelles des pertes de mémoire liées à l'âge ? Etude bibliographique. Thèse d'exercice .Médecine vétérinaire Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT 85 p20.
47. Olton DS, Becker JT, Handelmann GE (1979) Hippocampus, space, and memory. *Behav Brain Sci* 2:313-365
48. Pellow S, Chopin P, File S.E, Briley M (1986) Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods* 14: 149–167.
49. Pockett S , Figueroa A (1993) Long-term potentiation and depression in the ventral horn of rat spinal cord in vitro. *Neuroreport* 4:97-99.
50. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF (2003) Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)* 159(4):405-11.
51. Ramon Y , Cajal S (1911) *Histologie du système nerveux de l'Homme et des vertébrés.* Maloine: Paris.revealed by the unbiased stereological dissector technique. *Hippocampus* 2:437-444.
52. Salthouse TA (2009) When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 30(4):507-14.
53. Samson RD, Barnes CA (2013) Impact of aging brain circuits on cognition.*Eur J Neurosci* ;37(12):1903-15.

54. Schacter DL (1987) Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations. *Hum Neurobiol* 6:107-118.
55. Schacter DL, Church BA, Osoviecki DM (1994) Auditory priming in elderly adults: impairment of voice-specific implicit memory 2(3):295-323.
56. Sedel F, Pr Lyon-Caen O (2010) *Le cerveau pour les nuls*. Institut du cerveau et de la moelle épinière.
57. Somogyi P, Klausberger T (2005) Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol* 562:9-26.
58. Squire LR (1987) *Memory and Brain*. New-York, Oxford University Press.
59. Squire LR (1992) *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*. *Psychol Rev* 99:195-231.
60. Squire LR, Knowlton B, Musen G (1993) The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol* 44:453-495.
61. Squire LR, Zola SM (1997) Amnesia, memory and brain systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352:1663-1673.
62. Squire LR, Zola-Morgan S (1985) The neuropsychology of memory: new links between humans and experimental animals. *Ann N Y Acad Sci* 444:137-149.
63. Squire LR, Zola-Morgan S (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380-1386.
64. Squire LR, Cohen NJ, Zouzounis JA(1984) Preserved memory in retrograde amnesia: sparing of a recently acquired skill.*Neuropsychologia* 22(2):145-52.
65. Tromp D, et al (2015) Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev*.
66. Tulving E ,Donaldson W (1972) in *Organization of Memory*. Academic Press, New Yor 381-403.
67. Tulving E (1985) How many memory systems are there? *American Psychologist* 40(4), 385–398.
68. Tulving E (1994) *Curr. Perspec. Psychol. Sci* 2, 67-70.
69. Tulving E (2002) Episodic memory: From mind to brain. *Annual Reviews in Psychology* 53: 1–25.
70. Tulving E, Schacter S (1994) Rule-dependent neuronal activity in the prefrontal cortex.*Exp Brain Res* 126(3):315-35.
71. Wilson IA, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H(2006) Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding.*Trends Neurosci.* 29(12):662-70.

72. Wimmer ME, Hernandez PJ, Blackwell J, Abel T (2012) Aging impairs hippocampus-dependent long-term memory for object location in mice *Neurobiol Aging* 33(9): 2220-4.
73. Zola-Morgan S, Squire LR (1986) Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. *Behav Neurosci* 100:155-160.

Annexes

Tableaux 1. Les Mesures de l'activité locomotrice et l'activité au center et au périphérique chez les rats jeunes.

Open field	Rats jeunes cages 1 et 2			
rat (jeune)	Activité locomotrices	Debout	Centre	Périphérique
Rat 1	77	10	30	269
Rat2	110	40	20	268
Rat 3	89	55	32	251
Rat 4	166	50	10	290
Rat 5	151	27	15	285
Rat 6	170	34	8	292
Moyennes	127,1666667	36	19,166667	275,833333
Ecart types	40,44461233	16,334014	10,087947	15,9426054

Tableaux 2 : Les Mesures de l'activité locomotrice et l'activité au center et au périphérique chez les rats âgés.

