
Impact du vieillissement normal sur les fonctions liées à l'hippocampe dans la cognition

Auteur : Van Akelyen, Dylan

Promoteur(s) : Delhayé, Emma

Faculté : Faculté de Psychologie, Logopédie et Sciences de l'Éducation

Diplôme : Master en sciences psychologiques, à finalité spécialisée en neurosciences cognitive et comportementales

Année académique : 2019-2020

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/10601>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.



Université de Liège

Faculté de Psychologie, Logopédie et Sciences de l'Éducation

Centre de recherches du Cyclotron

*Impact du vieillissement normal sur les fonctions liées
à l'hippocampe dans la cognition.*

Revue de question

Van Akelyen Dylan

Mémoire présenté en vue de l'obtention d'un diplôme de Master en Sciences
Psychologiques.

Année académique 2019 – 2020

Promotrice

Delhayé Emma

Lecteurs

Stawarczyk David

Schmidt Christina

Psychologie & Neuroscience Cognitives



Psychology & Neuroscience of Cognition

Remerciements

Mes remerciements s'adressent à l'ensemble des personnes qui ont apporté leur pierre à l'édifice dans la construction de ce mémoire. Je remercie vivement :

Ma promotrice et co-promotrice, Madame Christine Bastin et Emma Delhay de m'avoir accompagnées lors de la réalisation de ce travail, pour leur dévouement, leur temps et précieux conseils tout au long de la construction de ce projet ;

Christina Schmidt et David Stawarczyk pour l'intérêt et le temps dédiés à la lecture de ce mémoire ;

Les participants volontaires malgré l'abandon du projet de recherche expérimental lié à ce travail suite aux événements en lien avec la crise COVID-19, pour leur gentillesse, leur hospitalité et l'implication dont ils ont fait preuve à l'égard du projet ;

Christian Pâques, ainsi que Manon Marx pour avoir accepté de relire, corriger et donner leurs avis sur ce mémoire ;

Enfin, ma famille et mes amis les plus proches pour le soutien draconien qu'ils m'apportent depuis toujours.

« Que sommes-nous d'autre que la somme de nos souvenirs ? »

S.J Watson.



Table de matières

Remerciements.....	
Table de matières	
Table des figures.....	
Glossaire.....	
Tableau des définitions de la mémoire.....	
Introduction	1
1 Vue générale.....	2
2 Hippocampe	2
3 Anatomie, structure et organisation.....	3
4 Hippocampe et recherches animales	14
5 Fonctions	17
5.1 Mémoire	19
5.1.1 Mémoire épisodique	21
5.1.1.1 Encodage :	23
5.1.1.2 Consolidation :.....	31
5.1.1.3 Reconnaissance :.....	32
5.1.2 La mémoire épisodique au sein du modèle intégratif de Bastin (2019).....	38
5.1.2.1 Encodage	39
5.1.2.2 Reconnaissance.....	41
5.1.2.3 Interaction.....	42
5.1.2.4 Déficits en reconnaissance.....	43
5.1.3 Mémoire épisodique et navigation spatiale	44
5.1.4 Mémoire à court terme	50
5.1.5 Mémoire à court terme et perception	52
6 Vieillesse cognitive et impact sur les fonctions liées à la région hippocampique.....	54
6.1 Déclin lors de l'encodage.....	57
6.2 Déclin lors de la consolidation	59

6.3	Déclin lors de la reconnaissance	60
6.4	Déclin dans la navigation spatiale et impact sur la perception et mémoire à court terme	65
7	Discussion	69
7.1	Limites.....	75
7.2	Section Covid-19.....	77
8	Conclusion.....	79
	Bibliographie.....	81
	Résumé.....	

Table des figures

Figure 1 : Comparaisons de la région hippocampique humaine avec la forme d'un hippocampe marin (Laszlo Seress, 1980).	2
Figure 2 : Coupe transversale de l'hémisphère cérébral montrant la structure et l'emplacement de l'hippocampe (Wright & Wright, 2017).	3
Figure 3 : Circuit de base de la formation hippocampique GAUCHE (Andersen & al., 2006) DROITE (Wright & Wright, 2017).	5
Figure 4 : Image (sans auteur ni date) tiré de vetopsy.fr - Représentation <i>anatomique de la région parahippocampique et ses sous-régions.</i>	7
Figure 5 : Image (sans auteur ni date) tiré de wikibooks – <i>L'anatomie de la région parahippocampique.</i>	8
Figure 6 : Image (sans auteur ni date) tiré de wikibooks - <i>Afférences et efférences du cortex entorhinal avec l'hippocampe.</i>	9
Figure 7 : Le circuit trisynaptique (Duvernoy & al., 2013).	10
Figure 8 : Principales fibres d'entrée du cortex à l'hippocampe (Duvernoy & al., 2013).	12
Figure 9 : Connexions corticales de la voie intra hippocampique (Duvernoy & al., 2013).	13

Figure 10 : Anatomie de l’hippocampe chez les rongeurs et les humains (Ito & Lee, 2016).	14
.....	
Figure 11 : Organisation générale et similitudes des subdivisions de la formation hippocampique chez le rat, le singe et l'homme (Andersen & al., 2006).	16
.....	
Figure 12 : Modèle de la recollection de Yonelinas (2013).	23
.....	
Figure 13 : Modèle des propriétés computationnelles (séparation – complétion) de l’hippocampe (Leal & Yassa, 2018).	25
.....	
Figure 14 : Séparation de pattern dans le DG (Lee & Jung, 2017).	26
.....	
Figure 15 : Représentation schématique de l’activation des sous-régions hippocampiques en fonctions de l’interférence entre l’input/output (Leal & Yassa, 2018).	27
.....	
Figure 16 : Organisation fonctionnelle du système LTM (H. Eichenbaum & al., 2007).	33
.....	
Figure 17 : Représentation du modèle intégratif et des régions qui le composent (Bastin & al., 2019).	39
.....	
Figure 18 : Illustration du modèle de la mémoire spatiale (Navigational Model) de Bird & Burgess (2008).	46
.....	

Glossaire

alErC = Cortex entorhinal latéral

antThal = Noyaux thalamiques antérieurs

aTC = Cortex temporal antérieur

CA1 = Corne d'Ammon numéro 1

CA2 = Corne d'Ammon numéro 2

CA3 = Corne d'Ammon numéro 3

CA4 = Corne d'Ammon numéro 4

CB = Théorie du binding contextuel

CS = Théorie de la consolidation des systèmes

DG = Gyrus denté

EC = Cortex entorhinal

ERP = Potentiel évoqué ou « event related potential » en anglais.

FA = Fausses alarmes

IRMf = Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LEC = Cortex entorhinal latéral

LTM = Lobe temporal médian

LTP = Potentialisation à long terme

MA = Maladie d'Alzheimer

MB = Corps mamillaires

MCI = Patient souffrant de déficit cognitif léger

MCT = Mémoire à court terme

MLT = Mémoire à long terme

ME = Mémoire épisodique

MEC = Cortex entorhinal médian

MT = Mémoire de travail

OPC = Cortex occipital

OTC = Cortex occipito-temporal

PhC = Cortex parahippocampique

PrC = Cortex périrhinal

pmERC = Cortex entorhinal postéromédian

RsC = Cortex rétrosplénial

SUB = Subiculum

T5 = Cinquième circonvolution temporale

vPCC = Cortex cingulaire ventral postérieur

Tableau des définitions la mémoire

Mémoire à long terme	Système de stockage à capacité indéfinie, théoriquement illimitée, et dans lequel l'information est détenue de façon durable.
Mémoire à court terme	Système de stockage des informations à capacité limitée, de durée brève (quelques secondes) et dont la détérioration du contenu est rapide.
Mémoire de travail	Évolution de la notion de mémoire à court terme, la mémoire de travail a pour fonction le stockage temporaire à capacité limitée et la manipulation d'informations.
Mémoire déclarative / explicite	Mémoire explicite à long terme, concernant le stockage et la récupération des données qu'un individu peut faire émerger consciemment puis exprimer par le langage.
Mémoire non déclarative / implicite	Mémoire implicite à long terme, qui contrairement à la mémoire explicite, ne requiert aucune pensée consciente. Difficile à verbaliser, elle s'intègre sans efforts dans nos actions.
Mémoire épisodique	Mémoire à long terme déclarative spécialisée dans les expériences personnellement vécues (« épisodes ») et localisées dans le temps et l'espace.
Mémoire sémantique	Mémoire à long terme déclarative spécialisée dans la connaissance du monde (mots, concepts, faits...) indépendante du contexte spatio-temporel d'acquisition.
Mémoire procédurale	Mémoire à long terme conservant les savoir-faire et habiletés motrices, difficilement verbalisables, non accessibles à la conscience, difficilement modifiables et dont l'acquisition est progressive.
Mémoire spatiale	Mémoire des informations spatiales aussi bien égocentrées (relatives à la position du sujet lui-même) qu'allocentrées (position d'un objet relativement à un autre objet ou emplacement).
Mémoire verbale	Mémoire, à court ou à long terme, d'un matériel verbal. Le terme peut aussi être utilisé quand des informations non verbales (visuelles, auditives, tactiles...) sont recodées en mémoire sous forme verbale.

Mémoire associative	Mémoire définie comme la capacité d'apprendre et de se rappeler des relations entre les éléments non liés.
---------------------	--

Tableau 1 (l'ensemble des définitions du tableau sont issus du site internet Loterre : <https://www.loterre.fr/>).

Introduction

Au cours de ces dernières années, l'intérêt du monde scientifique s'est vu très attaché à la compréhension du fonctionnement de l'hippocampe dans la cognition, cependant c'est une thématique qui nécessite davantage d'investigation.

L'hippocampe a traditionnellement été considéré comme un substitut du traitement mnémorique (Milner, 1971) et de la cognition spatiale (O'Keefe & Nadel, 1978). Premièrement, tout au long de notre vie, nous vivons un nombre incalculable d'événements que nous serons amenés à stocker et à récupérer en mémoire épisodique (ex : souvenir de son mariage) et en mémoire sémantique (ex : savoir en quelle année l'homme est allé sur la lune). La connaissance des mécanismes impliqués dans ces processus d'encodage et de récupération est essentielle pour comprendre comment l'esprit humain évolue en fonction des informations qu'il enregistre et perçoit (Yonelinas & al., 2019). Deuxièmement, l'hippocampe code une grande variété d'informations sur le contexte temporel et situationnel, et il crée une organisation systématique des informations sur les objets en relation avec le contexte spatiotemporel dans lequel ils ont été rencontrés (Eichenbaum & Cohen, 2014).

Cependant, certaines recherches récentes pensent que ses contributions dépassent ces deux domaines (Aly & Yonelinas, 2012; Ito & Lee, 2016; Yonelinas, 2013). Nous allons dans ce travail de fin d'étude tenter de combler le fossé entre les théories par l'investigation de l'évolution de ces processus au sein du vieillissement cognitif sain. Le vieillissement cognitif étant une absoluité de la vie face à laquelle nous devons tous faire face un jour, avec ses avantages et inconvénients. Parmi ceux-ci, le déclin des fonctions liées à l'hippocampe est un sujet pertinent qui pose questions. Il s'agira donc d'obtenir davantage de visibilité sur les recherches et résultats antérieures par l'intermédiaire d'une revue de question.

1 Vue générale

Où se situe l'hippocampe et à quoi ressemble-t-il ? Quelle est la composition de cette structure corticale et quels types de connexions forme-t-elle ? L'hippocampe fonctionne-t-il comme une structure unitaire ou les différentes sous-régions remplissent-elles des fonctions différentes ? Y a-t-il un processus commun à toutes ces fonctions ? Subissent-elles un déclin avec l'avancée de l'âge ? En outre, celui-ci est-il unitaire ou distinct entre ces différentes fonctions ? Pour répondre à ces questions, nous allons passer en revue les fonctions attribuées à l'hippocampe, pour ensuite étudier leur évolution au cours du vieillissement.

2 Hippocampe

L'hippocampe correspond à une aire cérébrale. Il joue un rôle important dans la consolidation des informations passant de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme, ainsi que dans la mémoire spatiale qui permet la navigation. Il s'agit d'une région primordiale pour le bon fonctionnement de la cognition humaine, mais aussi pour celle d'autres vertébrés. La disposition neuronale et les ramifications au sein de l'hippocampe sont d'ailleurs très similaires chez tous les mammifères (Andersen & al., 2006).



Figure 1 : Comparaisons de la région hippocampique humaine avec la forme d'un hippocampe marin (Laszlo Seress, 1980)

3 Anatomie, structure et organisation

L'élégante architecture neuronale de l'hippocampe et ses principales connexions sont des caractéristiques séduisantes pour les neuroscientifiques depuis des décennies. Du point de vue anatomique, l'hippocampe est un composant de ce que les chercheurs appellent la « formation hippocampique » (définie ci-dessous) (Amaral & Lavenex, 2007). Cette région se situe de manière bilatérale au niveau du lobe temporal, au-dessous de la cinquième circonvolution temporale (T5), juste sous la partie antérieure du corps calleux qui relie les deux hémisphères. La région a globalement la forme d'un tube courbé, souvent comparé à un hippocampe marin, à un verre de soie, une corne de bélier ou encore à une banane (Figure 2). Elle peut être distinguée comme une zone de tissu de matière grise, où le cortex se replie en une seule couche très dense de neurones pyramidaux qui s'enroulent sur eux-mêmes et forme un U. Une des parties extrêmes de la courbe s'enfonce dans le creux du gyrus denté qui a lui-même une forme courbée, semblable à un V (Wright & Wright, 2017).

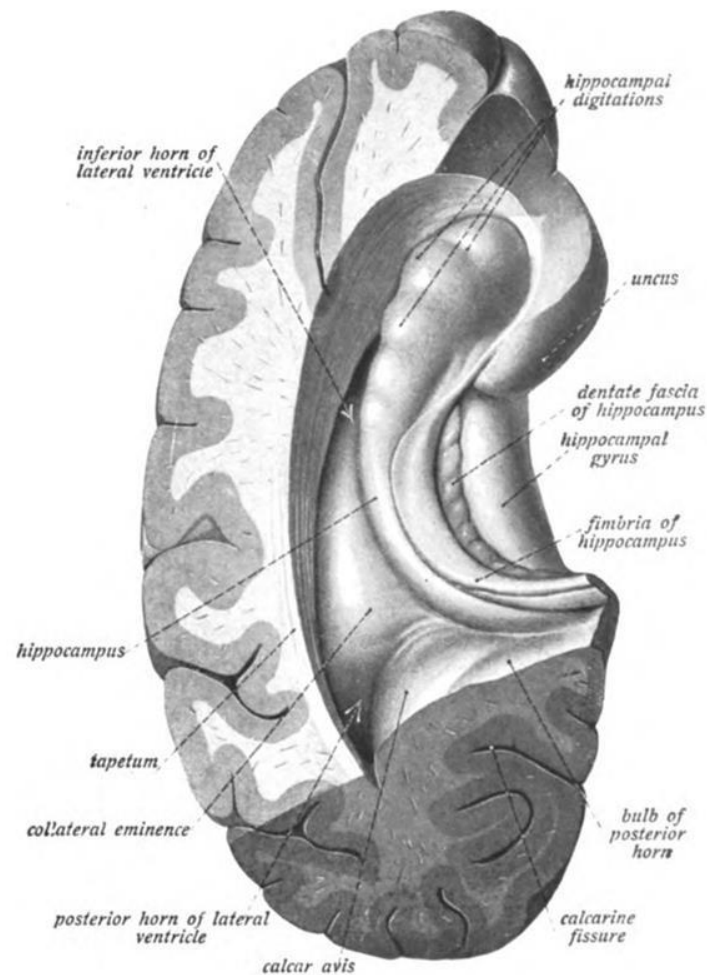


Figure 2 : Coupe transversale de l'hémisphère cérébral montrant la structure et l'emplacement de l'hippocampe (Wright & Wright, 2017)

Le terme « hippocampe » comprend les cornes d'Ammon CA1, CA2, CA3 et éventuellement CA4 selon les auteurs (Amaral, 1978 ; Blackstad, 1956). Certains auteurs comme Rafael Lorente de Nó (Swanson, 1993) incluent le gyrus denté (DG) dans l'hippocampe. Alors que d'autres ne considèrent pas le DG comme une région intégrante de l'hippocampe (Amaral & Lavenex, 2007). Cette différence peut sembler étrange, elle résulte du fait que la subdivision de la région hippocampique ne soit pas très claire. En effet, les frontières du DG et de l'hippocampe varient selon les auteurs. La controverse réside principalement dans l'état de la couche CA4, qui est parfois située dans l'hippocampe et parfois dans le gyrus denté selon les chercheurs (Amaral, 1978).

Hippocampe = CA1-CA2-CA3 (CA4 ?) + DG (?)

Le terme « région hippocampique » comprend différentes grandes structures aux frontières assez floues : l'hippocampe et ses régions intégrantes tels qu'on vient de les définir, et le subiculum (SUB). Il s'agit d'un allocortex, c'est-à-dire une des parties les plus anciennes du cerveau, constitué entre 3 et 5 couches de neurones. La région hippocampique est également souvent divisée en hippocampe ventral et hippocampe dorsal en recherche animal, ou en partie antérieure et postérieure chez l'homme, leur organisation est similaire, mais fait partie de circuits neuronaux différents.

Région hippocampique = Hippocampe + SUB

Le terme « formation hippocampique » engloberait davantage de régions adjacentes cytoarchitectoniquement distinctes. Cependant, l'utilisation de ce terme est largement, mais pas universellement, acceptée. De plus, il n'existe pas de consensus sur les parties incluses. En effet, certaines références incluent le gyrus denté et le subiculum dans la formation hippocampique (Martin, 2003) et d'autres incluent également le cortex entorhinal, généralement regroupés sur base de leur structure multicouche sous le terme de cortex rétro hippocampique (rétro = derrière) ou parahippocampique (para = à côté ou près) (Amaral & Lavenex, 2007).

En résumé, on peut présenter la formation hippocampique comme un circuit (développé ci-dessous) en trois parties : (1) les structures parahippocampiques d'entrée comprenant : le subiculum (SUB) et le cortex entorhinal (EC), (2) l'hippocampe à proprement parler qui est formé de la corne d'Ammon (composée des aires CA1, CA2 et CA3, et éventuellement CA4) et éventuellement du gyrus denté (DG) selon les auteurs (Amaral & Lavenex, 2007), (3) et la

fimbria qui est une fibre de sortie des axones reliant les deux hippocampes et les autres structures entre-elles (Figure 3).

Formation hippocampe = Hippocampe + SUB + DG + EC (?)

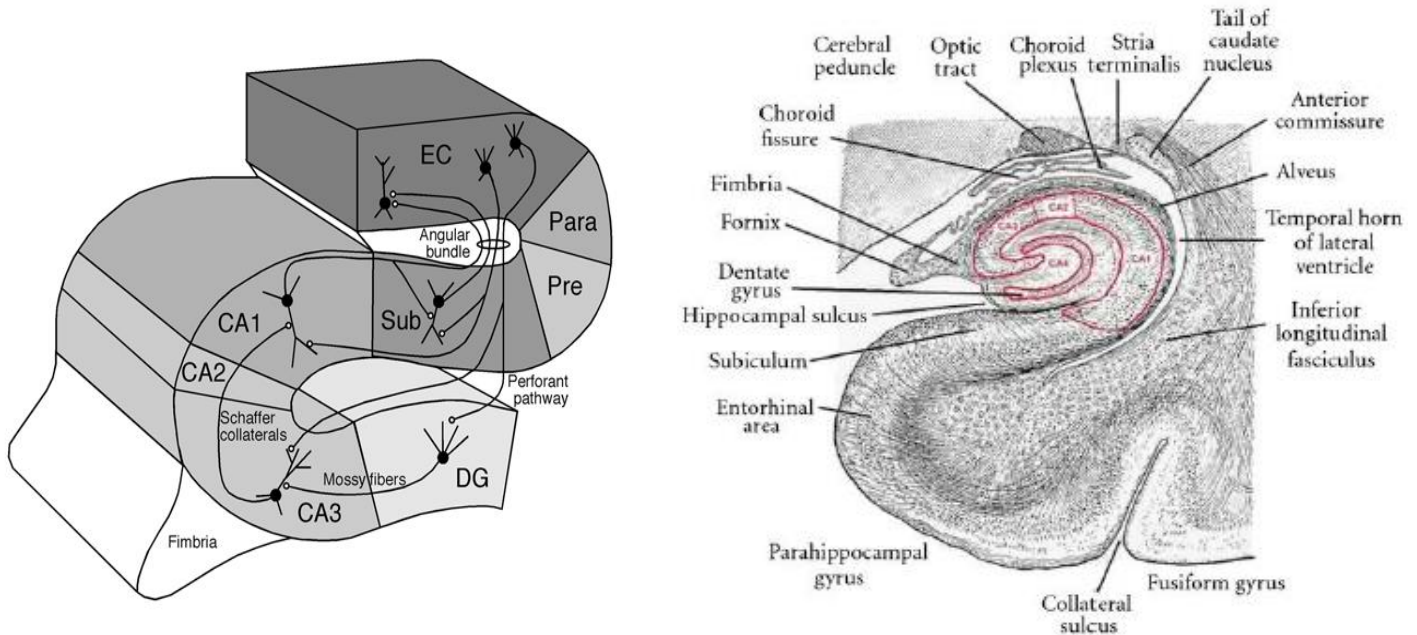


Figure 3 : Circuit de base de la formation hippocampique GAUCHE (Andersen & al., 2006) : Les neurones de la couche 2 du cortex entorhinal (EC) se projettent vers le gyrus denté (DG) et la corne d'Ammon CA3 de l'hippocampe par la voie perforante qui perforent le subiculum (Sub). Les neurones de la couche 3 du cortex entorhinal se projettent dans la corne d'Ammon CA1 de l'hippocampe et du subiculum via les voies perforantes et alvear. Les cellules granulaires du gyrus denté se projettent dans la corne d'Ammon CA3 de l'hippocampe via des projections de fibres de mossy. Les neurones pyramidaux CA3 de l'hippocampe projettent vers CA1 via les axones collatéraux de schaffer. Les cellules pyramidales de CA1 se projettent enfin dans le subiculum pour se diriger ensuite vers les couches profondes du cortex entorhinal. DROITE (Wright & Wright, 2017) localisation de l'hippocampe et régions composante (rouge) CA1-CA2-CA3-CA4 = Corne d'Ammon, Dentate gyrus = gyrus denté.

Le gyrus denté (DG) est une structure caractéristique en V ou en U prenant la forme d'une banane. Il s'agit du premier relais entre le cortex temporal médian et l'hippocampe. La partie de la couche de cellules granulaires du DG située entre le champ CA3 et le champ CA1 (séparée par la fissure hippocampique) est appelée la lame supra pyramidale, et la partie opposée à celle-ci est la lame infra pyramidale. La région reliant ces deux parties s'appelle la crête (au sommet du V ou du U). Contrairement aux autres régions composant la région hippocampique, le DG est constitué de cellules granulaires et non de cellules pyramidales. La distinction réside dans le fait que les cellules granulaires sont essentiellement réceptrices de l'information, tandis que les

cellules pyramidales sont davantage impliquées dans la fonction motrice. Ensuite, les projections de sortie du DG sont extrêmement précises, de sorte qu'une topographie précise existe dans les projections DG-CA3 le long de l'axe septal temporal. Cela lui permet d'exercer de fortes influences sur les cellules pyramidales CA3 réceptrices, comme développées à la fin de ce chapitre. Une autre caractéristique du gyrus denté est que sa neurogenèse se poursuit à l'âge adulte, ce qui distingue cette région de la plupart des autres régions du cerveau.

L'hippocampe peut facilement être divisé en deux régions principales : une région, qui est voisine au DG, appelée région inférieure, et une région composée de plus petites cellules qui découlent de la précédente, la région supérieure. Elles sont respectivement composées de la corne d'Ammon CA2 et CA3 (inférieure) et de CA1 (supérieure) selon la terminologie de Lorente de Nó et Ramon y Cajal. En plus de la plus grande taille des cellules pyramidales dans la partie inférieure, les entrées et sorties de ces zones sont également différentes, elles seront explicitées à la fin de ce chapitre. La corne d'Ammon CA2 a fait l'objet de controverses importantes. Comme définie par ces auteurs : il s'agit d'une zone étroite de cellules interposées entre CA3 et CA1, contenant des cellules similaires à celle de CA3, mais comme CA1, elle n'est pas innervée par des fibres de Mossy. D'autres auteurs (Amaral, 1978) ont également défini une corne d'Ammon CA4, correspondant à la couche profonde du gyrus denté, mais son consensus n'est pas universel et encore débattu (Amaral & Lavenex, 2007).

Le subiculum, le présubiculum et le parasubiculum sont parfois regroupés sous le terme de « complexe subiculaire ». Etant donné que chacune de ces régions a des caractéristiques neuroanatomiques distinctes, elles sont considérées de préférence, plus facilement comme des zones corticales indépendantes. La frontière entre CA1 et le subiculum se produit précisément au point où se termine la projection des axones collatérales de Schaffer de CA3 et CA1. Le présubiculum se trouve à côté du subiculum, cependant, la délimitation exacte de ses couches profondes et la différenciation entre les cellules appartenant au présubiculum et celles qui appartiennent aux couches profondes du cortex entorhinal n'ont jamais été clairement établies. La caractéristique la plus distinctive du présubiculum est la couche cellulaire externe, qui est peuplée de cellules pyramidales relativement petites et serrées. Le parasubiculum forme un « coin » à la formation hippocampique et est caractérisé par des cellules ressemblant à celle du présubiculum, mais sont un peu plus grandes et moins compactes.

Parmi les structures corticales adjacentes, la région parahippocampique a également été très étudiée. Il s'agit d'une structure du lobe temporal médian situé sur la face interne de l'hémisphère, en dessous de l'hippocampe. Cela rassemble trois régions du cerveau : le cortex périrhinal, le cortex postrhinal (également appelé cortex parahippocampique) et le cortex entorhinal. Ces trois régions sont interconnectées, le cortex périrhinal et parahippocampique sont connectés avec les autres aires corticales, alors que le cortex entorhinal fait l'interface entre les deux autres cortex parahippocampiques et l'hippocampe.

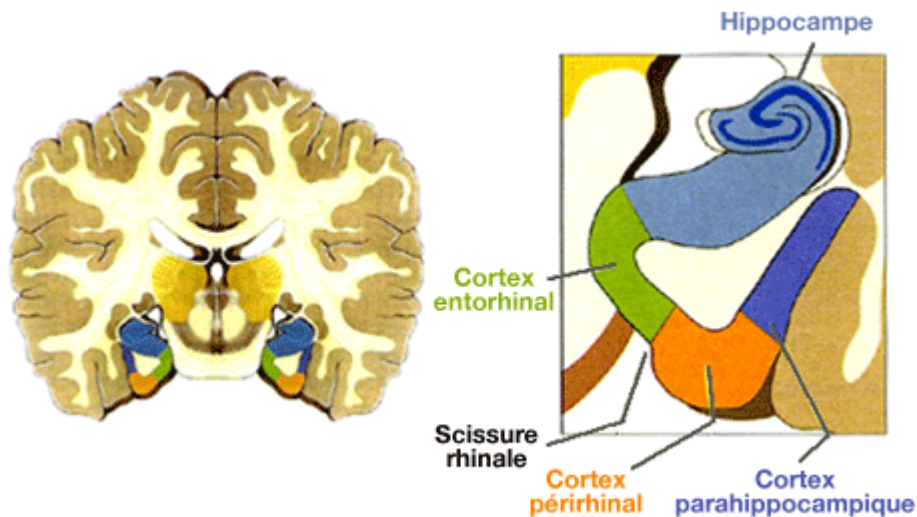


Figure 4 : Image (sans auteur ni date) tiré de vetopsy.fr - Représentation anatomique de la région parahippocampique et ses sous-régions.

Le cortex entorhinal (EC) est la seule région sous-hippocampique qui démontre sans ambiguïté une apparence multicouche (6 couches). Sur base des différences dans l'organisation de ses couches, le cortex entorhinal a été divisé en deux ou plusieurs sous-régions selon les espèces (Witter & al., 2017). À l'heure actuelle, les scientifiques tendent à diviser l'EC humain en deux parties avec une partie médiane et une autre latérale. La majeure partie de l'apport néocortical au cortex périrhinal provient de zones associatives qui traitent les informations sensorielles unimodales sur les caractéristiques des objets (c'est-à-dire des informations faisant référence au « quoi »), tandis que la majeure partie de l'apport néocortical au cortex parahippocampique (appelé cortex postrhinal chez les rongeurs) provient de zones qui traitent des informations spatiales polymodales (en d'autres mots, les informations par rapport au « où »). Par la suite, les flux de traitement « quoi » et « où » restent largement séparés, car ils projettent vers des régions distinctes du cortex entorhinal. Le cortex périrhinal

se projette principalement dans la zone entorhinale latérale, alors que le cortex parahippocampique se projette principalement dans la zone entorhinale médiale.

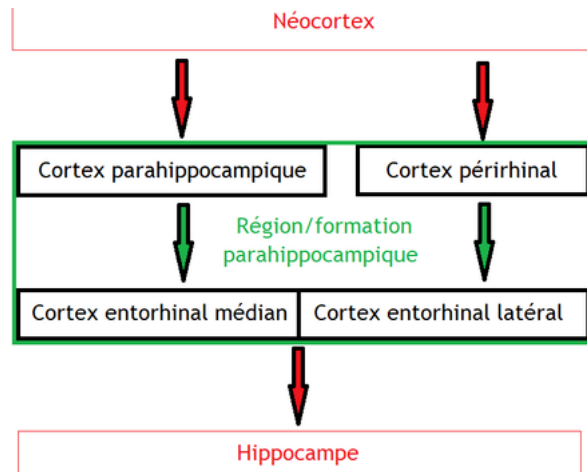


Figure 5 : Image (sans auteur ni date) tiré de wikibooks – *L'anatomie de la région parahippocampique*.

Les différences globales de connectivité corticale entre le cortex entorhinal latéral et le cortex entorhinal médian se reflètent dans les récentes découvertes selon lesquelles le cortex entorhinal médian, mais pas le latéral, serait un point central majeur dans les circuits du cerveau pour la navigation spatiale. Un élément clé de ce réseau de navigation concerne les cellules « grid cell » (Hafting & al., 2005). Dans le cortex entorhinal latéral, les neurones présentent une faible modulation spatiale, mais beaucoup répondent à des stimuli olfactifs, visuels ou tactiles avec un degré élevé de sélectivité (Eichenbaum & al., 2007). Cependant, il faut tempérer cette distinction latéro-médiale compte tenu la forte connectivité entre les deux parties du cortex entorhinal. Il est d'ailleurs probable que des relations se produisent déjà entre les deux ensembles au niveau des inputs. Ceci est conforme aux conclusions selon lesquelles les cellules du cortex entorhinal répondent à la fois aux stimuli d'objets et de lieux et que les lésions du cortex entorhinal n'entraînent pas de déficiences dans la reconnaissance d'objets par exemple, mais altèrent l'organisation relationnelle de la mémoire de ces objets (Eichenbaum & al., 2007).

Le cortex entorhinal reçoit également quelques axones du subiculum et de la couche CA1 de l'hippocampe, qui sont connectés aux couches 4 et 5. En sortie, le cortex entorhinal envoie de nombreux axones vers l'hippocampe, le gyrus denté et les couches

CA3 et CA1. Les axones émis par le cortex entorhinal vers l'hippocampe forment la voie perforante (développé ci-dessous). Elle prend naissance dans les couches inférieures 2 et 3, pour se diviser ensuite en deux parties : une voie en direction du gyrus denté et une voie temporo-ammonique en direction des couches CA1 / CA3.

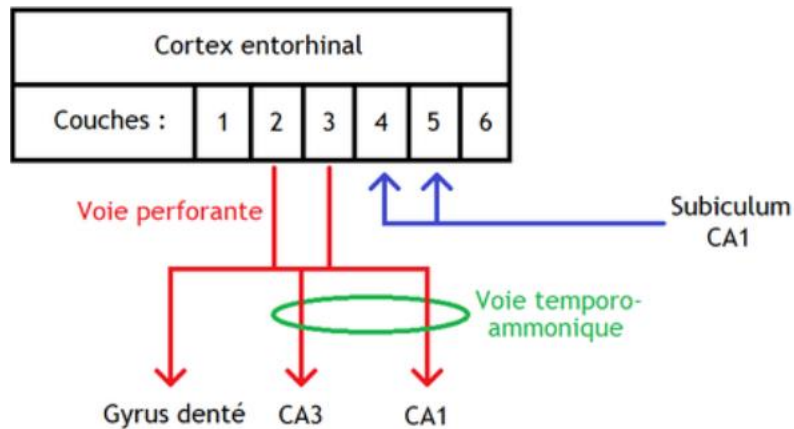


Figure 6 : Image (sans auteur ni date) tiré de wikibooks - *Afférences et efférences du cortex entorhinal avec l'hippocampe*. Les voies afférentes des couches 2 et 3 du cortex entorhinal (voies perforantes) projettent vers le gyrus denté, ensuite vers CA3 et CA1. Les voies efférentes du cortex entorhinal proviennent du subiculum et de la corne d'Ammon CA1.

Avant de passer à l'explication de la propagation de l'information au sein de la formation hippocampique, et plus précisément dans la région hippocampique. Il est important de souligner que compte tenu de la forme complexe de la formation hippocampique, aucun système de référence n'est tout à fait adéquat. La plupart des papiers s'accordent selon le système suivant (Figure 6) :

La voie d'accès principale à l'hippocampe (provenant de différentes structures et sous-structures corticales) provient du cortex entorhinal via la voie perforante. L'EC est fortement et réciproquement connecté à de nombreuses structures corticales et sous-corticales ainsi qu'au tronc cérébral, de sorte qu'il sert d'interface de communication entre le néocortex et l'hippocampe. Il est localisé dans le gyrus parahippocampique, adjacent à l'hippocampe, qui comprend également le périrhinal qui joue un rôle important dans la reconnaissance visuelle des objets complexes, mais apporte également une contribution à l'hippocampe dans les processus de mémorisation. Les informations en provenance des axones du cortex entorhinal sont en partie unidirectionnelles, elles perforent le subiculum via la voie perforante pour projeter majoritairement sur le gyrus denté. De même, les cellules principales du gyrus denté, les cellules granulaires, donnent naissance à des axones appelés fibres de mossy, qui

projetent à leurs tours sur les cornes d'Ammon CA3. Les cornes d'Ammon CA3 projettent, par les axones collatérales de schaffer, sur la corne d'Ammon CA1. Les axones de CA1 projettent finalement vers le subiculum et l'EC pour compléter cette boucle. Collectivement, les régions du DG, CA1 et CA3 de l'hippocampe forment un circuit appelé le « circuit trisynaptique » (Gerhard, 2013, cités dans, Wright, 2017) (Figure 7).

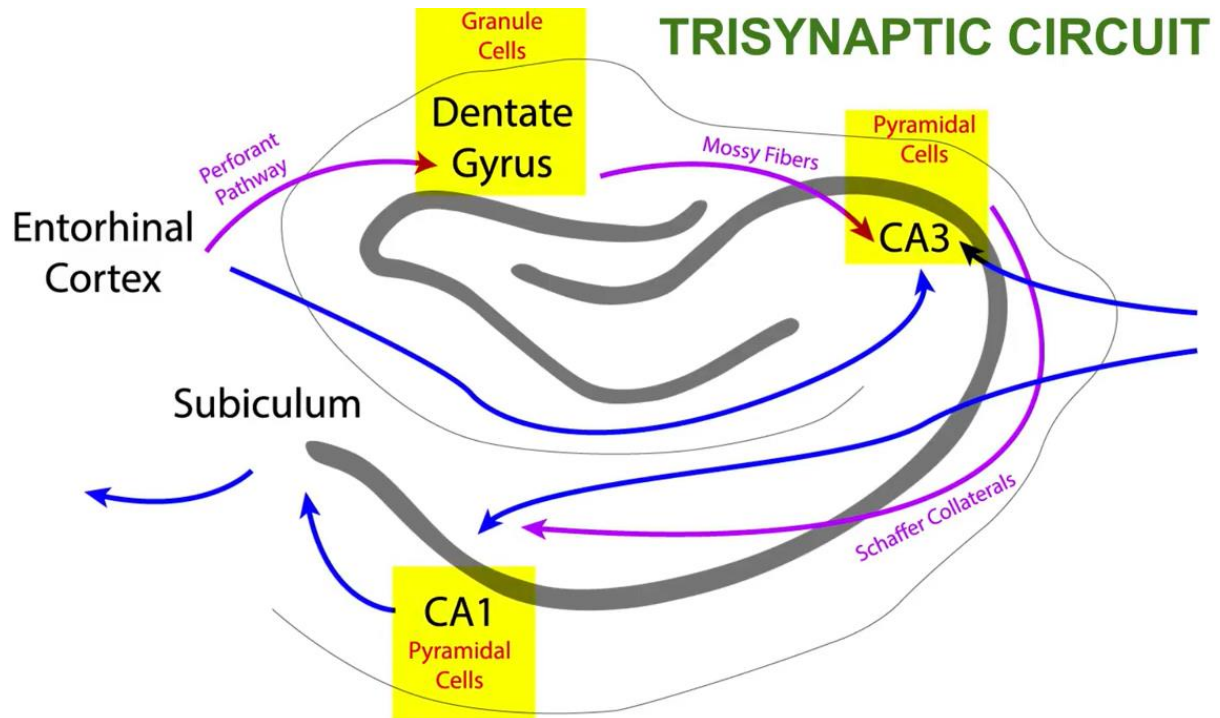


Figure 7 : Le circuit trisynaptique (Duvernoy & al., 2013), ou boucle trisynaptique est un circuit neuronal dans l'hippocampe qui se compose de trois groupes cellulaires principaux : les cellules granulaires du gyrus denté, les neurones pyramidaux de CA3 et les neurones pyramidaux de CA1. La première projection de l'hippocampe se produit entre l'EC et le DG. L'EC transmet ses signaux du gyrus parahippocampique au DG via des fibres cellulaires granulaires appelées « perforant pathway » (la voie perforante en français). Le DG se synchronise ensuite sur les cellules pyramidaux de CA3 via des fibres cellulaires de mossy. CA3 projette ensuite vers CA1 via des fibres cellulaires appelées « schaffer collaterals » (les collatérales de schaffer) qui projette dans le subiculum et sont distribués à travers le fornix. En résumé : EC → DG via la voie perforante (synapse 1), DG → CA3 via les fibres de mossy (synapse 2), CA3 → CA1 via les collatérales de schaffer (synapse 3). Neural Academy. (2018, 10 juillet). *TRISYNAPTIC CIRCUIT OF THE HIPPOCAMPUS* [Vidéo]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=AExhzgweOg>

Alors que le subiculum transmet vers le présubiculum et le parasubiculum, sa projection corticale la plus importante est dirigée vers le cortex entorhinal. Par ces connexions, CA1 et le subiculum ferment la boucle de traitement hippocampique qui commence dans les couches superficielles du cortex entorhinal et se termine dans ses couches profondes (Figure 8 et 9). Bien que ce survol rapide des connexions intrinsèques de la formation hippocampique laisse

de côté de nombreux faits qui rendent le système un peu plus complexe, il sert à souligner l'organisation distincte de la formation hippocampique au niveau des autres zones corticales.

Dans le circuit trisynaptique décrit ci-dessus, il faut ajouter de nombreuses afférences et efférences qui entrent dans l'hippocampe et dans la région parahippocampique. Dans l'ensemble, l'hippocampe est principalement lié au cortex temporal et préfrontal. Il reçoit des axones de ces zones, tout comme il envoie des efférences à ces destinations. Il existe également de nombreuses connexions entre l'amygdale et l'hippocampe. Enfin, il est également possible de remarquer que l'hippocampe communique avec les corps mamillaires de l'hypothalamus par l'intermédiaire du fornix.

Une autre possibilité de description de la circuiterie hippocampique peut se faire sur base de l'évolution des fibres intrahippocampiques. Il est possible de diviser les circuits internes en deux voies : la voie polysynaptique, qui relie toutes les parties de l'hippocampe par une longue chaîne neuronale, et la voie directe, qui atteint directement les neurones de sortie de l'hippocampe. La voie polysynaptique est ainsi composée des éléments suivants : le cortex entorhinal, le gyrus denté, les cornes d'Ammon et le subiculum. Pour cette raison, ces structures, avec leurs anatomies disparates, sont parfois regroupées sous le nom de « formation hippocampique » afin de représenter une seule unité fonctionnelle.

Au-delà de la région hippocampique, les fibres en provenance des zones corticales (Figure 8 et 9) comprennent de nombreux sites où convergent les informations sensorielles, comme le cortex associatif pariétal postérieur (zone 7) et les cortex temporaux et occipitaux voisins (Nieuwenhuys & al., 2008). Le cortex pariétal postérieur (8) envoie des fibres dans la zone entorhinale à travers le gyrus parahippocampique. La fonction principale attribuée au cortex pariétal postérieur, liée au système visuel, est la perception de la position d'un objet dans l'espace (Andersen & al., 1990). Cette perception spatiale serait ensuite mémorisée par la voie polysynaptique. Il semblerait que la mémoire épisodique et la mémoire associatives dépendent apparemment aussi de ce système. La voie polysynaptique et ses projections corticales sont souvent appelées le circuit de Papez (Papez 1937) ou le système Delay et Brion (Delay & Brion 1969).

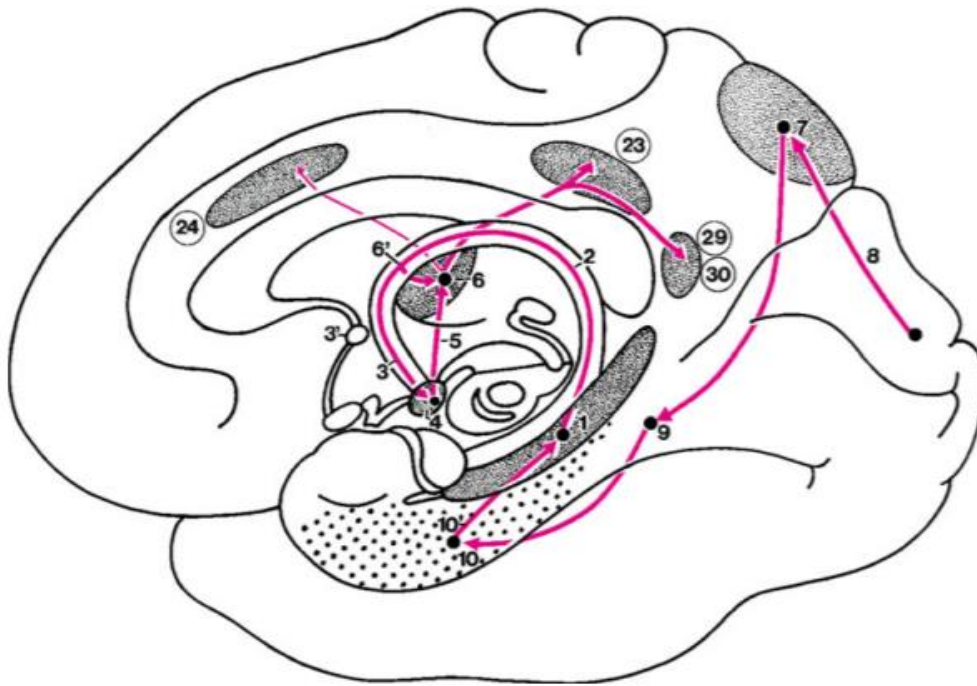


Figure 8 : principales fibres d'entrée du cortex à l'hippocampe : le cortex associatif pariétale postérieure (7) en relation avec le système visuel supérieur (8) se projette via le gyrus parahippocampique (9) vers la zone entorhinale (10) où se trouve les fibres perforantes (10'). Principales fibres de sorties de la voie polysynaptique vers le cortex : provenant de l'hippocampe (1), les fibres atteignent successivement le corps (2) et la colonne (3) du fornix (3') (= commissure antérieure), le corps mamillaire (4), le tractus mamillo-thalamique (5), le noyau thalamique antérieur (6) ; certaines fibres atteignent directement ce noyau (6'). À partir du noyau thalamique antérieur, les principales projections corticales sont le cortex cingulaire postérieur (zone 23) et rétrosplénial (zones 29, 30) ; certaines fibres peuvent se projeter vers le cortex cingulaire antérieur (zone 24). (Duvernoy & al., 2013).

Les principales sorties de la voie polysynaptique (Figure 9) vers le cortex suivent la fimbria et le fornix, également connu sous le nom de fornix post commissural (derrière la commissure antérieure). Les impulsions nerveuses atteignent alors le noyau thalamique antérieur, soit directement soit via les corps mamillaires, s'étendant dans le faisceau mamillo-thalamique (Devinsky & Luciano, 1993). D'autres noyaux thalamiques, tels que les noyaux intra laminaires et l'hypothalamus peuvent éventuellement être atteints. Du thalamus, les impulsions atteignent alors le cortex cingulaire postérieur et le cortex rétrosplénial. L'hippocampe dispose également d'autres connexions importantes avec des régions impliquées dans la cognition et dans le comportement émotionnel : le lobe temporal inférieur et le lobe préfrontal.