Open field	Rats Ages cages 3 et 4			
rat (jeune)	Activité locomotrices	Debout	Centre	Périphérique
Rat 1	58	8	5	295
Rat2	83	17	20	280
Rat 3	67	20	15	284
Rat 4	60	12	6	284
Rat 5	90	13	10	290
Rat 6	74	24	12	288
Moyennes	72	15,666667	11,333333	286,833333
Ecart types	12,75931033	5,8195074	5,6450568	5,30722778

Tableaux 3 : Les mesures de labyrinthe en croix surélevé chez les jeunes.

Rat (jeune)	Bras ouvert	Bras fermé	Temps centre	Temps totale	Nombre de visite A	Nombre de visite B
Rat 1	25	260	15	285	2	1
Rat2	108	170	22	287	10	8
Rat 3	36	250	13	286	5	8
Rat 4	85	210	7	295	10	8
Rat 5	81	210	8	291	16	10
Rat 6	120	170	10	290	11	9
Moyennes	75,833333	211,66667	12,5	289	9	7,333333333
Ecart types	38,123046	38,166303	5,5407581	3,7416574	4,898979486	3,204163958

Tableaux 4 : les mesures de labyrinthe en croix surélevé chez les rats âgés.

Rat (jeune)	Bras ouvert	Bras fermé	Temps centre	Temps totale	Nombre de visite A	Nombre de visite B
Rat 1	20	275	5	295	4	5
Rat2	65	227	8	292	7	7
Rat 3	17	275	8	292	5	4
Rat 4	0	290	10	280	0	2
Rat 5	50	200	50	290	11	11
Rat 6	55	211	30	299	7	5
Moyennes	34,5	246,3333	18,5	291,3333	5,666666667	5,666666667
Ecart types	25,68073	38,26051	17,885749	6,3770422	3,669695719	3,076794869

Tableaux 5 : les mesures de labyrinthe en Y chez les rats jeunes.

Rat (jeune)	Acquisition		Rappel		
	Bras A	Bras familier	Bras A	Bras familier	Bras nouveau
Rat 1	54	242	78	21	35
Rat2	172	128	33	10	56
Rat 3	180	120	63	0	53
Rat 4	202	86	42	23	40
Rat 5	259	40	60	26	40
Rat 6	197	87	50	32	31
moyennes	177,333333	117,166667	54,333333	18,666667	42,5
écart type	67,6924417	68,621911	16,0831174	11,6561858	9,93478737

Tableaux 6 : les mesures de labyrinthe en Y chez les rats âgés.

Rat (âgé)	Acquisition		Rappel		
	Bras A	Bras familier	Bras A	Bras familier	Bras nouveau
Rat 1	245	55	120	31	59
Rat2	226	72	40	20	60
Rat 3	226	75	120	46	19
Rat 4	230	65	8	20	50
Rat 5	187	70	51	55	12
Rat 6	220	69	97	20	36
moyennes	222,333333	67,666667	72,666667	32	39,333333
écart type	19,2527054	7,03325434	46,4571487	15,2184099	20,4906483

Tableaux 7 : effet du vieillissement normal sur l'épaisseur (μm) du Gyrus Denté et Corne d'Ammon (CA1.CA3) du l'hippocampe chez les rats jeunes et âgés.