En ce qui concerne la propagation de l'information au sein de l'hippocampe même, la voie intrahippocampique est dite directe, car les fibres atteignent CA1 et les sorties hippocampiques directement sans suivre la chaîne polysynaptique.

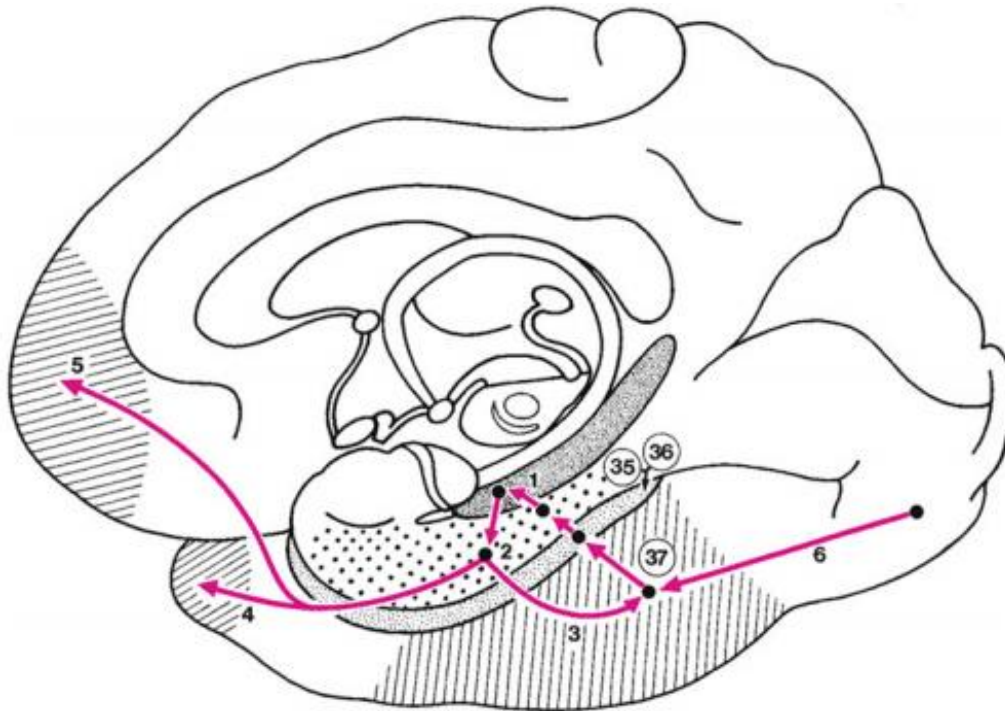


Figure 9 : Connexions corticales de la voie intra hippocampique (Duvernoy & al., 2013) : L'hippocampe (1) produit des fibres de sorties vers le cortex ; des couches profondes du cortex entorhinal (2), les fibres atteignent le cortex associatif temporel inférieur (3), le pôle temporal (4) et le cortex préfrontal (5). Entrées des fibres du cortex vers l'hippocampe : l'origine principale de ces fibres est le cortex temporal inférieur (zone 37) par rapport au système visuel inférieur (6), atteignant le cortex entorhinal par le cortex périrhinal (zones 35, 36).

4 Hippocampe et recherches animales

Une fois que l'on s'est intéressé à l'aspect neuroanatomique de la formation hippocampique chez l'homme, il est important de se familiariser avec celui des animaux pour pouvoir établir des liens entre le monde de la recherche cognitive humaine et celui utilisant des modèles animaux. Chez le rat, qui a été l'animal expérimental le plus couramment utilisé pour les études neurocomportementales, il est clair que l'hippocampe à proprement dit est important pour certaines fonctions. Les études ont notamment révélé que les lésions au niveau de l'hippocampe perturbent le comportement de manière sélective (Ito & Lee, 2016). Il n'est d'ailleurs pas difficile d'identifier chacune des subdivisions de la formation hippocampique du rat (Figure 10).

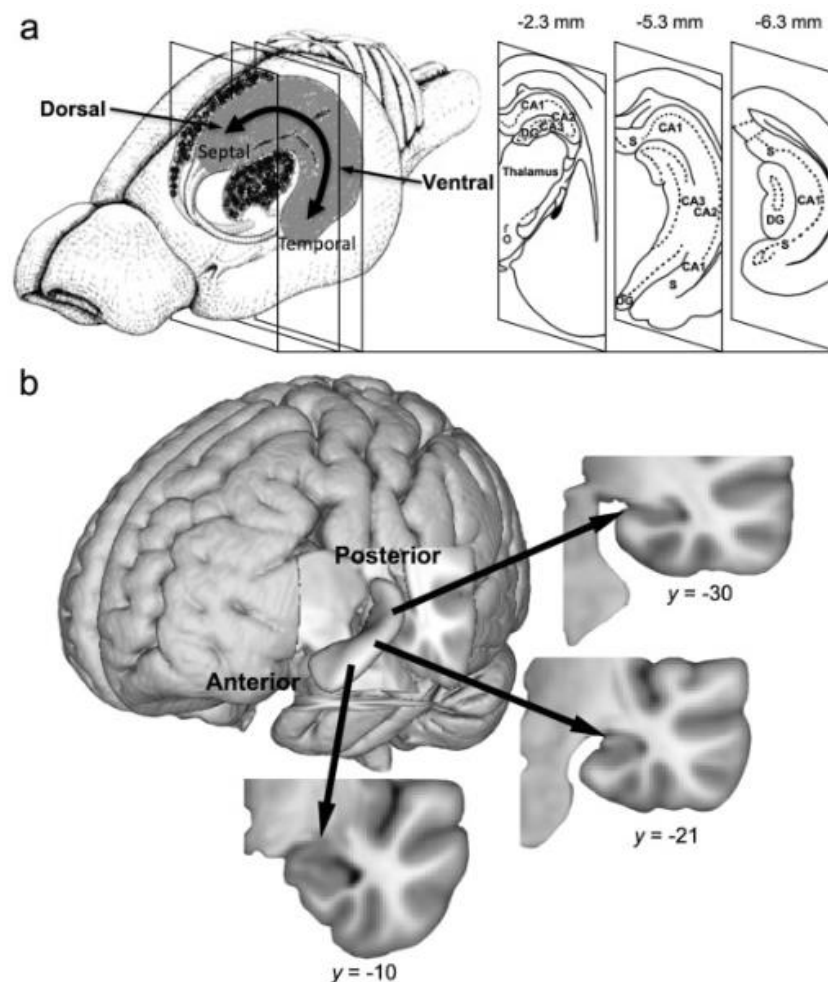


Figure 10 : Anatomie de l'hippocampe chez les rongeurs et les humains (Ito & Lee, 2016). (a) Illustration schématique de l'hippocampe chez le rat avec grossissement des sous-régions de l'hémisphère gauche en trois tranches coronales différentes (S = subiculum ; DG = gyrus denté ; CA = corne d'Ammon). (b) Rendu tridimensionnel du cerveau humain avec une découpe dans l'hémisphère gauche pour révéler l'hippocampe gauche. Les trois tranches coronales sont tirées des régions antérieure ($y = -10$), postérieure ($y = -30$), et intermédiaire entre ces deux dernières ($y = -21$).

Des travaux considérables se sont intéressés à l'hétérogénéité et aux similitudes de cette région cérébrale entre les espèces. Le long de l'axe hippocampique, on a une délimitation des régions dorsale (septal) et ventral (temporale) chez les rongeurs, et une délimitation correspondante chez l'homme aux régions hippocampiques postérieure et antérieure. Cependant, il faut faire preuve de prudence en supposant l'existence d'une homologie fonctionnelle entre les régions de l'hippocampe des rongeurs et des humains. Par exemple, les travaux sur les rongeurs ont permis d'identifier une section intermédiaire de l'hippocampe qui sépare les régions ventral et dorsale, une division qui n'a pas été réalisée chez l'homme (Ito & Lee, 2016). Malgré cela, il existe des preuves anatomiques convaincantes indiquant que le schéma topographique de connectivité entre les hippocampes et les structures sous-corticales/corticales est étonnamment similaire entre le cerveau des rongeurs et des primates.

Globalement (Figure 11), l'hippocampe des singes est environ 10 fois plus grand que celui des rats, et celui des humains est 10 fois plus grand que celui des primates, soit 100 fois plus grand que celui des rats. La structure hippocampique de base est commune aux trois espèces. Cependant, bien que les modèles de connectivité semblent généralement similaires dans le cerveau des rongeurs et des primates, il existe encore des différences surprenantes entre les espèces. La formation hippocampique est positionnée très différemment dans le cerveau des rongeurs et des primates. Cela est dû en partie au cortex cérébral plus développé chez les primates, qui tend à « forcer » le gyrus denté et l'hippocampe dans le lobe temporal et à l'orienter de manière horizontale et plus linéaire, alors que la formation hippocampique des rongeurs est en forme de C et orientée verticalement. Chez le rat, il existe un système commissural massif fournissant près d'un sixième de l'apport excitateur au DG, alors qu'elle est presque complètement absente chez l'homme et les primates (Amaral & al., 1984, cité dans Andersen & al., 2006). Un autre exemple est l'organisation plus complexe du cortex entorhinal chez les primates, qui semble être associée à une interconnexion plus forte avec les zones associatives du néocortex. Certaines différences neuroanatomiques ont même été décrites entre différentes souches de souris qui semblent trop subtiles pour être dignes de mention, mais qui pourraient être d'une importance pratique énorme étant donné l'intérêt actuel pour l'utilisation de techniques transgéniques. En raison de ces différences notées dans la littérature, il faut être prudent dans l'investigation basée sur des modèles animaux.

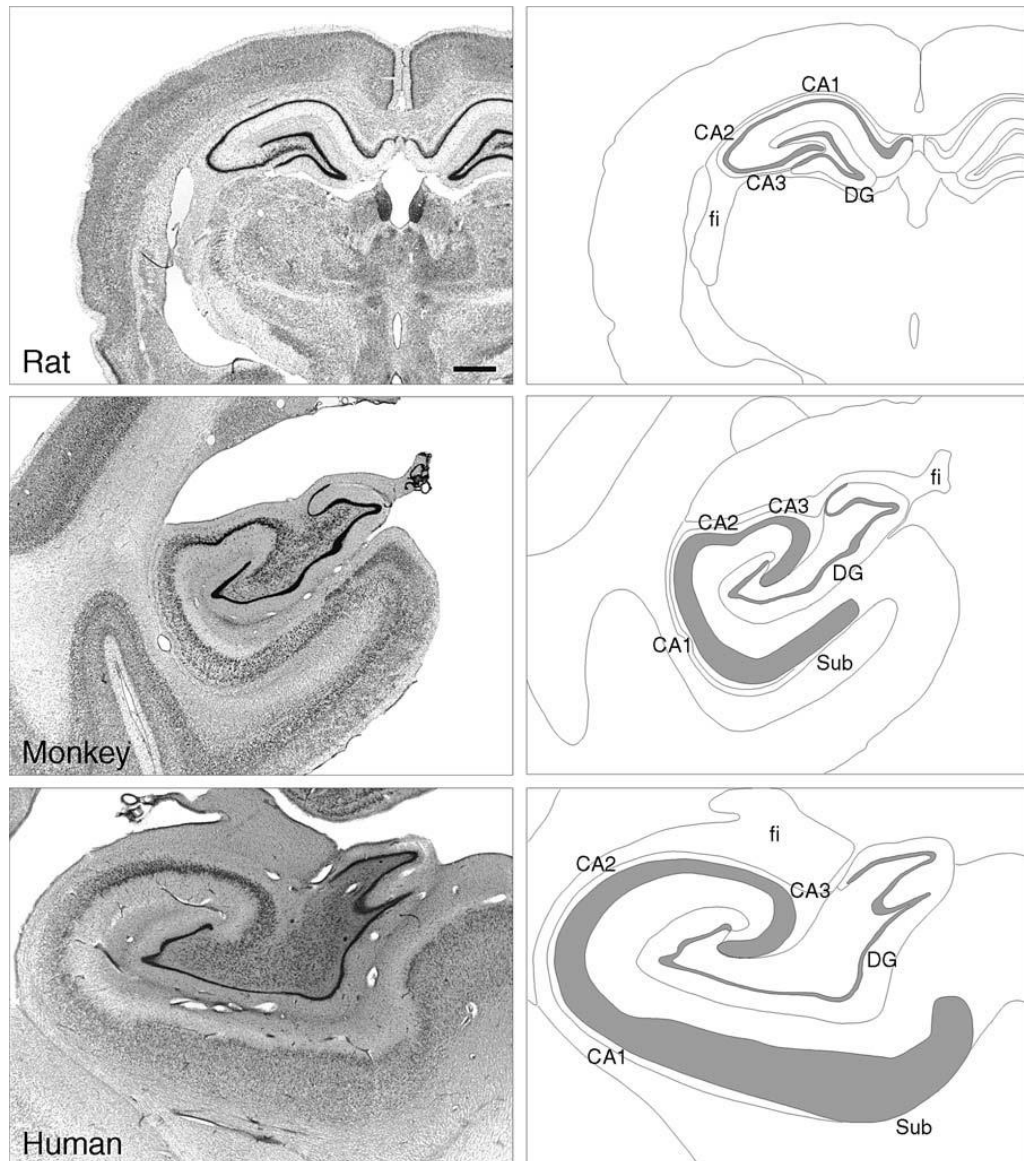


Figure 11 : Organisation générale et similitudes des subdivisions de la formation hippocampique chez le rat, le singe et l'homme (Andersen & al., 2006). Notez les différences dans la position relative des fimbria chez le rat (situé latérocentralement) et chez le singe et l'humain (situé médio-dorsalement).

5 Fonctions

L'hippocampe diffère anatomiquement selon ses sous-régions, mais également dans sa fonction. L'hippocampe ventral (VH), dorsal (DH) et intermédiaire remplissent des fonctions différentes, se projettent de différentes manières et sont composés de cellules jouant des rôles différents. Comparé à l'hippocampe ventral et intermédiaire, l'hippocampe dorsal est composé de davantage de cellules et est utilisé pour l'apprentissage de la mémoire spatiale, de la mémoire verbale et des informations conceptuelles concernant la mémoire sémantique. Alors que l'hippocampe ventral semble être impliqué dans le conditionnement de la peur et dans le traitement des processus affectifs (en lien avec l'amygdale) (Anagnostaras & al., 2002). Tandis que la région intermédiaire aurait des caractéristiques qui se chevauchent avec l'hippocampe ventral et dorsal.

Historiquement, les premières hypothèses répandues dans la littérature scientifique mettaient en évidence que l'hippocampe était impliqué dans l'olfaction (Finger, 2001, cités dans, Wright & al, 2017). Cette idée a été remise en question lorsque Alf Brodal (1947) a conclu que l'hippocampe ne pouvait pas fonctionner uniquement comme une structure olfactive car les mammifères anosmiques tels que les dauphins avaient une formation hippocampique substantielle (Compston, 2010). Il semblait déraisonnable à Brodal que l'hippocampe soit si robuste chez une créature non odorante s'il fonctionnait uniquement en tant que composant du système olfactif. Bien qu'il y ait toujours un certain intérêt pour le rôle de l'hippocampe dans la mémorisation des odeurs, peu de spécialistes croient aujourd'hui que l'olfaction est sa fonction principale.

James Papez considérait l'hippocampe comme un élément central d'un système d'expression émotionnelle et, dans de nombreux manuels, l'hippocampe est toujours prétendument l'élément central du circuit défini par Papez. Selon Papez, l'hippocampe était un conduit par lequel les perceptions des situations émotionnellement saillantes pouvaient être collectées et canalisées vers l'hypothalamus dans lequel elles pouvaient recruter ou effectuer des réponses émotionnelles appropriées (Papez, 1937). Malgré le travail admirable accompli par Papez pour rassembler des preuves largement circonstancielles à l'appui de son point de vue, il n'y a guère eu de justification moderne de cette théorie. Le rôle d'orchestrateur de l'expression émotionnelle est désormais plus étroitement lié à une autre structure proéminente du lobe temporal médian, le complexe amygdaloïde.

Les théories de l'inhibition comportementale ont également été très populaires au milieu du siècle dernier. L'inhibition est définie comme la capacité à éviter des réponses automatiques et à faire abstraction des informations non pertinentes nuisant à la réalisation d'une tâche (Garavan et al., 2003). Certains auteurs ont établi des modèles dans lesquels ils démontraient que les animaux présentant des dommages hippocampiques avaient tendance à être hyperactifs et étaient incapables d'apprendre à inhiber des réponses précédemment enseignées (Nadel & al., 1975).

À l'heure actuelle, les recherches tentent de combler le fossé entre deux autres théories, partagées entre la mémoire (Milner, 1971) et la cognition spatiale (O'Keefe & Nadel, 1978). Pour tenter de concilier les divers points de vue, il est suggéré qu'une vision plus large de la fonction hippocampique soit prise et considérée comme ayant un rôle qui englobe à la fois l'organisation de l'expérience et le comportement directionnel de l'être humain dans l'espace et son monde environnant. La fonction de l'hippocampe peut alors être considérée comme un système plus large qui intègre à la fois la mémoire et les représentations spatiales, ce qui implique l'utilisation d'un large éventail de cartes cognitives (Eichenbaum & Cohen, 2014).

5.1 Mémoire

Avant d'entamer ce chapitre il est nécessaire de se familiariser avec chacune des notions relatives aux différents types de mémoire qui seront abordés au cours de ce travail. Pour cela, une définition exhaustive de chacun de ces concepts a été référencé dans le tableau 1 ci-dessus (voir « tableau de la mémoire » avant l'introduction page 1). Une explication plus détaillée de ces différents types de mémoires sera donnée dans chacune des sous-parties ci-dessous, ainsi qu'un exemple illustratif afin d'assurer la bonne compréhension de ces notions.

La signification de l'hippocampe dans la mémoire est une théorie qui provient principalement de l'observation par Scoville et Milner sur le patient HM (Henry Gustav Molaison). Afin de réduire ses crises d'épilepsie, HM s'est vu retirer complètement l'hippocampe. Une des conséquences involontaires de cette opération a été une amnésie antérograde sévère et une amnésie rétrograde partielle. Il était incapable de former de nouveaux souvenirs et avait perdu la mémoire des événements précédant sa chirurgie bien qu'il puisse toujours se souvenir des événements plus anciens, comme ses souvenirs d'enfance. Des tests approfondis ont montré qu'un large éventail des fonctions mnésiques de H.M ont été altérées, y compris la reconnaissance des mots ou des figures présentés précédemment, le rappel libre des noms et la mémoire de la position des objets (Milner & al., 1971). Le cas était si intéressant que H.M. est devenu le patient le plus étudié de l'histoire médicale (Carey, 2008). Par la suite, plusieurs autres patients présentant le même type de lésions hippocampiques (causées par des accidents ou des maladies) et souffrant d'amnésie ont été signalés et étudiés. De nombreuses expériences ont également été menées pour étudier la physiologie des changements dépendants de l'activité dans les connexions synaptiques hippocampiques, ce qui suggère que l'hippocampe est responsable de bon nombre des opérations mnésiques du lobe temporal médian. Cependant, il existe encore de nombreux différends concernant le mécanisme exact du processus de mémoire.

Le cas HM et d'autres études en imagerie de cette région bilatérale ont permis de mettre en évidence que des fonctions de mémoires quasi normales pouvaient être conservées lorsque des dommages hippocampiques n'avaient lieu que dans un des deux hémisphères (Di Gennaro & al., 2006). Le fait que des dommages bilatéraux provoquent de sérieux déficits antérogrades et de légers déficits rétrogrades, alors que les souvenirs les plus anciens sont conservés, conduit à l'idée que la consolidation au fil du temps implique le transfert de souvenirs de l'hippocampe à d'autres parties du cerveau (Kryukov, 2008).

L'hippocampe est impliqué dans tous les aspects de la mémoire déclarative. Il s'agit d'un type de mémoire explicite, concernant le stockage et la récupération des données qu'un individu peut faire émerger consciemment puis exprimer par le langage. Il existe deux types de mémoire déclarative : la mémoire épisodique, qui permet un souvenir conscient des événements personnellement vécus, de leurs contextes et des relations qui les unissent (ex : se souvenir avoir regardé la coupe du monde des diables rouge en 2018 avec des amis sur la grand place) ; la mémoire sémantique, qui implique la mémoire des faits et des concepts théoriques (ex : savoir que le football est un sport) ; et la mémoire spatiale, qui implique la reconnaissance de la localisation spatiale (Kopelman, 1993 ; cités dans Duvernoy & al., 2013).

Ainsi, il convient de noter que le cortex hippocampique, composé de seulement trois couches, a des fonctions cognitives très élevées. De plus, les neurones hippocampiques ont une plasticité remarquable : les stimulations répétitives produisent une modification persistante de leur état physiologique menant à une potentialisation à long terme (Duvernoy & al., 2013). Les informations provenant des grandes zones isocorticales convergent vers la zone entorhinale (principale entrée de l'hippocampe) puis vers l'hippocampe. Ainsi, les informations nouvellement acquises traversent le filtre hippocampique avant d'être fixés dans le néocortex pour un maintien à long terme. Il est ainsi possible de distinguer la mémoire des éléments nouveaux ou récents, dont le stockage dépend de l'hippocampe (mémoire à court terme), de celle des anciens (mémoire à long terme), qui dépend du néocortex.

Les dommages à l'hippocampe n'affectent cependant pas certains types de mémoire, tels que la capacité d'apprendre de nouvelles compétences par la mémoire procédurale (comme jouer des instruments de musique ou résoudre certains types de problèmes). Ce fait suggère que ces capacités dépendent de différents types de mémoire et de différentes régions du cerveau. De plus, les patients amnésiques montrent souvent des souvenirs " implicites " de leurs expériences. Par exemple, les patients invités à choisir le visage auquel ils ont récemment été confronté parmi deux images peuvent donner la bonne réponse dans la plupart des cas, bien qu'ils affirment n'en avoir vu aucun des deux au préalable.

5.1.1 Mémoire épisodique

La mémoire épisodique reflète la capacité à se souvenir du contexte temporel et spatial des expériences passées. Cette mémoire dépend de l'hippocampe, mais il a été démontré que les informations étaient vouées à être oubliées si elles n'étaient pas consolidées dans les zones néocorticales. L'idée principale est que les nouveaux souvenirs seront rapidement oubliés à moins qu'ils ne soient soumis à un processus actif de consolidation post-encodage qui fixe ces souvenirs dans un stockage à long terme (Duvernoy & al., 2013).

Actuellement, il existe divers types de tâches pour évaluer la mémoire épisodique :

- **Tâches de rappel** (libre ou indicé) : les participants rencontrent plusieurs stimuli (visage, objet ou lieu) qui sont présentés dans un contexte expérimental. À un moment ultérieur, ils doivent récupérer les stimuli auxquels ils ont été confrontés dans ce contexte d'étude en tentant d'en rappeler un maximum (rappel libre). Les participants peuvent être aidés par un indice (rappel indicé).
- **Tâches de reconnaissance** : les participants rencontrent plusieurs stimuli (visage, objet ou lieu) qui sont présentés dans un contexte expérimental, puis, à un moment ultérieur, ils doivent indiquer si un stimulus a été ou non présenté dans ce contexte.
- **Paradigme de mémoire de source** : le paradigme de mémoire de source propose de contrôler lors de l'encodage un ou plusieurs aspects du contexte associé au stimulus (positions différentes des stimuli) et d'interroger les participants sur leur recollection de ce contexte lors de la phase de reconnaissance. Deux questions seront donc demandées aux participants, la première concerne la reconnaissance (oui/non), et s'il répond oui, la seconde concerne l'indication du contexte dans lequel le stimulus a été précédemment encodé (Besson & al., 2012).
- **Paradigme PDP de dissociation des processus** : dans un paradigme PDP lors de la phase d'encodage, une moitié des images d'objets est présentée sur fond vert et l'autre sur fond rouge. L'objectif est de mémoriser les objets ainsi que leur fond. Lors de la phase de reconnaissance, les objets appris sont présentés avec ou sans couleur de fond correspondante, et mélangés à d'autres. Les participants ont pour objectif de signaler si l'objet a été vu ou non (objet nouveau). De plus, lorsque l'objet a été présenté, leur tâche est de répondre « oui » s'il a été présenté sur un fond vert (condition inclusive) ou « non » s'il l'a été sur un fond différent (sur un fond rouge, par exemple) (condition exclusive) (Besson & al., 2012).

- **Paradigme RKG « Remember / Know / Guess »** : Il s'agit d'un dérivé des tâches de reconnaissance, mis au point par Tulving (1985), reposant sur le rapport subjectif de l'état de conscience des participants lors de leur reconnaissance. Lors de cette phase, si les participants répondent « oui » à un item, il leur est demandé d'indiquer par une réponse « R » (pour « Remember » en anglais) si la reconnaissance a été accompagnée de la recollection d'un ou de plusieurs éléments associés au contexte d'encodage de cet item. Si aucun élément du contexte d'encodage (souvenir, pensée associée, etc.) n'a été récupéré, et qu'ils savent donc qu'ils ont rencontré cet item sur la base d'un simple sentiment de familiarité, il leur est demandé de l'indiquer par une réponse « K » (pour « Know » en anglais). Souvent, une réponse « G » (pour « Guess » en anglais) est ajoutée pour les réponses « oui » choisies en devinant, ou de façon incertaine, afin de ne pas compter parmi les réponses « K » des réponses sans réel sentiment de familiarité (Gardiner & al., 1998).

- **Paradigme des courbes ROC (« Receiver Operating Characteristic »)** : Chaque jugement de reconnaissance, qu'il aboutisse à une réponse « oui » ou à une réponse « non », a lieu avec plus ou moins de certitude, ce qui correspond au degré de confiance. Dans le paradigme ROC, les participants doivent indiquer avec quel indice de confiance (1 « oui » à 6 « non ») ils reconnaissent ou non les items présentés. Cela permet la représentation d'une courbe « ROC » illustrant la distribution de la familiarité des sujets (Egan, 1958).

Ces tâches permettent de mettre en application les mécanismes d'encodage, de mémorisation et de récupération de l'information développés ci-dessous. Tout d'abord, lorsqu'un stimulus est rencontré dans l'environnement, il va être intégré selon divers processus dépendant de l'hippocampe et d'autres régions du néocortex. Ensuite, la consolidation de ces informations découle de la potentialisation ou non des informations en mémoire à long terme. Finalement, la récupération de ces informations dépendra du bon déroulement des processus en amont, ainsi que d'autres mécanismes cognitifs assurant la bonne reconnaissance de ces informations (Yonelinas & al., 2019).

5.1.1.1 Encodage :

Lors de l'encodage, les différents détails d'un événement sont intégrés selon deux principes pour créer une représentation spécifique, ce que l'on a défini comme étant le « binding » (Figure 12). Il s'agit donc de lier les choses et leurs contexte, qui dépend premièrement de la complexitude de l'information allant d'un binding très simpliste (= simple Binding) à très complexe (= complex Binding). Par exemple, associer un mot à un endroit de l'écran, versus se souvenir qu'un autre mot a été présenté en calibri rouge en haut à gauche (Yonelinas, 2013). Et deuxièmement, cela dépend de la complexité de la « résolution » reflétant la capacité de précision de l'individu à décrire l'événement. Cette résolution, peut être très haute (= High-resolution) comme très petite (= Low-resolution). L'hippocampe s'avère notamment important lorsque l'on fait du binding complexe de haut niveau, tandis que le binding faible serait moins dépendant de cette région hippocampique. La frontière entre ces processus est très faible, et selon la littérature récente (Yonelinas & al., 2010, cités dans Yonelinas, 2013) il est bien de considérer cela sur un continuum comprenant un certain « seuil » à partir duquel la remémoration précise et détaillée (= la recollection) du souvenir est accessible. En deçà de ce seuil, d'autres types de mémoire, incluant la familiarité et la mémoire implicite, suffisent à reconnaître des événements pauvres en association (ex : un objet et sa couleur → éléphant rose).

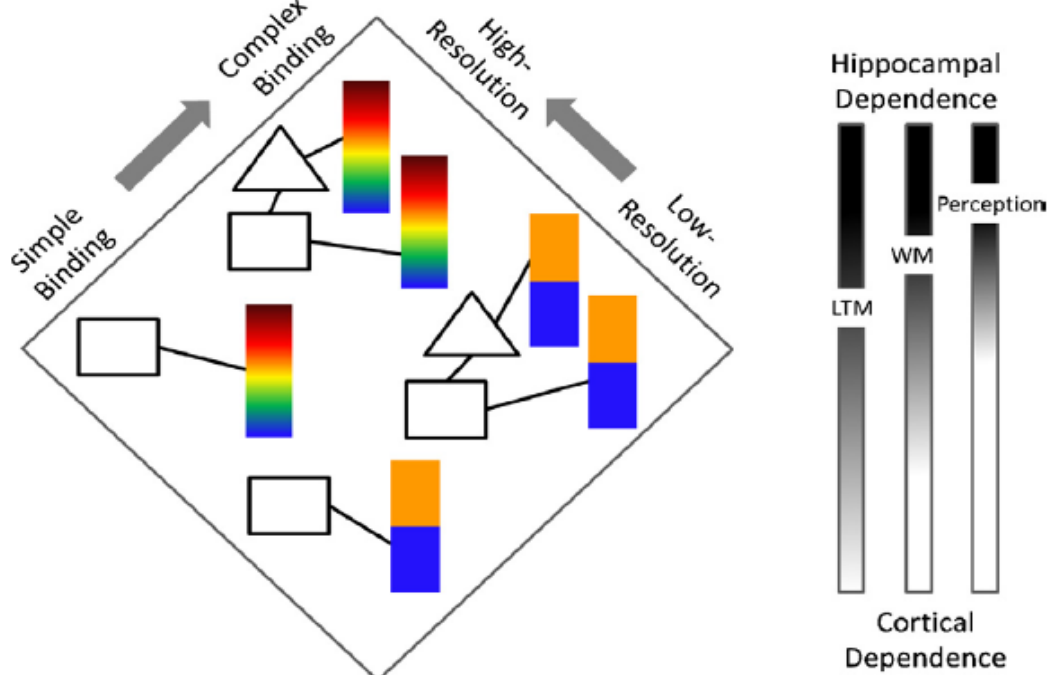


Figure 12 : Modèle de la recollection de Yonelinas (2013) : Variation du niveau d'association (simple vs complexe) et de la résolution (high vs. low) du binding. Une forme représente un item et une couleur représente un détail de l'item (couleurs, localisation, etc.). Le binding complexe « High-resolution » est celui qui dépend le plus de l'hippocampe, contrairement au binding simple « Low-resolution » (Yonelinas, 2013).

Yonelinas et collaborateurs décrivent d'ailleurs une approche qu'ils appellent « contextual binding » (Yonelinas & al., 2019), pouvant être traduite comme la théorie de la « liaison contextuelle » et qui suppose que l'encodage des informations et de leurs contexte dépend de l'hippocampe. Le contexte faisant référence à tout aspect de l'épisode qui relie un élément spécifique à l'événement en soi, comme par exemple se souvenir des détails spatiaux, temporels ou autres de cet événement. Il s'agit d'un processus par lequel l'hippocampe est censé relier entre elles les informations d'éléments et de contextes qu'il reçoit d'autres régions, y compris du néocortex, que les auteurs nomment le « binding » (Yonelinas, 2013).

Selon cette théorie du contextual binding (Yonelinas & al., 2019), le contexte peut également interférer avec la trace mnésique d'un souvenir. Etant donné que le contexte peut changer, cela peut avoir un impact sur ce qui sera oublié. C'est d'ailleurs une des motivations initiales de la théorie de la consolidation des souvenirs développé ci-dessous (Kandel & al., 2014), selon laquelle l'oubli est plus important lorsque l'interférence de l'information se produit peu après l'encodage. Par exemple, les éléments qui se produisent immédiatement avant ou après l'événement d'étude partageront un contexte similaire et interféreront donc avec le souvenir de l'événement d'étude (Muller & Pilzecker, 1900, cités dans Yonelinas & al., 2019). Cette interférence rétroactive graduelle a été considérée comme la preuve que les souvenirs sont activement consolidés après l'encodage et que ce processus est perturbé si des informations parasites sont rencontrées avant la fin de la consolidation, et ce, même lorsque les éléments interférents ne sont pas très similaires aux matériaux de l'étude. À contrario, ce contexte peut également avoir un impact positif en augmentant la probabilité de se souvenir d'éléments temporellement contigus à un événement, et pourrait améliorer la mémoire si celle-ci peut être rétablie au moment de la récupération.

D'autres mécanismes sont impliqués dans l'encodage en mémoire épisodique (ME), il s'agit de la séparation et de la complétion de pattern dont l'étude a considérablement augmenté au cours des dernières années. La notion de séparation de pattern reflète la capacité à représenter et stocker, indépendamment du point de vue, les informations similaires d'une expérience de manière distincte les unes des autres. C'est une facette cruciale de la mémoire épisodique, une sorte de « désambiguïsation » de la trace mnésique similaire, qui agit en quelque sorte comme un réducteur de l'interférence (Yassa, 2011). De cette manière, l'être humain peut faire face aux ambiguïtés de « chevauchement » entre les différentes situations qui se présentent à lui dans sa vie journalière. Par exemple, être capable de retrouver l'emplacement de parking de sa voiture par rapport aux jours précédents. Tandis que la «

complétion de pattern » est la capacité à compléter un souvenir à partir d'un indice partiel ou dégradé déjà stocké en mémoire. Par exemple, passer devant l'école primaire que nous fréquentions étant petits et se rappeler être en train de jouer au football dans la cour de récréation avec deux amis.

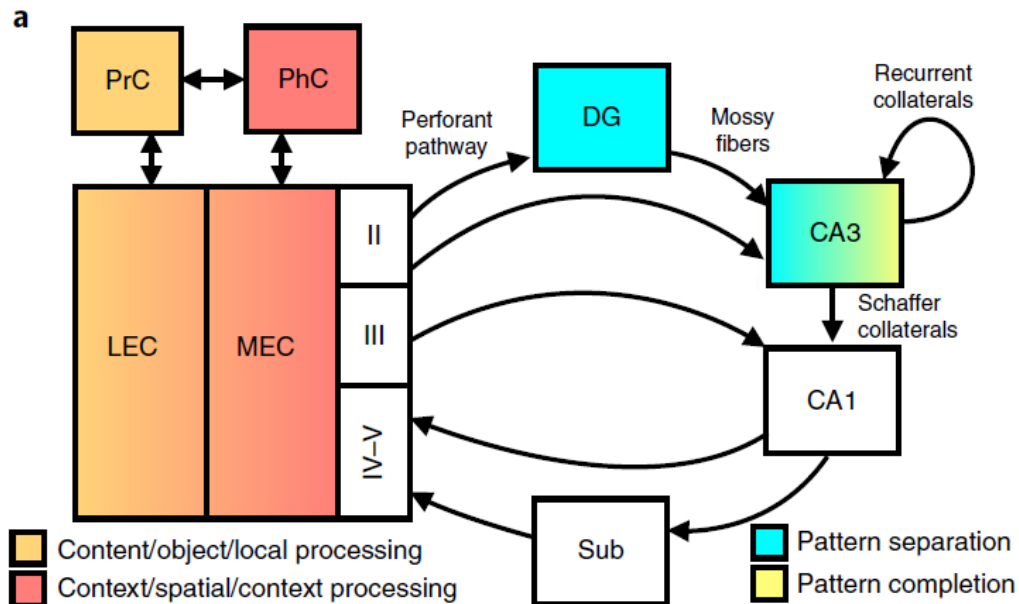


Figure 13 : Modèle des propriétés computationnelles (séparation – complétion) de l'hippocampe (Leal & Yassa, 2018) : Schéma simplifié du circuit hippocampique et de ses propriétés computationnelles. Le cortex entorhinal (EC), constitué de l'EC médian (MEC) et latéral (LEC), reçoit ses inputs du cortex parahippocampique (PhC) ainsi que du périrhinal (PrC). Il envoie vers le gyrus denté (DG) par la voie perforante, puis à la corne d'Ammon 3 (CA3) par les fibres de mossy. Ensuite vers CA1 par les collatérales de schaffer ainsi qu'à lui-même par les collatérales récurrentes et enfin partiellement vers le subiculum pour revenir au niveau de l'EC. Le réseau PrC-LEC (orange) est impliqué dans les processus locaux (objet) tandis que le réseau PhC-MEC (rouge) est impliqué dans les processus spatiaux (contexte). Le DG est capable de séparation de pattern, alors que CA3 est capable de séparation et de complétion de pattern.

Ces deux notions ont été intégrées dans ce que Leal & Yassa (2018) ont nommé le « modèle des propriétés computationnelles de l'hippocampe ». Dans ces processus de séparation et complétion de pattern, l'hippocampe reçoit et combine les informations, formant un épisode cohérent, en provenance des régions sensorielles et associatives avec des entrées subsidiaires modulées par les régions limbiques et sous-corticales, qui sont ensuite projetées sur le cortex (Figure 13). La scission latéro-médian dans l'entrée des informations au niveau du cortex entorhinal a permis récemment d'identifier une double dissociation de ces deux sous-régions quant à leurs intérêts dans le processus de séparation de pattern (Leal & Yassa, 2018). En effet, la partie latérale (LEC), reçoit ses inputs en majorité du cortex périrhinal (PrC) et semblerait davantage impliquée dans le traitement du contenu, des objets et des processus d'analyse locale (orange). Tandis que la partie médiale (MEC), plus rigoureusement postéro-

médian, les reçoit du cortex parahippocampique (PhC) et est impliquée dans le traitement contextuel, spatial et global (rouge). Le circuit EC-DG-CA3 (développé ci-dessus) serait fréquemment impliqué dans le processus de séparation de pattern. Cependant, cette hypothèse fait toujours débat, et davantage d'études empiriques seraient nécessaires pour la valider.

Selon Marr (1971), le DG est responsable de l'accroissement de la « rareté des représentations » ce qui contribue à augmenter le stockage de CA3. Il explique que le réseau de cellules de mossy issues du DG effectue une séparation de pattern, transformant des représentations se chevauchant en représentations largement indépendantes. McNaughton (1989), soutenant cette théorie, a explicitement proposé que les projections de l'EC (un réseau plus petit) au DG réduisent les chevauchements entre les patterns (Figure 14).

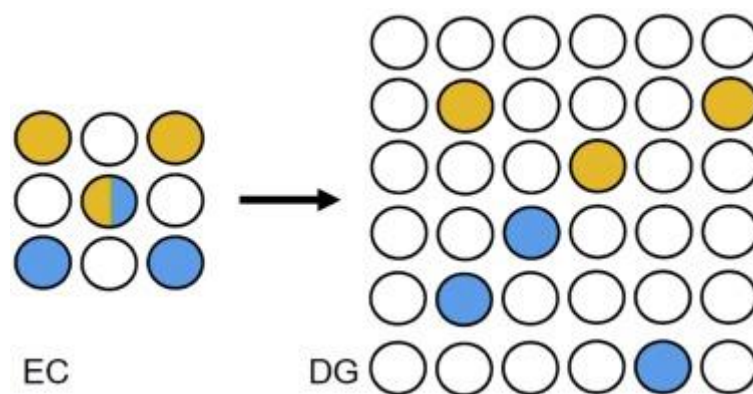


Figure 14 : Séparation de pattern dans le DG (Lee & Jung, 2017). Deux représentations qui se chevauchent (jaune et bleu) dans l'EC (un petit réseau) sont transformées en représentations qui ne se chevauchent pas dans le DG (un grand réseau) par un « recodage d'expansion » appelé « expansion recoding » en anglais.

L'idée que le DG réduit les chevauchements entre les patterns d'entrée (séparation de pattern) pour aider à augmenter la capacité de stockage de CA3 a été adoptée par d'autres chercheurs dans le développement des théories computationnelles de l'hippocampe (Myers & Scharfman, 2011). Des études comportementales ont ensuite soutenu cette théorie, dans la première étude empirique testant la théorie de la séparation de pattern pour le DG, Gilbert & al. (2001) ont constaté que les rats présentant des lésions induites par la colchicine dans le DG étaient perturbés dans leur capacité à distinguer deux endroits rapprochés dans une arène circulaire, mais pas ceux qui étaient éloignés. Ces résultats ont été suivis par un grand nombre d'études empiriques ultérieures. La majorité de ces études étaient des études comportementales, rapportant les effets de la manipulation du DG sur la capacité de l'animal à discriminer différents stimuli (principalement des emplacements spatiaux) ou contextes (principalement en utilisant une tâche contextuelle de conditionnement de la peur ; pour plus

d'informations voir dans Knierim & Neunuebel, 2015, Yassa & Stark, 2011, cités dans Lee & Jung, 2017).

La figure 15 (Yassa & Stark, 2011) démontre la variation du niveau d'activation au sein des différentes régions d'intérêts DG, CA3 et CA1 lors de l'encodage. Ce niveau d'activation varie en fonction de l'interférence des stimuli par rapport au stimulus cible consulté précédemment. L'activation du DG est d'autant plus marquée face à un input avec un niveau d'interférence élevé (caractéristiques très similaires) par rapport au stimulus cible. Une théorie populaire actuelle propose que la fonction principale du DG soit « d'orthogonaliser » les inputs entrant pour en créer des traces mnésiques distinctes, ce que l'on appelle la séparation de pattern (Yassa & Stark, 2011). Alors que CA3 montre une activation plus faible pour ce type d'input, et a tendance à augmenter quand l'interférence devient moins intense (caractéristiques peu similaires). De manière générale, CA3 s'active plutôt de manière non linéaire, car elle intervient aussi bien pour les processus de séparation de pattern quand l'interférence du stimulus est faible. Tout comme, elle peut être capable de complétion lorsque l'interférence est élevée. Ces deux régions semblent donc indispensables pour le processus de séparation de pattern. CA1 quant à elle, présente une réponse linéaire, augmentant son activation avec la diminution de cette interférence.

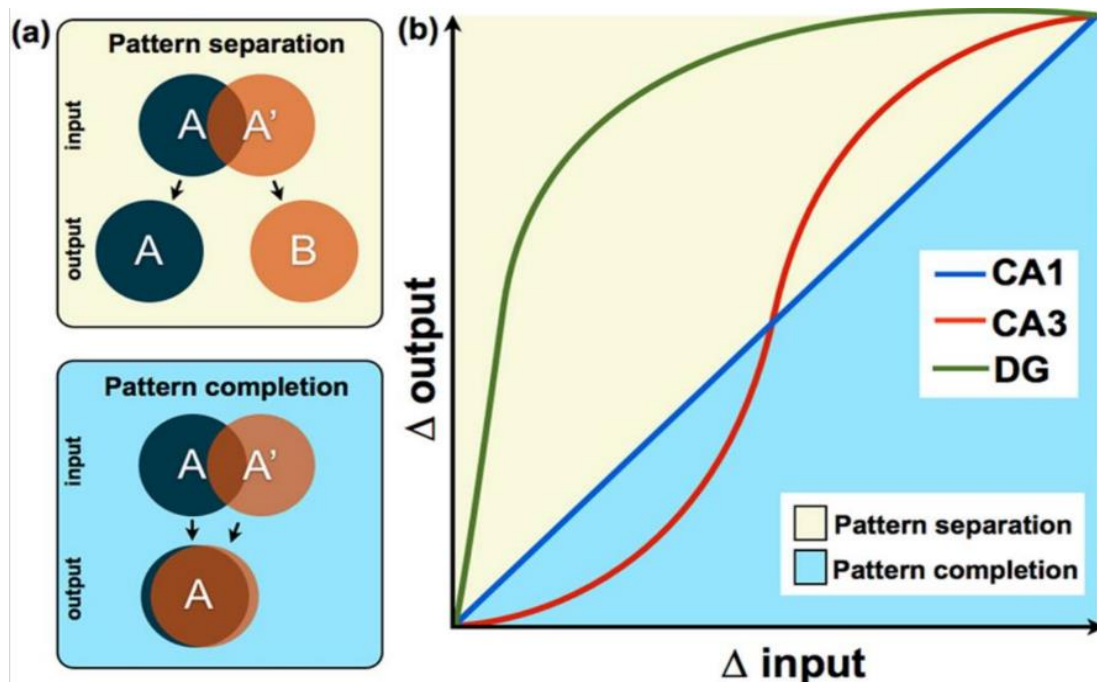


Figure 15 : Représentation schématique de l'activation des sous-régions hippocampiques en fonctions de l'interférence entre l'input/output (Yassa & Stark, 2011). Transformation non linéaire dans CA3, linéaire dans CA1 (= input et output sont égaux) et une courbe pour le DG a été ajouté montrant que ses neurones répondent de manières non linéaires à de petits changements des inputs sensoriels. La zone en jaune au-dessus de la diagonale représente le scénario où l'output est davantage dissimilaire (= séparation de pattern). La zone en bleu en dessous de la diagonale représente le scénario où l'output est davantage similaire (= complétion de pattern).