Epaisseur Gx4						
Les rats	Jeunes			Agés		
	CA1	CA3	GD	CA1	CA3	GD
Rat1	506,85	757,82	950,48	461,72	666,63	417,17
Rat2	536,49	868,07	824,15	468,18	712,73	578,72
Rat3	468,15	901,61	951,5	514,88	884,6	547,73
Rat4	434,41	875,85	885,71	432,79	762,94	543,38
Rat5	582,93	473,09	897,8	473,29	784,11	542,29
Moyenne	505,766	775,288	901,928	470,172	762,202	525,858
Ecart type	57,89228	177,698639	52,7829544	29,5014639	82,2241775	62,5757299

Résumé

La mémoire épisodique est une catégorie de mémoire fortement altérée au cours du vieillissement normal. Des études récentes postulent que sa dégradation liée à l'âge apparaît des l'âge moyen (la quarantaine). Cependant, les mécanismes qui sous-tendent la dégradation de cette mémoire restent mal définis. La modélisation de ce type de mémoire chez l'animal présente un enjeu majeur permettant de comprendre les mécanismes du vieillissement cognitif et de favoriser l'identification des cibles thérapeutiques. L'objectif de cette étude est de caractériser les mécanismes qui sous-tendent le déclin de la mémoire épisodique chez le rat. Dans un premier temps, par une étude comportementale, nous identifierons si le déclin de la mémoire de type épisodique apparaît ou pas précocement au cours du vieillissement normal. A cet effet, des rats males de souche Wistar de différents âges, jeunes (3 mois) et moyennement âgées (11 mois) sont utilisés. Ensuite, par une approche histologique, nous vérifierons si ces modifications comportementales sont associées à des modifications structurelles dans les régions d'intérêt, tout particulièrement l'hippocampe.

L'étude comportementale et morphologique mettent en évidence un lien étroit entre les modifications structurelles liées à l'âge au niveau de l'hippocampe et le déclin des performances mnésiques observé chez l'animal âgé.

Abstract

Episodic memory is a memory category strongly altered during normal aging. Recent studies postulate that its age-related degradation appears in middle age (forty). However, the mechanisms underlying the degradation of that memory remain unclear. Modeling this type of memory in animals presents a major challenge to understanding the mechanisms of cognitive aging and promotes the identification of therapeutic targets. The objective of this study is to characterize the mechanisms that underlie the decline in episodic memory in rats. First, for a behavioral study, we will identify if the decline in episodic memory appears or not early in the course of normal aging. For this purpose, Wistar male rats of different ages, young (3 months) and moderately aged (11 months) are used. Then, by a histological approach, we would check if these behavioral changes are associated with structural changes in the regions of interest, particularly the hippocampus.

The behavioral and morphological study show a strong link between structural changes related to age in the hippocampus and the decline in memory performance observed in older animals.

ملخص

الذاكرة العرضية هي فئة الذاكرة غيرت بقوة خلال الشيخوخة الطبيعية. الدراسات الحديثة تفترض أن يظهر تدهور المرتبطة بالعمر في منتصف العمر (أربعين). ومع ذلك، لا تزال الآليات الكامنة وراء تدهور تلك الذاكرة غير واضحة. نماذج هذا النوع من الذاكرة في الحيوانات تحدياً رئيسياً لفهم آليات الشيخوخة المعرفية، ويشجع على تحديد الأهداف العلاجية. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد خصائص الآليات التي تكمن وراء انخفاض في الذاكرة العرضية في الفئران. أولاً، لدراسة السلوكية، وسوف نحدد إذا كان الانخفاض في الذاكرة العرضية تظهر أو لا في مسار الشيخوخة الطبيعية في وقت مبكر. لهذا الغرض، وتستخدم الفئران الذكور ويستار من مختلف الأعمار، والشباب (3 أشهر)، والذين تتراوح أعمارهم بين متوسطة (11 شهراً). ثم، من خلال نهج النسيجي، أننا سوف تحقق إذا ترتبط هذه التغييرات السلوكية مع التغييرات الهيكلية في المناطق ذات الاهتمام، وخاصة الحصين وتشير الدراسة السلوكية والشكلية وجود صلة قوية بين التغييرات الهيكلية المرتبطة بالعمر في قرن آمون وتراجع أداء الذاكرة لوحظ في الحيوانات الأكبر سناً.