Les données et preuves théoriques disponibles soutenant cette théorie restent critiquées et débattues. En tant que première structure du circuit trisynaptique de l'hippocampe, le DG reçoit des entrées importantes du cortex entorhinal (EC) et envoie ses sorties à CA3. Théoriquement, en supposant que CA3 est l'endroit où la mémoire associative est stockée, une fonction de séparation de pattern du DG pourrait améliorer la capacité de stockage de la mémoire de CA3. Cependant, bien que la séparation de pattern ne soit pas une théorie déraisonnable pour le DG, certaines conclusions ne s'y prêtent pas bien. Tout d'abord, certains oiseaux possèdent de grandes capacités de mémoire, même s'ils n'ont pas de structure cérébrale similaire au DG des mammifères (Bingman & al., 2009). La question de savoir si l'hippocampe aviaire a une structure homologue à celle des mammifères est toujours controversée. La recherche à ce jour n'a pas réussi à identifier les structures qui présentent des caractéristiques suffisamment similaires au DG des mammifères, ce qui indique que le DG peut avoir évolué ou subi des dommages. La possibilité que le DG soit un complément tardif à l'histoire évolutive de l'hippocampe mammifère ne peut être ignorée. Dans ce cas, il est possible de se demander pourquoi une structure aussi énorme s'est développée chez les mammifères (chez les rats, le DG contient plus de neurones que toutes les autres sous-régions de l'hippocampe réunies) alors qu'il existe une solution plus simple ? Bien que les oiseaux et les mammifères aient développé des circuits complètement différents pour résoudre le même problème, cela plaide en faveur de la possibilité que le rôle principal du DG soit autre que la séparation de pattern (Lee & Jung, 2017).

Ensuite, le DG pourrait contribuer à la séparation de patterns en orthogonalisant les états initiaux du réseau de CA3. Cependant, CA3 jouerait un rôle second dans la détermination de ces patterns par sa dynamique interne. Ainsi, l'extension du concept de séparation de patterns tel que proposé dans la figure 14 n'est pas simple. Il est possible que CA3 stocke à la fois des patterns statiques et des patterns séquentiels, et que le DG ne soit important que pour la séparation des patterns statiques. Le fait que CA3 soit susceptible de stocker des patterns séquentiels plaide à nouveau en défaveur d'un rôle général du DG dans la séparation de pattern (Lee & Jung, 2017). De plus, il semblerait que le rôle du DG ne se limite pas à la dissociation des informations, mais sa plasticité synaptique à long terme suggère qu'il stocke également des informations au lieu de simplement les dissocier (McNaughton & al., 1978, cité dans Lee & Jung, 2017). Ces théories ont été à l'origine de la proposition selon laquelle le DG peut stocker la mémoire associative (Buckmaster & Schwartzkroin, 1994). Et cela semble préjudiciable à la séparation de pattern, car la potentialisation des informations

tend à attirer les patterns similaires et pourrait affecter la séparation des informations en faisant également preuve de complétion de pattern afin de consolider la trace.

Ces hypothèses remettent en question l'idée que la fonction première du DG est qu'il soit impliqué dans la séparation de patterns. Examinons une autre théorie qui prévoit le rôle du DG comme l'élément responsable de l'association des différentes informations sensorielles entrantes. Depuis la découverte des « grid cells » dans le MEC, de nombreux auteurs ont proposé que les informations spatiales et non spatiales soient combinées dans le DG et CA3 (Manns & Eichenbaum, 2006). Cette proposition était basée sur les conclusions suivantes : le MEC et le LEC reçoivent des projections d'entrée provenant des zones du cerveau qui traitent les informations spatiales et liées à l'objet et les projections de MEC et LEC convergent dans l'hippocampe (au niveau de DG et CA3), mais sont séparées dans CA1. Il a d'ailleurs été proposé que les cartes spatiales générées en interne et les informations sur les objets externes, fournis par le MEC et le LEC, soient intégrées dans le DG et CA3 pour former des contextes comportementaux distincts. Ce que Kesner (2007) a appelé la fonction de « conjonction » du DG, terme qui est substitué par celui de « binding » étant donné que le précédent a déjà été utilisé pour désigner le processus d'association de différents types d'informations sensorielles entre elles. Cette théorie du binding est d'ailleurs plus cohérente avec la neurogenèse adulte du DG que celle de la séparation de pattern. En effet, cette neurogenèse adulte et la forte excitabilité/plasticité des jeunes cellules granulaires ne sont pas aussi problématiques pour la théorie de la complétion que pour la théorie de la séparation de patterns. Au contraire, pour la théorie de la complétion, la neurogenèse adulte pourrait être un meilleur moyen d'éviter le problème de saturation de la mémoire par une potentialisation synaptique simultanée (Royer & Pare, 2003, cités dans Lee & Jung, 2017). Morris & al. (2007) ont également constaté que les rats présentant des lésions du DG avaient des difficultés pour apprendre à choisir des odeurs différentes dans deux boîtes de conditionnement adjacentes (association odeur-contexte), bien qu'ils ne soient pas impactés en ce qui concerne la discrimination olfactive et contextuelle simple.

Jusqu'à présent, ces résultats apportaient un soutien empirique au rôle du DG dans la complétion de pattern entre une carte spatiale générée en interne et des informations sensorielles externes (Knierim & al., 2014). Cependant, les études comportementales et physiologiques ciblant spécifiquement le DG restent rares, la majorité des études antérieures sur l'hippocampe ciblaient CA1. Il convient donc de noter que l'ensemble des preuves à

l'appui d'une fonction de complétion du DG est encore peu important et nécessite d'être investigué davantage par l'intermédiaire des nouvelles technologies.

En résumé, ces considérations nous amènent à conclure que les fondements théoriques et les preuves empiriques de la théorie de la séparation de patterns ne sont pas aussi solides qu'on le pense généralement. Après examination de la théorie de la complétion du DG qui suggère un modèle de connexion anatomique où convergent les informations spatiales et non spatiales. Les études indiquent qu'un DG intact est nécessaire pour lier les informations spatiales et non spatiales ensemble. Bien que le nombre d'études empiriques soit encore faible, les preuves de la théorie de la complétion sont convaincantes (Lee & Jung, 2017). Il est tout de même important de noter que les théories sur la complétion et la séparation de pattern ne sont pas mutuellement exclusives. Elles peuvent toutes deux être des fonctions importantes du DG. Cependant, malgré une réflexion actuelle soit injustifiablement tournée en faveur de la séparation de pattern, la théorie de la complétion peut être une autre solution étant donné qu'elle permet de mieux saisir la contribution du DG au niveau du traitement mnésique de l'hippocampe.

Bien qu'il y ait de plus en plus de preuves suggérant que les sous-régions de l'hippocampe humain soutiennent la séparation de pattern basée sur le chevauchement des caractéristiques des objets, certaines données suggèrent que le cortex périrhinal pourrait également jouer un rôle dans la séparation de pattern pour les objets visuels. Des études de lésions chez les rats et les singes indiquent que les lésions du cortex périrhinal perturbent généralement la reconnaissance des objets simples. Alors que les lésions de l'hippocampe produisent des résultats variables dans les tâches de reconnaissance (Murray & al. 2000, cités dans Holden & al., 2013).

Quoi qu'il en soit, la région hippocampique et les sous-régions qui la composent contribuent à l'émergence de la trace mnésique par différents processus afin de garder en mémoire nos événements de vie. Du fait de sa complexité et son interconnectivité avec les régions qui l'entourent, il n'est pas facile de pointer spécifiquement le rôle et la fonction de chacun de ces composants cérébraux.

5.1.1.2 Consolidation :

Certains pensent que la consolidation responsable des processus d'encodage se produit à la fois au niveau cellulaire, mais également par l'intermédiaire de « systèmes » plus généraux. La consolidation cellulaire est essentielle pour la conservation de la mémoire et fait référence à la cascade de processus moléculaires qui se produit immédiatement après l'apprentissage et qui stabilise les changements cellulaires et synaptiques produits par celui-ci (Kandel & al., 2014). En revanche, la consolidation des systèmes (CS) fait référence à l'idée que les souvenirs d'événements ou d'épisodes ne dépendent que temporairement de l'hippocampe et qu'ils seront donc oubliés, à moins de passer par un processus de consolidation qui transfère effectivement le contenu de ces souvenirs au néocortex de telle sorte qu'ils ne dépendent plus de l'hippocampe. On suppose que la consolidation des systèmes se produit pendant des périodes « hors ligne » (par exemple, le sommeil), au cours desquelles l'hippocampe rejette au néocortex des événements précédemment encodés, ce qui entraîne le renforcement progressif des associations corticales sans renforcer les associations hippocampiques (Squire & al., 2015)

Comme il a été explicité, la région parahippocampique prend en charge le stockage à moyen terme des éléments individuels, et la formation hippocampique elle-même assure la médiation d'une organisation des souvenirs en fonction des relations pertinentes entre les éléments. Cette organisation hippocampique concerne essentiellement les nouveaux événements, lieux et stimuli complexes qui entourent le sujet. Après avoir traversé l'hippocampe, les informations à mémoriser sont stockées dans le cortex associatif et les projections hippocampiques impliquent de grandes zones néocorticales, notamment le cortex préfrontal et rétrospécial (Markowitsch, 1995). Les interactions hippocampo-corticales produisent des souvenirs forts et persistants pour les événements, y compris leurs éléments constitutifs et les relations entre eux, ainsi qu'une capacité à exprimer les souvenirs avec souplesse dans un large éventail de circonstances.

Différentes caractéristiques de nos souvenirs encodés en mémoire épisodique dépendent donc nécessairement de l'hippocampe, mais aussi d'autres régions cérébrales. Certains chercheurs ont d'ailleurs distingué la mémoire consciente (recollection) qui est médiée par l'hippocampe, de la familiarité qui dépend du cortex périrhinal, composant de la partie médiale du lobe temporal. Nous en parlerons dans le chapitre suivant.

5.1.1.3 Reconnaissance :

La capacité à reconnaître un stimulus vécu précédemment est soutenue par deux processus : la recollection du stimulus dans le contexte d'autres informations associées à l'expérience, et un sentiment de familiarité avec les caractéristiques du stimulus. Imaginez une occasion où vous traversez le centre de Liège un après-midi et que vous voyez quelqu'un qui vous semble vaguement familier. Lorsque cette personne vous dit bonjour, vous êtes certain de la connaître, mais vous ne pouvez pas vous rappeler quand vous l'avez rencontrée ni pourquoi vous la connaissez. Une conversation informelle s'ensuit et vous cherchez des indices à l'aide de questions inoffensives. Vous évitez d'être encore plus embarrassé lorsque soudainement suite à des indices issus de votre discussion, vous vous souvenez de son nom, du lieu de votre rencontre et de certaines informations à propos de cette personne.

Ce scénario commun illustre les deux types d'expériences subjectives qui se produisent lors de la reconnaissance. La première est un sentiment de familiarité, qui est vécu rapidement et varie d'une faible intuition à une croyance irréfutable, mais sans parvenir à récupérer en mémoire des éléments quant au contexte de l'encodage de cette information. L'autre expérience est la recollection du souvenir, définie comme la récupération qualitative d'informations à propos d'un événement vu/vécu précédemment, faisant suite à la reconnaissance d'une information en mémoire épisodique. Cela s'apparente à la reconstruction objective et détaillée du souvenir, de l'endroit et du moment de celui-ci, ainsi que des détails associés. Certains auteurs (Higham & Vokey, 2004) pensent qu'il y a recollection dès qu'on récupère au moins un détail du souvenir qui n'est pas perçu directement. On la contraste avec la familiarité, qui est un sentiment plutôt subjectif d'avoir déjà vu/vécu un événement sans avoir accès à des détails qualitatifs spécifiques. Ces deux concepts sont donc différents et de nombreuses études comportementales, électrophysiologiques et neuroanatomiques soutiennent cette distinction (pour une revue sur le sujet, voir Diana & al., 2006).

L'origine de la recollection et de la familiarité n'est toutefois pas établie. En effet, il est difficile de savoir si elles sont soutenues par des processus cérébraux distincts ou si elles émergent plutôt d'un seul mécanisme neural (Yonelinas & al., 2010). Les chercheurs débattent plus particulièrement, de la manière dont ces types de mémoire sont soutenus par des régions situées dans les lobes temporaux médians (LTM). Les données comportementales et celles issues des études IRMf et ERP indiquent que la recollection et la familiarité présentent des caractéristiques qualitativement différentes tant lors de l'encodage de nouvelles informations

en mémoire que lors de la récupération d'informations encodées précédemment (pour une revue, voir Rugg & Yonelinas 2003). L'apparition plus précoce des effets de familiarité indique qu'elle est disponible plus tôt que la recollection. Ces études indiquent qu'il existe un vaste ensemble d'outils de mesure qui peuvent être utilisés pour mesurer la recollection et la familiarité et qui peuvent donc être utilisés pour aider à identifier les fondements neuronaux de ces processus. De plus, la constatation que la recollection et la familiarité sont liées à des modulations ERP présentant des topographies distinctes fournit des preuves préliminaires que ces processus dépendent de régions cérébrales partiellement distinctes (Rugg & Yonelinas 2003).

Au moins 50 ans de preuves ont établi l'importance des structures étant essentielles à la mémoire au sein du LTM. Des études anatomiques ont identifié les principales sous-régions chez l'homme, le singe et les rongeurs et ont suggéré une organisation fonctionnelle hypothétique pour le traitement de la mémoire (Figure 16) (H. Eichenbaum et al., 2007).

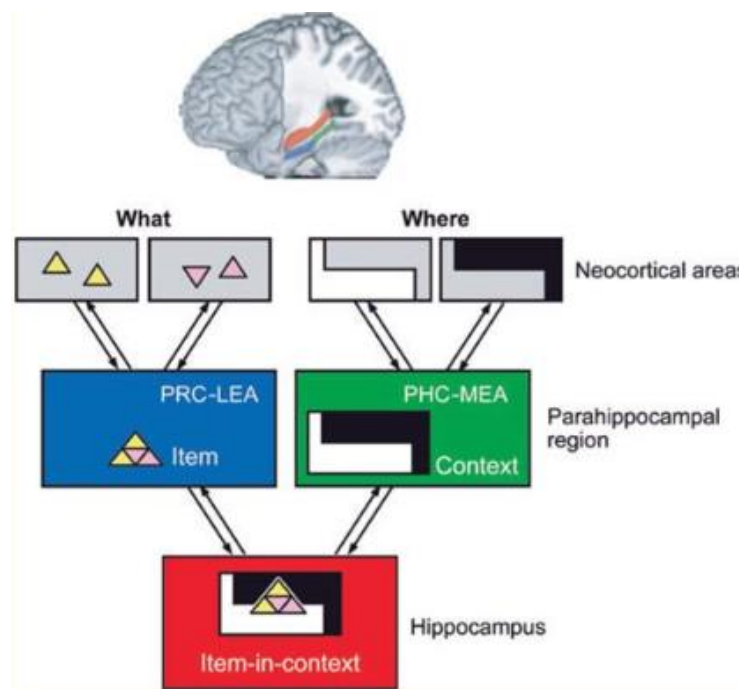


Figure 16 : Organisation fonctionnelle du système LTM (Eichenbaum & al., 2007). L'entrée néocorticale concernant les caractéristiques de l'objet (« quoi ») converge dans le cortex périrhinal (PRC) et la zone entorhinal latérale (LEA), tandis que les détails sur l'emplacement (« où ») des objets convergent dans le cortex parahippocampique (PHC) et la zone entorhinal médiale (MEA). Ces flux convergent dans l'hippocampe, qui représente les éléments dans le contexte dans lequel ils ont été vécus. Les projections inverses suivent les mêmes voies de retour vers les régions parahippocampiques et néocorticales. Les rétroprojections vers le PHC-MEA peuvent soutenir la recollection du contexte, tandis que les rétroprojections vers le PRC-LEA peuvent soutenir la recollection de l'association des items.

Certaines connexions existent entre les cortex périrhinal et parahippocampique ainsi qu'entre les zones entorhinales, mais les informations « quoi » et « où » convergent principalement à l'intérieur de l'hippocampe où se forme le « binding » final des informations. Lorsqu'un stimulus rencontré précédemment est traité, les zones périrhinales et entorhinales latérales peuvent signaler sa correspondance avec une représentation préexistante. Ce signal de correspondance peut être propagé vers les zones néocorticales, ce qui peut être suffisant pour générer un sentiment de familiarité sans la participation de l'hippocampe. De plus, le traitement du stimulus peut entraîner la récupération des associations objet-contexte dans l'hippocampe qui, par le biais de projections rétrospectives, réactive une représentation des associations contextuelles dans les zones parahippocampiques et entorhinales médianes. Ces zones, à leur tour, se projettent vers les zones néocorticales qui ont traité le contexte dans lequel l'objet a été précédemment rencontré, suscitant ainsi la recollection du souvenir.

Lorsqu'un nouvel événement ou un item complexe est encodé en mémoire, l'hippocampe contribuera également lors de sa récupération selon des principes qui lui sont propres. Lorsqu'un élément est présenté comme un input/indice de mémoire, l'hippocampe complète le schéma (complétion de pattern) et permet de récupérer la représentation contextuelle dans le cortex parahippocampique et la zone entorhinale médiane. Le traitement de l'hippocampe peut également récupérer des éléments spécifiques associés à l'input et réactiver ces représentations dans le cortex périrhinal et la zone entorhinale latérale. La récupération du contexte et des associations de l'input constitue la recollection complète du souvenir.

Il y a tout de même des divergences d'opinions concernant l'existence d'un processus unique ou multiple soutenant le processus de reconnaissance. Les études sur la reconnaissance dans l'amnésie ont été guidées par deux courants théoriques distincts : celui qui postule l'existence d'un processus unique (Wickelgren, 1979), et celui postulant l'existence de deux processus sous-jacents distincts (Eichenbaum & al., 1994). La théorie à processus unique soutient que le LTM est tout aussi important pour la recollection que pour la familiarité. Dans ce cas, les dommages causés au LTM produiraient des déficits équivalents dans ces deux processus (Wickelgren, 1979). Mais cette théorie ne rend pas compte de l'amnésie du LTM de manière adéquate, car des études ont mis en exergue, des contradictions. Par exemple, Yonelinas & al (1998) ont également démontré que des patients pouvaient avoir des déficits dont la sévérité était distincte entre les deux processus (recollection et familiarité).

Plus tard, d'autres auteurs ont proposé que deux processus distincts au sein du LTM contribuent à la reconnaissance (Eichenbaum & al., 1994). Ils ont soutenu que l'hippocampe était essentiel pour la recollection des associations d'un indice maintenu en mémoire, alors que la région parahippocampique pouvait soutenir la reconnaissance d'indices familiers de manière isolée. Selon cette proposition, un seul processus est affecté par les dommages sélectifs de l'hippocampe, ce qui conduit à une épargne partielle ou complète de la performance basée sur l'autre processus. L'ampleur de l'épargne et l'apparition du déficit sur une tâche donnée dépendraient des paramètres de la tâche qui favorise l'un ou l'autre processus. Brown & Aggleton (2001) ont étendu cette distinction, suggérant que l'hippocampe était essentiel pour la mémoire épisodique, tandis que le cortex périrhinal soutenait les jugements sur la récence et la familiarité de stimuli spécifiques. Cette hypothèse peut expliquer le schéma typique de troubles graves de recollection et de déficits légers en familiarité chez les patients atteints au niveau du LTM. En d'autres termes, des déficits de mémoire disproportionnés sont attendus si les dommages affectent l'hippocampe de manière démesurée par rapport à la région parahippocampique. Cependant, la prédiction la plus forte de ce modèle est que les patients présentant des lésions sélectives de l'hippocampe devraient présenter un déficit sélectif de la recollection.

Des recherches ont testé ces théories en essayant de dissocier la recollection et la familiarité dans des tâches chez des patients présentant des lésions sélectives de l'hippocampe. La plupart de ces études ont été réalisées avec des patients victimes d'une hypoxie cérébrale transitoire, ce qui entraîne fréquemment une perte neuronale confinée au sein de l'hippocampe (par exemple, Maguire & al., 2000, Zola-Morgan & al. 1986). La plupart des études ont rapporté des déficits relationnels en recollection chez les patients par rapport à la reconnaissance simple d'item. Dans certains cas, le déficit de reconnaissance relationnelle semble être réduit lorsque les items appariés appartiennent à la même catégorie (par exemple, paires de visages par rapport aux paires de mots), mais pas dans d'autres. Une analyse de covariance réalisée dans une étude de Yonelinas & al. (2002) a d'ailleurs indiqué que la gravité de l'hypoxie prédisait le degré de détérioration de la recollection, mais pas de la familiarité. Cependant, certaines études sur des patients hypoxiques gravement atteints n'ont pas réussi à trouver des déficits de recollection sélectifs à la suite de dommages limités à l'hippocampe. Par exemple, Cipolotti & al. (2006) ont constaté qu'un patient gravement hypoxique présentait des déficits similaires en recollection et en familiarité. Cependant, en

plus de l'atrophie de l'hippocampe, le patient présentait également une atrophie de la région parahippocampique, ce qui pourrait avoir conduit à des déficits de familiarité.

Une mise en garde importante de ces études est qu'il est impossible d'exclure des dommages causés aux régions situées en dehors de l'hippocampe, en particulier en cas d'hypoxie sévère. Bien que les études humaines sur l'amnésie aient été utiles pour différencier le rôle de l'hippocampe de celui du gyrus parahippocampique, elles n'ont fourni que des preuves limitées concernant les rôles différentiels des cortex périrhinal et parahippocampique dans la recollection, car les deux régions sont généralement endommagées ensemble chez les patients atteints du LTM.

Une revue de Eichenbaum, Yonelinas et Ranganath (2007) synthétisant 19 études antérieures sur le sujet, a mis en évidence que l'activation de l'hippocampe pendant l'encodage et la récupération est systématiquement plus élevée pour les éléments recollectés que pour les éléments non recollectés et qu'elle est généralement insensible aux variations de la force de familiarité. Ce pattern de résultats est cohérent pour les différentes techniques d'expérimentation et un schéma similaire de résultats est apparent dans le gyrus parahippocampique postérieur (bien que moins cohérent). Tandis que l'activation parahippocampique antérieure est généralement corrélée avec la familiarité et rarement avec la recollection. Son pattern d'activation diffère entre l'encodage et la récupération : l'activation lors de l'encodage est plus élevée pour les objets considérés comme très familiers que pour les objets inhabituels, tandis que lors de la récupération, l'activation est plus faible pour les objets qui étaient très familiers par rapport aux objets lambda destinés à être oubliés. L'activation parahippocampique antérieure était parfois corrélée avec la recollection dans certaines études impliquant des associations entre deux éléments simples tels que des visages ou des paires de mots (= simple binding & low resolution) (Eldridge & al., 2005). Ces résultats suggèrent que dans certaines conditions, le cortex périrhinal peut soutenir la mémoire pour l'associations d'items, ce qui est cohérent avec les résultats des études sur les rats et les singes (Bunsey & Eichenbaum 1993., Angeli & al., 1993., cités dans Eichenbaum & al., 2007).

En résumé, leurs résultats (Eichenbaum & al., 2007) sont également en contradiction avec une simple distinction entre l'hippocampe et la région parahippocampique. Ils suggèrent plutôt une dissociation fonctionnelle, selon la complexité de l'information, entre le cortex périrhinal et parahippocampique antérieur, où les changements d'activation sont systématiquement associés à la familiarité, et l'hippocampe et le cortex parahippocampique

postérieur, où les changements d'activation sont systématiquement associés à la recollection. Les résultats sont conformes à une nouvelle hypothèse anatomique concernant les mécanismes par lesquels différentes régions du LTM peuvent interagir pour soutenir la phénoménologie de la recollection et de la familiarité (Ranganath & al. 2003).

Passons maintenant en revue une proposition théorique récente réalisée par Christine Bastin et ses collaborateurs (2019) synthétisant les différentes étapes d'encodage, de mémorisation et de récupération de l'informations que nous venons de développer.

5.1.2 La mémoire épisodique au sein du modèle intégratif de Bastin (2019)

Dans ce modèle intégratif (Bastin & al., 2019), l'expérience subjective du rappel d'un événement issue de la recollection ou de la familiarité découle de l'interaction entre deux systèmes centraux stockant différentes représentations (« core systems ») et un système d'attribution (« attribution system »). De cette façon, les travaux antérieurs sont synthétisés au sein de ce modèle et fournissent un cadre de référence permettant d'expliquer le fonctionnement sain ainsi que déficitaire de la mémoire épisodique. Il s'avère que l'hippocampe ne doit pas être considéré comme une région unitaire, mais comme disposant de connectivités distinctes le long de ses parties antéro-postérieures et en fonction de ses sous-régions.

Jusqu'à présent, certains aspects de la recollection et de la familiarité, tels que la fluence¹ ou les attentes en fonction du contexte, n'étaient pas inclus dans les modèles de la mémoire. Ici, les auteurs proposent d'intégrer l'ensemble des connaissances actuelles concernant les différents processus de familiarité et de recollection au sein d'un modèle intégratif de la mémoire. Le modèle s'appuie sur un mécanisme en deux processus de reconnaissance, et prenant en compte la nature hautement interconnectée du cerveau humain afin de proposer une architecture neurocognitive distribuée et interactive des représentations et des opérations sous-jacentes.

Il semblerait que la recollection soit issue du système relationnel « relational core system » (centré sur l'hippocampe) tandis que la familiarité serait due au système des entités « entity representation core system » (centré sur le cortex périrhinal). Des dommages au niveau des systèmes centraux entraînent donc une dégradation de la trace mnésique tandis qu'un déficit du système d'attribution se traduit par une difficulté à réinterpréter cette trace. Il semble donc juste de considérer que l'interprétation au niveau du système d'attribution dépend du type d'informations qu'il reçoit en amont par les systèmes centraux, mais également du fait qu'il soit fonctionnel ou non. De ce fait, il est possible que le système

¹ La fluence est l'expérience subjective de la facilité avec laquelle s'effectue le traitement dans une tâche. Par exemple, les noms jugés de manière fluente sont jugés célèbres, les événements générés avec facilité sont jugés fréquents, les stimuli perçus de façon fluide sont jugés plaisants (source : http://www.neuropsychology.ac.be/uploads/downloads/M%C3%A9moires/Propositions_m%C3%A9moires_2015-2016b.pdf)

d'attribution, en fonction de ce qu'il reçoit, interprète un souvenir en provenance du système relationnel comme étant familier plutôt qu'une recollection exacte de ce souvenir.

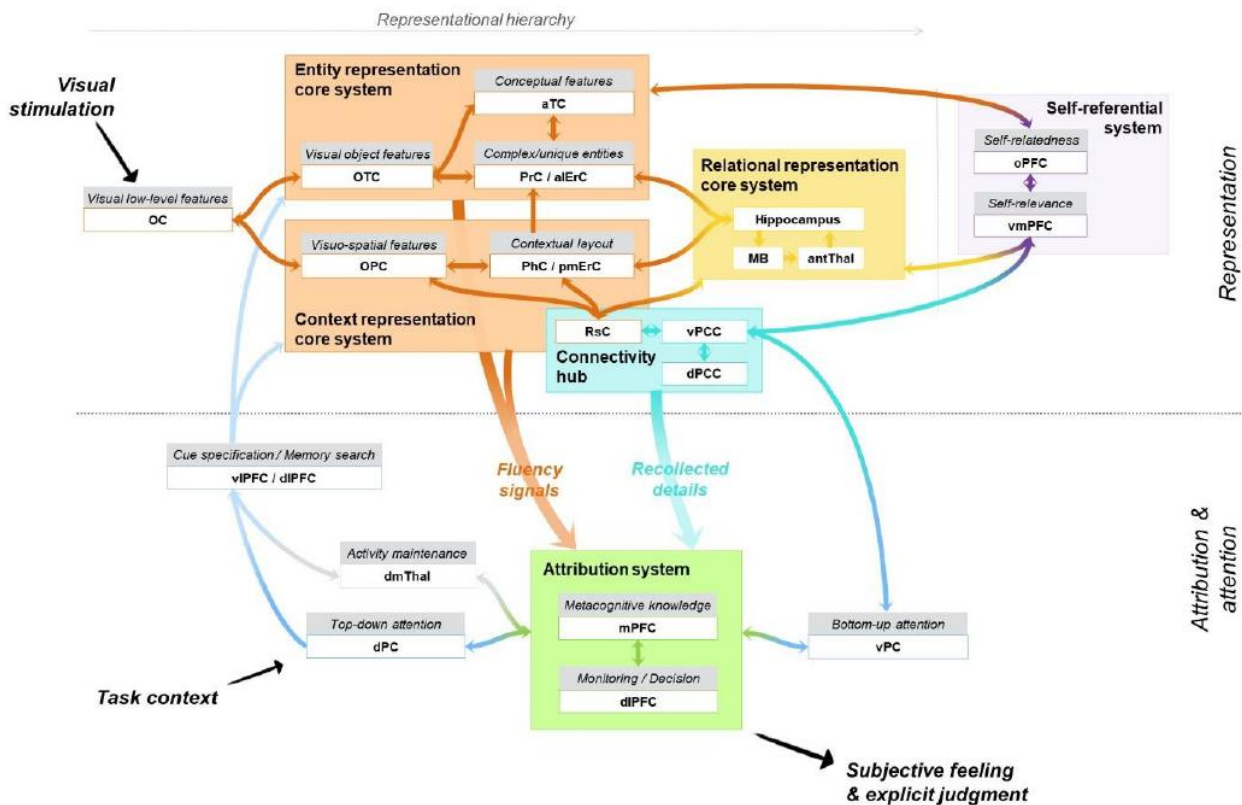


Figure 17 : Représentation du modèle intégratif et des régions qui le composent. (OC) = cortex occipital (OTC) = cortex occipito-temporal (PrC) = cortex périrhinal (aTC) = cortex temporal antérieur (alErC) = cortex entorhinal latéral (PhC) = cortex parahippocampique (OPC) = cortex occipito-pariétal (pmERC) = cortex entorhinal postéromédian (antThal) = noyaux thalamiques antérieurs, (MB) = corps mammillaires (RsC) = cortex rétrosplénial (vPCC) = cortex cingulaire ventral postérieure (dPCC) = cortex cingulaire dorsal postérieur (oPFC) = cortex préfrontal orbital (v-mPFC) = cortex préfrontal ventro-médian, (vPC) = cortex ventral pariétal (dIPFC) = cortex préfrontal dorsolatéral (dPC) = cortex dorso-pariétal (vIPFC) = cortex préfrontal ventrolatéral (dmThal) = noyau thalamique dorsomédian (Bastin & al., 2019).

5.1.2.1 Encodage

Des études en imagerie fonctionnelle (IRMf) ont examiné l'activité cérébrale des différentes régions d'intérêt au moment de l'encodage de stimuli. Un niveau d'activation plus élevé a été observé à l'encodage au sein de l'hippocampe lorsqu'une scène était recollectée de façon subséquente, mais cela n'était pas corrélé avec la reconnaissance d'un objet/item (Davachi & al., 2003). Tandis que l'activité du cortex périrhinal intervient lors des processus de familiarité et lors de la reconnaissance d'items, mais pas pour la recollection des scènes (Ranganath & al., 2004). Le « context representation core system » (centré sur le cortex entorhinal postéromédian), joue un rôle proche de celui de l'hippocampe et enregistre des informations contextuelles de l'évènement. L'expérience personnelle d'un évènement, quant à

elle, est enregistrée par l'interaction entre les différents systèmes centraux avec le « self-referential system ».

Le système central de représentation des entités (entity representation core system) s'active et stocke les objets/entités qui constituent un événement. Il est constitué du cortex périrhinal (PrC), du cortex entorhinal latéral (alErC), du cortex occipito-temporal (OTC) et du cortex temporal antérieur (aTC). Les caractéristiques visuelles de l'objet sont traitées dans un premier temps au niveau du cortex occipito-temporal. Il semblerait ensuite que le périrhinal et le cortex entorhinal latéral, formant ensemble un système spécialisé dans l'intégration des caractéristiques visuelles, créent une seule représentation complexe de l'objet. Tandis que les informations relatives aux caractéristiques conceptuelles, telles que la catégorie de l'objet, sont intégrées au sein du cortex temporal antérieur. Cela aboutit à une représentation unique et complexe de l'objet, ce qui permet aux individus de les distinguer les uns des autres, ainsi que de les reconnaître, peu importe le point de vue. Le PrC/alErC code également la signification de l'objet au sein d'un contexte précis via ses connexions avec le cortex parahippocampique et le cortex entorhinal postéromédian faisant partie du système central de représentation contextuelle.

Le système central de représentation relationnel (relational core system) intervient lors du binding complexe de « high-resolution ». Il est constitué de l'hippocampe, du subiculum, des corps mamillaires (MB) et des noyaux thalamiques antérieurs (antThal). Il reçoit ses informations du système de représentation des entités en provenance du PrC / alErC dans le cas d'un binding items-contextes, et du système de représentation contextuelle par l'intermédiaire du PhC / pmErC et du cortex rétrosplénial, régions elles-mêmes alimentées par le cortex occipito-pariétale stockant la représentation spécifique du contenu contextuel d'un événement. Après un binding de « high-resolution » réalisé au sein de l'hippocampe (DG et CA3) ces informations sont ensuite intégrées et stockées de manière indépendante l'une de l'autre. La manière dont les individus interprètent ces représentations est médiée d'après les connexions entre le cortex rétrosplénial et l'hippocampe avec le cortex préfrontal ventromédian du système de « self-referential » de la personne. Il est donc proposé que les processus de familiarité et de recollection dépendent de systèmes centraux distincts, et donc de régions cérébrales différentes. Cependant, la récupération, dont nous parlons ci-dessous, dépend essentiellement du système d'attribution.

5.1.2.2 Reconnaissance

Lors de la récupération des informations perceptuelles et conceptuelles d'un(e) objet/entité déjà traité(e), cela déclenche une fluence de traitement accrue, c'est-à-dire une facilité de réalisation de la tâche induisant une diminution de l'activité dans les régions corticales sous-jacentes au système central de représentation des entités. Cependant, le rôle de la fluence est discutable, car elle n'est pas suffisante, à elle seule, pour créer la familiarité. En conséquence, le modèle de mémoire intégrative soutient qu'il est impossible d'expliquer le processus de familiarité sans prendre en compte le rôle du système d'attribution. La précision de l'implication des régions du système de représentation des entités dans ce processus de familiarité dépendra du type de tâches et des lésions de ces régions qui n'affectent pas nécessairement toutes les formes de familiarité. Cependant cela ne sera pas plus développé ici, mais le point 2.1.2 de la revue de Bastin & al. (2019) est important pour en apprendre davantage sur le sujet ainsi que sur le rôle des autres régions et des réseaux de l'attention pouvant interférer avec ces processus.

La recollection d'un événement débute avec l'exposition partielle à des informations d'un épisode passé, déclenchant la réactivation complète du souvenir de cet événement par le processus de complétion de pattern au sein de l'hippocampe. Les informations sensoriperceptuelles et visuospatiales stockées dans des régions cérébrales postérieures sont ramenées à la conscience et font immerger la recollection complète du souvenir de l'événement. De manière plus précise, les informations démarrent de l'hippocampe en direction des régions du néocortex par l'intermédiaire des corps mamillaires, du noyau antérieur thalamique et du cortex rétrosplénial (RsC). Ces régions font partie du circuit de papez, qui est la voie essentielle de ce processus de recollection. En plus d'être composant de ce circuit, le cortex rétrosplénial a un rôle crucial. Par ses connexions avec le cortex parahippocampique (PhC), le cortex occipital (OPC) et le cortex cingulaire ventral postérieur (vPCC), on l'identifie comme un nœud central de connectivité au sein de ce processus, notamment par sa connexion avec le vPCC. Cette liaison vPCC-RsC joue un rôle de « pivot » entre l'hippocampe et les autres régions du néocortex stockant les détails sensoriperceptuels de la mémoire. Il s'agit donc bien d'une région primordiale (RsC) pour la recollection d'un souvenir, faisant partie du système central de représentation contextuel, des dommages de cette zone empêchent la réactivation du contenu conduisant à l'amnésie. Contrairement au vPCC, étant extérieur à ces systèmes centraux, le RsC jouerait davantage un rôle de soutien en contribuant à la qualité du souvenir et à l'expérience subjective de la mémoire lors de la

récupération plutôt qu'au stockage des informations. La distinction entre le cortex cingulaire postérieur ventral et dorsal ainsi que leurs fonctionnements dans le circuit de la mémoire et ses interactions avec les réseaux de l'attention est un chapitre qui n'est pas développé ici, mais qui est approfondi dans la revue de Bastin & al. (2019). Finalement, l'intervention de mécanismes d'attribution évaluant la quantité de détails récupérés ainsi que leur pertinence déterminera s'il s'agit d'un souvenir recollecté ou d'un sentiment de familiarité.

5.1.2.3 Interaction

Bien que les systèmes centraux qui génèrent la recollection et la familiarité soient différents, il est important de savoir que ces systèmes interagissent. Cela se produit quand les représentations provenant du système central des entités et celles du système de représentation contextuel sont associées au sein du système central relationnel afin d'être utilisées lors du processus de complétion de pattern par exemple. C'est également le cas lorsqu'un sentiment de familiarité face à un indice partiel nous pousse à chercher consciemment en mémoire des informations supplémentaires sur cet indice. Cette stratégie de recherche est médiée par le cortex préfrontal ventrolatéral (vlPFC) qui tente de spécifier les informations contextuelles associées à l'indice afin d'arriver à la recollection (Ex : voir un visage qui ne nous semble pas inconnu dans la foule et réfléchir à qui est cette personne). Ainsi le système d'attribution exerce un contrôle sur le sentiment de familiarité, pouvant exclure un stimulus faisant en réalité partie d'un autre souvenir. Les attentes liées à la tâche, ainsi que les objectifs personnels du sujet peuvent également peser dans la balance entre le sentiment de familiarité et la recollection.

Dans le modèle de la mémoire intégrative, tout comme les modèles mettant l'accent sur la nature des représentations utilisées pour la mémoire, les systèmes centraux stockent des contenus spécifiques qui servent dans les tâches de mémoire à récupérer ce qui a été vécu (les objets, les personnes, les actions, les paramètres, etc.). Mais ces représentations peuvent être utilisées pour effectuer d'autres tâches. En effet, on a constaté que la discrimination perceptive entre des entités dont les caractéristiques se chevauchent et leur maintien dans la mémoire à court terme impliquent le cortex entorhinal périrhinal/antérolatéral (Graham & al., 2010). De même, l'hippocampe utilise des représentations relationnelles dans la navigation, la mémoire à court terme, la discrimination perceptuelle et l'imagination (Clark & Maguire, 2016). Ainsi, même si la recollection et la familiarité recrutent distinctivement des représentations relationnelles et d'entités, ce ne sont pas les seules fonctions à le faire.

5.1.2.4 Déficits en reconnaissance

Des lésions hippocampiques ou l'atrophie en raison de l'avancée en âge peuvent empêcher l'encodage et la récupération des représentations relationnelles et entraver ainsi la possibilité de revivre tous les détails d'un épisode passé. Tandis que les lésions périrhinales/entorhinales impactent le sentiment de familiarité vis-à-vis de représentations déjà créées, et plus spécifiquement parmi les représentations ayant une trace mnésique conjointe (Brandt & al., 2016). Si les mêmes représentations sous-tendent la mémoire épisodique, la mémoire à court terme et la perception, un patient présentant une lésion sélective de l'hippocampe devrait présenter une utilisation altérée des représentations relationnelles dans diverses tâches, au-delà du domaine de la mémoire épisodique. Il semblerait également que dans certains cas de lésion préfrontale, le processus de recollection soit impacté (Anderson & al., 2011). Cependant, ce n'est pas unanime, étant donné que les régions préfrontales ne soutiennent pas ce processus en tant que tel.

Pour conclure, il semblerait que l'articulation du modèle autour de l'interaction entre les différents systèmes centraux et le système d'attribution soit l'aspect le plus novateur de la théorie de la mémoire intégrative. Jusqu'à présent, ces principes issus des théories de l'attribution n'ont jamais été intégrés avec les processus de familiarité et de recollection. Ce modèle s'inspire des modèles neurocognitifs précédents, et en est le complément, car il intègre à lui seul différents principes qui permettent la génération de nouvelles hypothèses et questions à investiguer. Il permet également de servir de cadre de référence dans la compréhension des différentes altérations de la mémoire, qu'elles soient liées au vieillissement naturel, ou à d'autres causes telles que les pathologies, l'amnésie, l'épilepsie ou la démence.

5.1.3 Mémoire épisodique et navigation spatiale

La mémoire spatiale concerne la partie de la mémoire d'un individu responsable de l'enregistrement des informations concernant l'espace environnant, aussi bien égocentrées (relatives à la position du sujet lui-même) qu'allocentrées (position d'un objet relativement à un autre objet ou emplacement). Elle est ainsi requise pour la navigation spatiale dans un environnement connu, familier ou inconnu. La navigation est définie comme le processus par lequel les gens contrôlent leurs mouvements à l'aide d'indices environnementaux afin qu'ils puissent atteindre leurs objectifs sans se perdre (Darken & Sibert, 1993). La navigation dépend donc de la mémoire spatiale et des capacités motrices de l'individu.

Il semblerait donc que l'hippocampe joue donc un rôle clé dans la navigation spatiale en agissant comme une réelle carte cognitive de nos déplacements et des lieux que l'on rencontre. Ces cartes agissent comme des représentations mentales de l'environnement incluant des informations sur les distances et les directions. Historiquement, la théorie spatiale de O'Keefe & Nadel (1978), influencée par les théories de Tolman sur les « cartes cognitives » (1948), ayant donné lieu à l'ouvrage « The hippocampus as a Cognitive Map » (1978), est à l'origine des théories hippocampiques reliant l'hippocampe à l'espace. Cependant, il y a eu deux grandes philosophies sur le rôle de l'hippocampe. Selon l'une d'elles, et comme nous venons de le développer dans les chapitres précédents, l'hippocampe est essentiel pour la mémoire : c'est-à-dire notre capacité à recollecter à la fois des expériences spécifiques et les connaissances générales qui en découlent. L'autre voit l'hippocampe comme le centre d'un système de navigation, soutenant la capacité du cerveau à calculer des itinéraires pour traverser l'espace physique.

Ces deux points de vue ont émergé en grande partie grâce à des axes de recherche indépendants, et il n'en existe quasiment pas ayant comparé ces deux aspects simultanément. Certains auteurs ont tout de même récemment tenté de combler l'écart entre ces points de vue opposés. Milivojevic & Doeller (2013), par exemple, ont suggéré que la mémoire et la navigation spatiale reposent toutes deux sur une machinerie neurale qui représente l'espace comme une carte mentale de lieux interconnectés. Eichenbaum & Cohen (2014) ont examiné ces points de vue dans la perspective de leur théorie selon laquelle l'hippocampe forme une " mémoire de l'espace " où les événements et les épisodes sont intégrés dans des réseaux relationnels (Eichenbaum & al., 1999). L'exemple le plus simple d'un " espace " abstrait soutenu par l'hippocampe, parallèle à l'organisation de l'espace physique, est l'organisation des souvenirs dans le temps. Les théories de la mémoire épisodique mettent l'accent sur cette idée

que les souvenirs sont représentés dans un contexte spatiotemporel spécifique (Tulving, 1983).

La recherche animale a d'ailleurs grandement contribué au développement de ces théories. Premièrement, des études chez les rongeurs, ainsi que chez les singes, ont mis en évidence de nombreux neurones hippocampiques agissant comme des « cellules de lieux » appelés « place cells » en anglais (O'Keefe, 1971). L'activation de ces cellules correspond en majeure partie à des cellules pyramidales au niveau de l'hippocampe et à des cellules granulaires dans le gyrus denté, et en minorité, à d'autres cellules qui sont des interneurons plus diffus et non localisés. Deuxièmement, des lésions spécifiques de la formation hippocampique (hippocampe dorsal) chez les rongeurs perturbent gravement l'acquisition de cette aptitude dans des tâches de navigation spatiale. Par exemple, dans les labyrinthes radiaux, les rats ne savent pas quels bras sont remplis avec de la nourriture et lesquels ne le sont pas, ils rentrent alors dans des bras dont ils ont déjà récolté la nourriture (Olton & al., 1978). De même, les rats présentant des lésions hippocampiques complètes sont incapables de trouver une plateforme submergée invisible dans un labyrinthe d'eau de Morris lorsque seuls des indices distaux peuvent être utilisés pour localiser la plateforme (Morris & al., 1990).

Chez l'homme, le même type de cellules a été mis en évidence lors de l'activation des cellules hippocampiques, « grid cell », dans des tâches de navigation spatiale. Des études en imagerie fonctionnelle ont montré que le rappel d'itinéraires à travers un environnement complexe (familier) active la région hippocampique de l'hémisphère droit (Maguire & al., 1998). Cependant, l'activation était spécifique aux tâches de navigation, car l'hippocampe n'était pas engagé lors du simple rappel de points de repère, ce qui serait dépendant du cortex périrhinal. Consultons maintenant un des modèles ayant tenté de synthétiser ces cellules de lieux ainsi que les régions sous-jacentes et leur implication dans une tâche de mémoire spatiale.

L'hippocampe et ses régions adjacentes jouent donc un rôle particulier dans la perception et la mémorisation de l'espace. La figure 18 ci-dessous représente une grande arène entourée de bâtiments gris qui synthétisent un modèle de la mémoire spatiale de type « Navigational Model » de Bird & Burgess (2008) sur la fonction spatiale hippocampique. Dans la partie A, le bâtiment au nord a un cadran d'horloge d'un côté et un motif de type « smiley » de l'autre. Un homme occupe d'abord l'emplacement rouge (près du bâtiment « ouest » avec le cadran de l'horloge en vue) puis se déplace vers l'emplacement bleu (près du mur « est » avec le smiley en vue). La partie B de la figure représente un ensemble de cellules

de lieux de l'hippocampe. L'une des parties est active lorsque l'homme se trouve à l'emplacement rouge et l'autre est active lorsque l'homme se trouve à l'emplacement bleu. La partie C de la figure représente les cellules du cortex périrhinal qui sont activées par les objets visuels. La cellule bleue est active lorsque le smiley est visible et la cellule rouge est active lorsque le cadran de l'horloge est visible. La partie D de la figure représente les cellules du cortex parahippocampique qui sont actives lorsqu'un item est présent dans l'environnement à une certaine distance et en direction de l'observateur (appelé « boundary vector cells »). La distance de ces cellules par rapport au centre indique la distance réelle entre les items et la position de l'homme (en position rouge, le bâtiment « ouest-est » proche et le bâtiment est éloigné ; en position bleue, le bâtiment « ouest-est » éloigné et le bâtiment est proche). Les connexions réciproques entre les trois types de cellules permettent une représentation unique, appelée complétion de pattern (processus déjà discuté ci-dessus). Cependant, les cellules de lieu sont influencées par une combinaison d'inputs perceptuels et d'informations liées au mouvement personnel, qui peuvent mettre à jour individuellement la représentation des cellules de lieu.

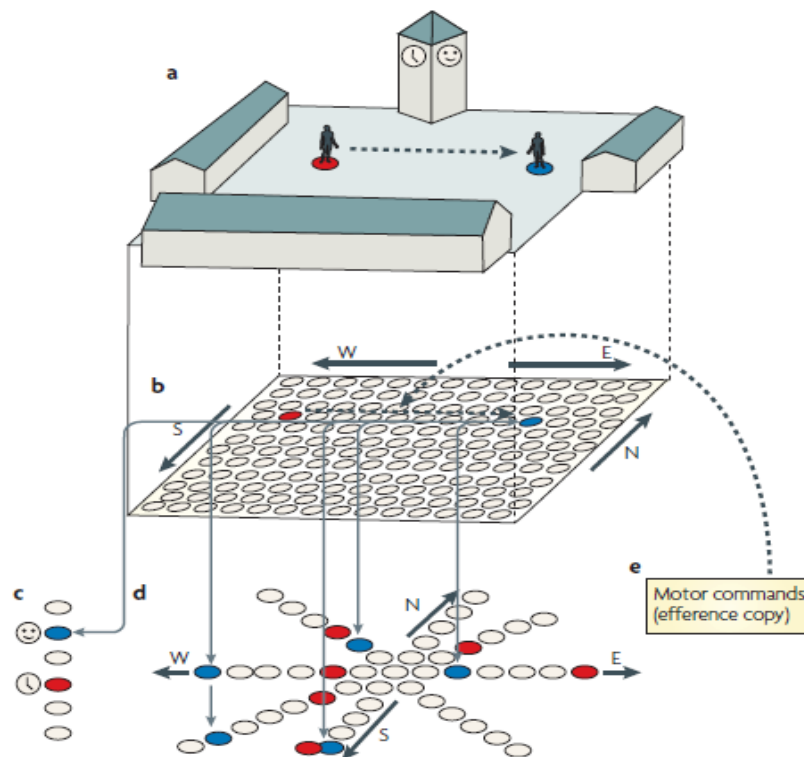


Figure 18 : Illustration du modèle de la mémoire spatiale (Navigational Model) de Bird & Burgess (2008) A : représentation de l'homme dans l'espace, avec à gauche (rouge) vue sur le cadran de l'horloge, à droite (bleu) vue sur un visage de type « smiley ». B : Activation des cellules de lieu de l'hippocampe en fonction de la position de l'homme dans l'espace. C : Activation des cellules du cortex périrhinal en fonction du type d'input (horloge vs smiley) qui est observé par l'homme. D : Activation parahippocampique en fonction de la position de l'homme dans l'espace par rapport aux stimuli qui l'entourent.

Ce modèle n'est pas le seul modèle computationnel ayant été établi concernant l'organisation spatiale hippocampique, mais c'est le seul modèle qui a été comparé, à la fois aux données électrophysiologiques des cellules de lieu chez le rat, et aux données comportementales des sujets humains. Il a pu rendre compte avec succès des effets de la modification de la taille de l'environnement sur les cellules de lieu et sur les emplacements mémorisés des objets (Madl & al., 2015). Cependant, il existe d'autres modèles tout aussi intéressants les uns que les autres qui ne seront pas développés dans ce travail, pour une revue les comparant, voir les chapitres 3 et 4 l'article de Madl & al. (2015).

L'hippocampe assure également un rôle lors de la navigation spatiale. Une étude a été réalisée sur des chauffeurs de taxi londonien (Maguire & al., 2000). En tant que taximen, ils doivent connaître les emplacements d'un grand nombre de lieux et les itinéraires les plus rapides. Cette étude a montré que la partie postérieure de l'hippocampe de ces conducteurs est plus grande que celle d'un citoyen lambda, et la durée de la fonction du conducteur est positivement corrélée avec l'augmentation du volume de la région cérébrale. Il a également été constaté que le volume total de l'hippocampe ne changeait pas, car l'augmentation observée postérieurement se faisait aux dépens d'une diminution de la taille de la partie antérieure (Maguire & al., 2000).

Pris ensemble, ces résultats suggèrent clairement que l'hippocampe joue un rôle critique lors de l'encodage et de la récupération de la mémoire spatiale, ainsi que lors de la navigation spatiale. Lorsque l'hippocampe est dysfonctionnel et que l'orientation est affectée, il peut être difficile pour les gens de se rappeler la manière dont ils sont arrivés à un endroit, c'est un symptôme courant de l'amnésie (Goodrich-Hunsaker & al., 2010). Par conséquent, un hippocampe intact est nécessaire pour l'apprentissage initial et la rétention à long terme de certaines tâches de mémoire spatiale. L'hippocampe est connecté avec d'autres régions cérébrales également composées de « place cells », notamment le cortex entorhinal. Ensemble, ces cellules forment un réseau servant de mémoire spatiale, certains chercheurs soumettent d'ailleurs l'hypothèse que les cellules entorhinales servent d'entrée aux inputs joignant la zone hippocampique (Madl & al., 2015).

Cependant, la mémoire spatiale semble ne pas être la seule fonction médiée par l'hippocampe concernant l'espace environnant (visuel, sonore, etc). En effet, plusieurs études chez l'homme illustrent la façon dont la structure et le fonctionnement de l'hippocampe varient en fonction de l'expérience dans des modalités qui sont principalement régies par des dimensions dépassant une simple cartographie dans le temps ou l'espace. Par exemple, Teki &

al. (2012) ont trouvé de la matière grise hippocampique plus importante chez des accordeurs de piano professionnels navigant dans une « gamme sonore complexe » (soundscape en anglais). L'accord du piano étant un processus séquentiel où l'accord de la note courante dépend de la note accordée précédemment. Les accordeurs de pianos utilisent donc des repères de hauteur et de rythme, tout en naviguant entre ces repères afin d'obtenir un accord idéal de l'instrument. Il y avait donc une corrélation positive entre le volume de matière grise présent dans l'hippocampe et le nombre d'années d'expérience dans l'accord des pianos chez les musiciens. Ce qui indique le rôle de l'hippocampe dans le soutien de la navigation mentale dépendante de l'expérience dans les scènes sonores conceptuelles. Cela fait un peu penser aux travaux de Maguire sur les taximen londoniens qui, pour rappel, développent la connaissance de l'aménagement des rues londoniennes suite à la navigation répétée de celles-ci. Bien que ces études ne nous informent pas sur les mécanismes computationnels effectués au sein de l'hippocampe, elles indiquent néanmoins que l'acquisition extensive de connaissances abstraites dans de nombreux domaines implique des changements structurels dans la matière grise de l'hippocampe. Une autre étude de Tavares et al. (2015) a mis en évidence que les cartes cognitives humaines pouvaient s'étendre à l'espace social.

D'autres études animales et humaines ont montré que l'hippocampe est nécessaire pour relier et organiser les souvenirs associés à des éléments communs ou qui forment une organisation hiérarchique, suggérant une fonction fondamentale de l'hippocampe dans l'association de nos souvenirs (Bunsey & Eichenbaum, 1996., Heckers & al., 2004). En outre, plusieurs études ont montré que les patterns d'activité de l'hippocampe contiennent également des informations sur des variables contextuelles non spatiales, notamment le contexte de la tâche et le contexte temporel (Naya & Suzuki, 2011). Ensemble, ces résultats suggèrent que l'hippocampe joue un rôle très spécifique dans la mémoire épisodique en formant des représentations dépendantes du contexte qui relient des entrées temporellement contiguës, mais caractéristiquement distinctes. Cette hypothèse va bien dans le sens de ce qui était postulé au départ par Tolman (1948). Il pensait que les cartes cognitives ne servent pas uniquement à cartographier les espaces physiques, mais aussi un large éventail d'espaces cognitifs. Les études chez les amnésiques semblent d'ailleurs soutenir cette théorie, car les dommages causés à l'hippocampe entraînent une amnésie globale comprenant des domaines spatiaux et non spatiaux (Squire & al., 2004).

Une méta-analyse de Eichenbaum (2017), précise que l'hippocampe est d'autant plus important dans les tâches impliquant une navigation spatiale complexe requérant

des repères spatiaux couplé à une forte demande attentionnelle pour se souvenir des objectifs et expériences récentes. Tels que l'intégration de chemins multiples ou la poursuite d'un but en tenant compte d'un plan/carte. Dans cette description on comprend l'importance de l'hippocampe dans l'organisation des informations spatiales liées à la tâche, mais également non spatiales telles que : les consignes de l'exercice à réaliser, l'ordre des événements, l'organisation hiérarchique sociale et toute autre information qui forme une continuité d'association en lien avec ces informations spatiales.

En conclusion, une perspective récente était de tenter de concilier la mémoire et les cartes cognitives spatiales, toutes deux issues de la fonction hippocampique (Eichenbaum & Cohen, 2014). Les expériences discutées ici soutiennent l'idée que la fonction de l'hippocampe incarne chacune de ces propriétés, montrant qu'en plus du contexte spatial, l'hippocampe code une grande variété d'informations sur le contexte temporel et situationnel, et qu'il crée une organisation systématique des informations sur les objets en relation avec le contexte spatiotemporel dans lequel ils ont été rencontrés. Ces éléments devraient nous amener à conclure que le rôle hippocampique dans la navigation est de soutenir une forme particulière d'organisation de la mémoire en lien avec la navigation spatiale.

5.1.4 Mémoire à court terme

La mémoire à court terme (MCT) peut être définie comme le mécanisme de mémoire qui nous permet de retenir une quantité d'informations limitée durant une courte durée. Elle retient de manière temporaire une information analysée, que celle-ci soit effacée ou envoyée à la mémoire à long terme. La mémoire à court terme a donc deux propriétés principales : une capacité limitée (7 items +/- 2) et une durée déterminée (+/- 30 sc. Cela est toutefois modulable d'un individu à un autre et peut être influencé selon certaines stratégies).

Contrairement aux hypothèses formulées antérieurement, l'hippocampe semble ne pas sous-tendre simplement la mémoire à long terme (MLT), mais supporte plutôt les composants d'un binding complexe pouvant subvenir au sein de la mémoire épisodique, de la navigation spatiale, de la mémoire de travail (MT) et de la perception. Cependant, la question de la dégradation ou conservation de la mémoire à court terme chez les patients amnésiques est à nuancer. En effet, on ne peut pas parler d'une dégradation ou d'une conservation absolue de celle-ci chez les patients atteints de lésions hippocampiques, car cela est plus complexe.

L'hippocampe semble jouer un rôle critique dans les conditions nécessitant des informations associatives complexes de haute résolution (« high-resolution » selon Yonelinas, 2013), telles que la mémoire de travail pour les scènes complexes et les tâches nécessitant la mémorisation d'emplacements/informations, précises sur les caractéristiques d'un objet. Certaines études ont donc démontré une répercussion déficitaire des lésions hippocampiques dans certaines tâches élaborées de MT, et non dans d'autres étant plus simplistes. Par exemple, Olson & al. (2006) ont constaté que les patients souffrant de lésions focales de l'hippocampe présentaient une mémoire à court terme altérée pour les associations objet-localisation, mais une mémoire à court terme normale pour les objets individuels. On suggère donc que l'hippocampe serait nécessaire pour modifier mentalement les points de vue dans une scène imagée dite « complexe ». Par exemple, la mémorisation d'un objet et de son emplacement précis dépendra de l'hippocampe (Hartley & al., 2007). Au contraire, s'il s'agit d'une tâche de mémoire de travail plus élémentaire comme des empan de mots/chiffres (Spiers & al., 2001) ou des séries du « block tapping » test (Milner, 1971), les dommages hippocampiques n'impactent pas les performances.

Ces conclusions ont conduit à la proposition selon laquelle le lobe temporal médian, en particulier l'hippocampe, serait essentiel à la mémoire à court terme pour les informations associatives ou relationnelles. Ce point de vue rejoint la proposition théorique de Yonelinas (2013) développée ci-dessus concernant les deux caractéristiques continues des associations

entre un objet, c'est-à-dire la complexité, et la résolution de celui-ci. Pour rappel, si on en croit cette théorie, Yonelinas (2013) prédit que l'hippocampe sera critique pour les associations qui impliquent pour les représentations complexes à haute résolution (par exemple, une couleur ou un emplacement précis associé à un objet) alors que l'hippocampe sera moins impliqué dans les associations qui dépendent de représentations à basse résolution (par exemple, orange vs bleu ou gauche vs droite). Cette hypothèse a d'ailleurs été soutenue par des travaux de Yonelinas (2016) et de Kolarik (2016) montrant qu'en plus de la mémoire à long terme, l'hippocampe joue un rôle essentiel dans la mémoire à court terme et dans la perception des scènes complexes.

Cependant, la dégradation des capacités en MT n'est pas une fatalité dans toutes les tâches d'association étant donné que l'hippocampe n'est pas la seule zone intervenant dans ce type de processus. D'autres auteurs pensent qu'il ne s'agit pas d'une perturbation de la MCT par les lésions de l'hippocampe, mais plutôt d'une perturbation de la résolution des informations conservées au sein de celle-ci (Watson & al., 2013 ; Jeneson & al., 2010). Il semblerait dans ce cas que les déficits reflètent une incapacité à former des représentations de la mémoire suffisamment distinctes. Ainsi, les travaux actuels s'inscrivent dans la lignée de travaux antérieurs suggérant un rôle de l'hippocampe dans la séparation de pattern afin de surmonter l'interférence de représentations mémorielles similaires (Yassa & Stark, 2011). Des recherches ultérieures traitant spécifiquement de l'implication de la mémoire associative en MCT seront donc nécessaires. Certains auteurs ne parlent pas seulement de mémoire à court terme lors des exercices impliquant la MCT mais également de la perception qui pourrait influencer la manière dont les sujets perçoivent et, par la suite, retiennent les informations contextuelles de la tâche.

5.1.5 Mémoire à court terme et perception

La perception représente l'ensemble des mécanismes et processus par lesquels l'organisme prend connaissance du monde et de son environnement sur base des informations sensorielles. La région hippocampique semblerait également jouer un rôle sur celle-ci.

Une étude de discrimination perceptive a mis en évidence que la manière dont les sujets procèdent pour distinguer des différences entre deux images dépend du type de changement perçu entre ces stimulus (Aly & Yonelinas, 2012). En effet, lorsque des détails spécifiques sont modifiés entre les items, l'individu discerne cette perception comme un changement conscient d'un détail précis de l'image (= « state-based perception » ex : apparition/modification d'un objet). La perception de ces légères modifications seraient soutenue par le cortex périrhinal jouant un rôle dans le traitement des informations plus locale (Yonelinas, 2013). Au contraire, lorsqu'il s'agit d'une modification plus globale telle que la modification de la forme d'un objet ou de sa perspective (= « strength-based perception »), ces modifications seraient soutenue par l'hippocampe jouant un rôle dans le traitement des informations plus complexes (Yonelinas, 2013).

Bien que très peu d'études aient réussi à mesurer ces deux types de processus/stratégies indépendamment l'une de l'autre, les résultats de l'étude de Aly & Yonelinas (2012) ont mis en évidence que les patients avec des lésions hippocampiques avaient des performances nettement moins bonnes que les patients contrôles en termes de « strength-based perception », c'est-à-dire lorsque le changement concernait une modification contextuelle plutôt que locale, faisant donc appel aux capacités de l'hippocampe. Les sujets déclaraient percevoir un degré de changement, mais ne savaient pas expliquer ce qui avait changé exactement.

Il semblerait que les déficits observés suite à des lésions de l'hippocampe fassent davantage référence à des erreurs de jugement « strength-based » impliquant des caractéristiques relationnelles, plutôt que « state-based » nécessitant une analyse locale des détails. Lors de tâches de discrimination perceptive de type « oddity judgement », les participants doivent rejeter un stimulus sur base d'un critère par rapport aux autres (ex : une couleur, une forme ou un visage différent). Quant à elles, les tâches d'appariement perceptif font intervenir deux stimuli qui doivent être associés parmi un ensemble de stimuli (ex : un stimulus cible vs deux stimuli dont un est associé au stimulus cible et l'autre est un leurre). Ces deux types de tâches ont permis de montrer qu'un patient hippocampique avait des déficits en discrimination. Ces déficits étaient mis en évidence avec des stimuli complexes

tels que des scènes, mais non face à des visages, des objets ou des couleurs (Barensse & al., 2007). Notons que les résultats issus des tâches d'appariement perceptif n'ont pas fait l'unanimité, dans le sens où les individus ont tendance à se focaliser sur des détails précis tout en cherchant s'il existe une différence, ce qui permet au patient hippocampique de mobiliser davantage les processus spécifiques faisant appel aux régions parahippocampiques telles que le cortex périrhinal et donc de performer naturellement lors de ces tâches (Baxter, 2009).

Pris ensemble, ces résultats suggèrent que l'hippocampe soutient la perception, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme en représentant des liaisons à haute résolution (Yonelinas, 2013).

6 Vieillessement cognitif et impact sur les fonctions liées à la région hippocampique

Lorsqu'on vieillit, la fonction de mémoire est particulièrement sensible aux effets du vieillissement, et la perte de mémoire est l'une des plaintes les plus fréquentes chez les personnes âgées. La question qu'on peut légitimement se poser est de savoir si ce déclin de la mémoire et des processus liés à la région hippocampique représente un processus pathologique ou s'il fait partie du vieillissement normal. La diminution de la capacité à acquérir de nouvelles informations doit-elle être considérée comme faisant partie de la sénescence normale, ou le déclin de la mémoire reflète-t-il un processus pathologique ? Il s'agit d'une question fondamentale pour établir la portée complète du vieillissement cortical et pour caractériser l'impact cognitif liées à l'âge.

Les études sur la mémoire en neurosciences cognitives du vieillissement ont décrit deux modèles distincts de différences liées à l'âge. Premièrement, certaines études ont fait état d'une diminution de l'activité liée à la récupération dans certaines zones du cerveau chez les personnes âgées, ce qui reflète probablement une baisse de l'intégrité fonctionnelle de ces régions (voir Dennis & Cabeza, 2008 pour une revue). Deuxièmement, et peut-être de façon plus inattendue, un nombre croissant de recherches a révélé une augmentation des activations dans certaines zones du cerveau liées à l'âge, en particulier dans les zones frontales et pariétales (Bishop & al., 2010).

Concernant la formation hippocampique, ce n'est pas une structure simple, elle est constituée de sous-régions anatomiques distinctes qui ont été développées dans le premier chapitre ci-dessus : le cortex entorhinal, le gyrus denté, les cornes d'Ammon (CA1 à CA3) et le subiculum. Comme les populations neuronales de chaque sous-région ont des phénotypes moléculaires uniques, les sous-régions sont différentiellement vulnérables aux mécanismes de dysfonctionnement. En ce qui concerne l'hippocampe, le déclin de la mémoire serait le résultat d'une détérioration progressive et non pathologique. Ce qui n'est pas le cas du cortex entorhinal, région précocement touchée par la maladie d'Alzheimer (MA). Une maladie neurodégénérative constituant la cause la plus fréquente de démence et impactant principalement la mémoire. Un aspect important de la physiologie de l'hippocampe est que les sous-régions ne fonctionnent pas de manière indépendante, elles sont interconnectées. L'hippocampe fonctionne donc comme un circuit, de sorte que les lésions de n'importe quelle sous-région interrompent la fonction globale de l'hippocampe et produisent des déficits de

mémoire qui se chevauchent. La dissociation des diverses causes du déclin de la mémoire lié à l'âge ne peut donc pas être réalisée simplement par des méthodes qui évaluent la fonction globale de l'hippocampe, comme les tests neuropsychologiques. En effet, de cette façon on ne peut pas exactement déterminer quelle sous-région subit des changements normaux liés à l'âge et lesquelles sont atteintes par des processus pathologiques.

Afin de résoudre ce problème, une méthode qui peut évaluer séparément et simultanément les fonctions des sous-régions de l'hippocampe, capturant ainsi les caractéristiques des circuits de l'hippocampe, est nécessaire. L'absence de cette méthode explique en grande partie la controverse en cours sur la nature et les causes du déclin de la mémoire lié à l'âge. Depuis peu, les études IRM permettent de mesurer les propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine² dans les régions censées s'activer dans les tâches expérimentales. Lorsqu'une région s'active, le flux sanguin dans cette région augmente, car elle requiert davantage d'oxygène, ce qui a pour conséquence une diminution du taux de désoxyhémoglobine. Une région hypoactive aura donc un taux anormalement élevé de désoxyhémoglobine, car l'apport en oxygène et son activation sont moindres. Il a été vérifié que cette approche peut détecter le dysfonctionnement de l'hippocampe chez les patients atteints de type Alzheimer (Small & al., 2000).

Les premières recherches ont montré que les neurones hippocampiques chez les personnes âgées ont été considérablement réduits, bien que des études plus récentes ont relativisé cette perte. Une étude longitudinale de Small et collaborateurs (2002) a testé les changements fonctionnels dans les sous-régions de l'hippocampe. Les résultats ont révélé que le signal déclinait dans toutes les sous-régions, mais le déclin différait d'une sous-région à l'autre. Pour le gyrus denté et le subiculum, le signal déclinait de manière continue tout au long de la vie indépendamment du groupe d'âge, alors que le signal dans le cortex entorhinal diminuait de manière discontinue en fonction du temps. Reflétant un déclin pathologique du cortex entorhinal, tandis que le subiculum et le gyrus denté remplissaient les critères de déclin normaux. Les auteurs ont également voulu évaluer la proportion de personnes âgées atteintes

² La désoxyhémoglobine (hémoglobine non liée au dioxygène) est l'indice prédominant dans les globules rouges permettant de mesurer l'activation fonctionnelle des régions cérébrales. Lorsqu'une région s'active, une augmentation de la consommation d'oxygène est compensée par une augmentation de flux sanguin et en résulte une diminution de la concentration en désoxyhémoglobine (MedicineNet., <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=15804> consulté le 28/07/2020 à 17h21).

par ce déclin. Ils ont constaté que 60% des sujets âgés (70 à 88 ans) présentaient une diminution significative du signal dans au moins une sous-région de l'hippocampe. Parmi les personnes âgées présentant un déclin de l'hippocampe, 23% présentaient un déclin prédominant du gyrus denté ou du subiculum et 23% présentaient un déclin du cortex entorhinal. Les participants plus âgés présentant un déclin ont été testés comparativement aux participants sains afin de comparer leurs performances cognitives dans le but de tester si la diminution du signal au sein des régions reflète un déclin de la mémoire. Par rapport aux personnes âgées dont la fonction hippocampique était préservée, celles souffrant d'un dysfonctionnement hippocampique avaient une plus grande baisse des performances de la mémoire, mais pas de la capacité langagière ou du raisonnement abstrait (Small & al., 2000).

Le vieillissement sain est donc associé à des altérations de la mémoire épisodique, bien que toutes les formes de mémoire épisodique ne soient pas également altérées. Par exemple, les personnes âgées en bonne santé présentent des déficits plus importants dans les tests de rappel libre que dans les tests de reconnaissance oui/non (pour une revue, voir La Voie & Light., 1994), et dans les tests de reconnaissance associative que dans les tests de reconnaissance d'un seul élément (pour une revue, voir Old & Naveh-Benjamin, 2008). Et il semblerait que lors du vieillissement, les individus fassent davantage face à un déclin des performances en recollection (hippocampe) par rapport à la familiarité (périorhinal) qui s'avère plus robuste à l'effet de l'âge (Light LL & Prull MW, 2000). Explorons l'évolution de ces processus au sein du vieillissement cognitif sain dans la section suivante.

6.1 Déclin lors de l'encodage

L'impact du vieillissement sur le déclin des processus d'encodage en lien avec la séparation et la complétion de pattern n'est pas négligeable (Stark & al., 2010). La réduction naturelle de la taille du DG pourrait en être responsable en causant des difficultés perceptuelles plutôt que conceptuelles. En dépit d'un grand nombre de preuves à l'appui de la relation entre l'âge et la perte d'intégrité structurelle dans le DG animal, la relation entre le DG humain et l'âge a été controversée (Yassa & al. 2011).

Cependant, au moins à un âge avancé, le volume du DG semble plus affecté par l'âge que le volume de CA3. La diminution des connexions dans la voie perforante entraîne une capacité réduite du DG à résoudre la séparation de pattern entre les inputs d'entrée, ce qui se traduit par une séparation moins efficace de ceux-ci. En revanche, les collatérales de Schachter de la sous-région CA3 sont supposés se renforcer, entraînant la consolidation du réseau autoassociatif CA3 dans l'achèvement des patterns. Il pourrait en résulter une réorganisation fonctionnelle des circuits hippocampiques liée à l'âge, dans laquelle la récupération d'informations précédemment stockées (complétion de pattern) deviendrait le processus dominant, au détriment du traitement d'informations nouvelles (séparation de pattern). Cette affirmation va dans le sens des premières hypothèses selon lesquelles le rôle du DG est essentiellement centré sur la séparation plutôt que la complétion, mais nécessite du soutien expérimental ; il a été démontré que la séparation de pattern est moins efficace chez les personnes âgées pour les tâches impliquant des emplacements spatiaux (Stark & al. 2010), des objets visuels (Holden & al. 2013) et l'ordre temporel des éléments dans une séquence (Tolentino & al. 2012). Les études de neuroimagerie confirment ces changements liés à l'âge et peuvent être associées à des modifications fonctionnelles et structurelles du réseau hippocampique chez les personnes âgées (Yassa & al. 2011).

Des changements structurels liés à l'âge dans la voie perforante, ainsi que des changements fonctionnels dans les régions DG et CA3, sont corrélés avec une diminution de l'activité de séparation de pattern (Yassa & al. 2011). Ces changements liés à l'âge peuvent entraîner un passage du traitement de l'information nouvelle à une dépendance excessive à l'égard de la récupération des représentations mémorisées. Les résultats de l'étude de Holden & al. (2013) selon lesquelles des sujets âgés pathologique étaient plus susceptibles d'identifier les stimuli leurre comme étant anciens plutôt que similaires, viennent appuyer cette théorie. Conformément à l'hypothèse selon laquelle le cortex entorhinal jouerait un rôle dans la séparation de pattern pour les objets simples (Leal & Yassa., 2018), les changements

fonctionnels dans cette région peuvent également entraîner des difficultés à différencier des leurres en les considérant, à tort, comme similaires au stimulus cible. Dillon & al. (2017) ont également démontré que le dysfonctionnement du DG est associé à un vieillissement normal, alors que la diminution du signal dans le cortex entorhinal (EC) est un indicateur d'un processus pathologique. Pourtant, même chez les adultes en bonne santé, le rétrécissement de l'EC est associé à une diminution des performances de la mémoire (Raz & al., 2004).

L'âge a donc un effet significatif sur la séparation de pattern, mais il semblerait que ce ne soit pas le cas concernant la reconnaissance d'objets. Nous pensons que le DG et CA3 ont des rôles spécifiques dans la séparation de pattern et dans la reconnaissance des objets, et que le subiculum a un rôle générique qui couvre ces différentes exigences. Dillon & al. (2017) ont ensuite cherché à savoir si l'âge ou le volume anatomique des sous-régions avaient un effet médiateur, et ont étudié plus en détail l'importance relative du DG et du SUB. Leurs résultats soutiennent la proposition selon laquelle l'intégrité du gyrus denté est cruciale pour la précision et la vitesse de réponse lors de la séparation de pattern. Alors que CA3 sous-tend la reconnaissance d'objets lorsque la séparation de pattern n'est pas nécessaire. Cependant, l'activité au sein du gyrus denté lui-même, plutôt que ses connexions à la substance blanche, définit la capacité de séparation de pattern. Suite à des analyses plus précises, ils concluent que les effets de l'âge sur la séparation de pattern sont essentiellement médiés par l'atrophie du gyrus denté. Il est tout de même intéressant de souligner que dans leurs études, le volume de CA1 et de l'hippocampe était fortement corrélés négativement avec l'âge, mais ne permettaient pas de prédire la performance de séparation de pattern.

Cependant, bien qu'il existe un certain nombre de preuves indiquant que la séparation de pattern est altérée chez les adultes vieillissants, certaines études récentes suggèrent qu'il peut y avoir une variabilité individuelle liée à l'âge (Stark & al. 2010). Ces différences individuelles dans la séparation de pattern suggèrent d'ailleurs que l'efficacité de ce mécanisme pourrait être un facteur contribuant à la variabilité des capacités de mémoire chez les personnes âgées. En utilisant différentes tâches, Stark & al. (2010) et Holden & al. (2013) ont divisés les personnes âgées en deux groupes distincts selon leurs performances à un test d'apprentissage verbal. Cela leur a permis de constituer un groupe « déficient » qui avaient des performances inférieures à la moyenne, et un groupe « non déficients » qui avaient des performances normales. Ils ont découvert que les jeunes adultes et le groupe de personnes âgées non déficientes obtenaient des résultats significativement meilleurs que le groupe de

personnes âgées déficientes lors d'essais dont l'hypothèse était de mettre en application la séparation de pattern.

Les recherches futures devraient viser à identifier les fondements neurobiologiques des différences individuelles dans la séparation de pattern du vieillissement. Il est important de déterminer s'il existe une variabilité interindividuelle correspondante dans le dysfonctionnement des sous-régions hippocampiques spécifiques et/ou d'autres régions telles que le cortex périrhinal ou parahippocampique. À l'heure actuelle, une étude s'est intéressé à ce sujet et les chercheurs ont mis en évidence un déséquilibre dans le circuit aIEC-DG/CA3 caractérisé par une réduction du signal dans le cortex entorhinal antérolatérale, et une augmentation de celui-ci dans le gyrus denté et CA3 (Reagh & al., 2018). On ne sait pas si les différences individuelles dans l'efficacité de la séparation de pattern représentent une variabilité au sein du processus de vieillissement normal ou sont indicatives des premiers stades d'un processus pathologique. Si les déficits de séparation représentent une manifestation comportementale précoce d'une future déficience cognitive, alors les tâches évaluant la séparation de pattern peuvent être utilisées en conjonction avec des évaluations neuropsychologiques standardisées pour détecter les changements pathologiques. Enfin, l'identification d'adultes âgés dont les performances sont similaires à celles des jeunes adultes pour ces tâches et d'autres tâches de mémoire offre une occasion unique d'examiner plus en détail les facteurs impliqués dans la fonction de mémoire préservée au cours du vieillissement.

6.2 Déclin lors de la consolidation

Il est maintenant bien établi que les défauts des mécanismes de plasticité sous-jacents à la potentialisation à long terme (LTP)³ dans l'hippocampe et dans d'autres circuits du cerveau entraînent des déficits d'apprentissage et de mémoire. Avec l'avancée de l'âge, un ensemble de mécanismes neuroanatomiques et neurochimiques ont un impact sur le fonctionnement cognitif spatial en lien avec cette potentialisation (LTP) de l'hippocampe. Cependant cette partie plus technique ne sera pas développée dans ce travail, pour plus d'information, voir les chapitres 4 et 5 de l'article de Lester et al., 2017.

³ La potentialisation à long terme (ou LTP) est un processus de renforcement synaptique très étudié pour son rôle probable derrière plusieurs types de mémoire. (Consulté le 6/08 à 13h50, source : Le cerveau à tous les niveaux https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_07/a_07_m/a_07_m_tra/a_07_m_tra.html).

6.3 Déclin lors de la reconnaissance

Les théories postulant l'existence de deux processus distincts intervenant dans la reconnaissance, à savoir la recollection et la familiarité, ont été développées ci-dessus. Des études portant sur les substrats neuroanatomiques de ces deux processus ont fréquemment révélé que, si la recollection est fonctionnellement liée à l'hippocampe, la familiarité semble quant à elle associée au cortex périrhinal et/ou entorhinal (Yonelinas & al., 2010). Il est intéressant de noter que ces régions sont connues pour être sensibles aux processus de vieillissement normaux et pathologiques.

L'hippocampe est sensible aux effets du vieillissement et de nombreuses études ont démontré une déficience structurelle et fonctionnelle dans l'hippocampe d'individus vieillissant normalement (Raz & al., 2005, cités dans Schoemaker & al., 2017). L'altération de la recollection observée chez les personnes vieillissantes (vieillesse saine et non pathologique) est donc susceptible d'être associée à une réduction de l'intégrité structurelle et fonctionnelle de l'hippocampe survenant naturellement au cours du vieillissement. Pourtant, très peu d'études ont examiné les relations entre les volumes hippocampiques et les performances de recollection chez les personnes vieillissantes. Dans un échantillon d'individus vieillissant sainement, Yonelinas & ses collègues (2007) ont mis en évidence une relation négative entre l'âge et le volume de l'hippocampe, qui était à son tour associée à la performance de recollection. Dans la même étude, ils ont également mis en évidence des associations entre le volume du cortex entorhinal et la familiarité. Toutefois, ils n'ont pas examiné les corrélations avec le cortex périrhinal, une région adjacente souvent liée à la familiarité. Une étude plus récente de Wolk & al. (2011) soutient également une double dissociation entre la familiarité et la recollection dans le lobe temporal médian et a montré que le volume de l'hippocampe gauche prédisait de manière significative la performance de recollection dans un échantillon comprenant des personnes vieillissantes saines et des personnes diagnostiquées avec une déficience cognitive légère (MCI) ou la MA. D'autre part, le volume combiné des structures avoisinantes du lobe temporal médian, telles que les zones entorhinales, périrhinales et parahippocampiques, était un prédicteur plus robuste de la performance de familiarité.

Il est intéressant de noter que malgré le déclin bien documentés du fonctionnement de l'hippocampe et le déclin de la reconnaissance basée sur la recollection, de nombreuses études ont mis en évidence une préservation de la performance globale de reconnaissance chez les personnes vieillissantes, par rapport aux adultes plus jeunes (Fabiani & Friedman, 1997). Pour

expliquer ce résultat, des chercheurs émettent l'hypothèse que les personnes vieillissantes s'appuyaient davantage sur la familiarité que les jeunes pour maintenir leur performance de reconnaissance, malgré un processus de recollection réduit (Schoemaker & al., 2014). Il est également suggéré que le taux accru de fausses alarmes ou de fausses reconnaissances (FA), fréquemment observées chez les personnes âgées, pourrait être lié à cette dépendance accrue à la familiarité.

Une étude de Schoemaker & al. (2017) a d'ailleurs investigué ces hypothèses. Ils ont, comme la majorité de leurs prédécesseurs, observé une diminution de la recollection et une augmentation de la reconnaissance basée sur la familiarité chez les adultes plus âgés, par rapport aux jeunes adultes (Angel & al., 2013; Duarte & al., 2010; Koen & Yonelinas, 2014). Chez les adultes plus âgés, la familiarité, mais non la recollection, a été associée de manière significative et positive au taux de fausses alarmes. Elles semblent être liées à une dépendance accrue à la familiarité plutôt qu'à une diminution de la reconnaissance basée sur la recollection. Des corrélations significativement positives ont été trouvées entre la recollection et les volumes de l'hippocampe, suggérant que la diminution des performances en recollection observée chez les adultes plus âgés est probablement associée à une réduction de l'intégrité structurelle de l'hippocampe. De plus, une analyse de régression incluant comme variables l'âge, l'éducation, le sexe et le volume hippocampique a été réalisée par les auteurs. Seul le volume de l'hippocampe s'est révélé être prédictif significatif de la performance de recollection. D'autre part, aucune relation n'a été trouvée entre la performance de reconnaissance et les volumes des cortex périrhinal ou entorhinal. Ces résultats ont déjà été mis en évidence auparavant par Koen & Yonelinas (2014), ainsi que Angel & ses collaborateurs (2013).

Cependant, il semble y avoir une grande hétérogénéité dans les résultats des études sur la performance en familiarité chez les personnes âgées. Effectivement, d'autres études (Wolk & al., 2011) incluant des patients MCI et MA ont montré que les volumes combinés des cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique prédisaient de manière significative la familiarité, mais ne prédisaient pas la performance de recollection. Une distinction majeure de l'article de Wolk & ses collègues (2011), par rapport à l'étude de Schoemaker, consiste en l'inclusion de patients atteints de troubles cognitifs légers et de la MA au sein de leur échantillon. Alors que l'étude de Schoemaker ne comprenait que des personnes vieillissantes ne présentant pas de troubles cognitifs. Il est donc possible que les altérations entorhinales et périrhinales chez ces individus n'aient pas été suffisamment prononcées pour montrer des

associations avec la performance de familiarité. Ainsi, si les résultats actuels ne soutiennent pas les associations entre le volume des cortex entorhinal/périorhinal et la familiarité, ils n'excluent pas non plus cette possibilité.

La variabilité méthodologique entre les études semble expliquer une partie de la disparité de ces résultats, mais d'autres variables interpersonnelles pourraient également jouer un rôle. À ce stade, les résultats des études suggèrent que la recollection est un marqueur plus précis de l'intégrité hippocampique comparé à d'autres indicateurs de performance de reconnaissance typiques, tels que le taux de réussite (« hit ») ou le taux de fausses alarmes (« FA »).

Une récente étude d'imagerie longitudinale a révélé que les déclin de la mémoire épisodique étaient associés à une diminution du volume de l'hippocampe, ainsi qu'à une diminution de l'activation de l'hippocampe gauche, ce qui suggère que les changements structurels et fonctionnels dans la formation de l'hippocampe sont liés au déclin de la mémoire (Persson & al. 2012). Small & al. (2002) ont rapporté que 60 % d'un échantillon d'adultes âgés avaient une diminution du signal IRM dans au moins une sous-région de l'hippocampe et que ce dysfonctionnement de l'hippocampe était associé à une diminution de la capacité de mémoire. Duverne & al. (2008), ont montré que les personnes âgées avaient une activité accrue liée à la recollection dans l'hippocampe et le cortex visuel extra strié par rapport aux jeunes adultes. D'autres ont mis en évidence l'implication d'un large réseau gauche comprenant les régions préfrontales, pariétal, temporo-pariétal et occipital, ainsi que le lobe temporal droit et le lobe temporal médian antérieur gauche (Morcom & al., 2007). Ces augmentations d'activation peuvent refléter la tendance des adultes plus âgés à compenser leurs déclin en mettant en œuvre des stratégies alternatives.

Suivant ce raisonnement et que l'on sait actuellement sur le sujet, puisque l'hippocampe semble plus sensible au déclin lié au vieillissement et que le cortex périorhinal des personnes âgées est moins impacté par le vieillissement sain, il est naturel d'avancer que tout recrutement supplémentaire de ce type devrait être plus apparent pour les activités liées à la recollection que pour celles liées à la familiarité. Remarque : ces études examinent l'activité neurale liée à la recollection uniquement, et non à la familiarité. Un autre problème potentiel concernant ces études est qu'elles utilisent des paradigmes de " mémoire source " pour évaluer la capacité à recollecter les informations. Avec cette méthode, les éléments associés à des jugements de source incorrects sont utilisés pour indexer la familiarité. Cependant, ils peuvent également inclure une contribution des processus de recollection pour la récupération

d'attributs contextuels qui ne sont pas pertinents pour la tâche de mémoire source. Une autre limite de ces études est que les corrélats cérébraux des processus de recollection ont été isolés en comparant l'activité neuronale pour les items correctement reconnus avec l'activité neuronale pour les items correctement rejetés. En plus des processus de recollection, cette méthode est susceptible d'impliquer également de la familiarité (Angel & al., 2013).

Dans une autre étude s'étant intéressée aux modifications des régions impliquées dans la familiarité, Angel et ses collègues (2013) mettent en évidence une activité basée sur la familiarité dans certaines régions uniquement chez les jeunes adultes. Ce résultat est en accord avec la découverte de Duarte (2010) suggérant une déficience du réseau de familiarité liée à l'âge. Toutefois, il contredit une autre étude (Daselaar & al., 2006) qui a révélé que l'activité dans les régions associées aux processus de familiarité était préservée ou renforcée chez les adultes plus âgés par rapport aux jeunes participants.

Cependant, les performances des aînés dans les tâches expérimentales peuvent être modulées par des variables impliquées au sein des différents protocoles. Des preuves antérieures suggèrent que la performance de reconnaissance des jeunes adultes est moins affectée par la similarité perceptuelle du matériel d'encodage, par exemple. En effet, Schacter & al (1999) ont montré que les individus vieillissants sont plus enclins aux fausses alarmes lorsqu'ils sont confrontés à des stimuli perceptivement similaires. D'après eux, cela était peut-être dû au fait que les individus vieillissants ont tendance à s'appuyer sur une stratégie d'encodage globale et générale, qui peut être moins efficace lorsqu'ils sont confrontés à des stimuli de grande similarité perceptive. Comme les visages sont très similaires au niveau perceptif, ce type de stimuli n'offre probablement que peu de particularités par exemple. Ainsi, il est possible que, dans la présente expérience, les personnes vieillissantes soient sélectivement désavantagées en raison de la faible distinctivité des stimuli, ce qui entraîne un taux plus élevé de fausses alarmes et un recours accru à la reconnaissance basée sur la familiarité.

Les résultats de la méta-analyse de Koen & Yonelinas (2014), ayant analysé 25 articles traitant de l'évolution de la mémoire épisodique chez les personnes âgées en bonne santé, soulignent la pertinence de la sélection de la méthode lors de l'examen du vieillissement. Il semble possible que ce qui constitue une reconnaissance basée sur la recollection ou la familiarité diffère selon la méthode d'estimation utilisée : la familiarité n'étant pas été altérée dans les études utilisant les paradigmes de courbe « ROC » ou les paradigmes de dissociation des processus, mais bien dans les études qui ont utilisé des tâches

« Remember/Know/Guess » (RKG) (voir chapitre sur la mémoire épisodique pour la description des différentes tâches). Alors qu'une étude de Koen & Yonelinas (2018), ayant directement comparé les 3 méthodes au sein du même échantillon avec des conditions strictes en condition RKG, n'a trouvé aucune preuve de déficience de familiarité liée à l'âge dans aucune des trois procédures d'estimation (voir également Prull & al. 2006). Ces auteurs ont néanmoins remarqué que des divergences de résultats sont possibles d'après le type de méthode que l'on choisit d'utiliser. Cette différence pourrait éventuellement être due à des divergences dans la manière dont les instructions sont interprétées par différents groupes de participants, au type de jugement de mémoire requis (c'est-à-dire subjectif ou objectif) ou aux hypothèses sous-jacentes aux différentes méthodes. Un autre facteur qui pourrait modérer l'ampleur des différences est le type de matériel (c'est-à-dire verbal ou non verbal). Certains éléments indiquent que les troubles de la mémoire liés à l'âge pourraient être plus importants pour les supports verbaux que pour les supports non verbaux (Ally & al. 2008, cités dans Koen & Yonelinas, 2014).

Quoi qu'il en soit, si à l'heure actuelle les données répandues peuvent quelquefois être contradictoires. Il semblerait que la recollection soit impactée lorsque l'âge augmente suite à l'évolution naturelle de la région de l'hippocampe, alors que la familiarité serait préservée étant donné qu'elle dépendrait de la région entorhinal altéré dans les processus pathologiques mais non dans l'évolution naturelle. Certaines études ont pourtant émis l'hypothèse d'une atteinte sélective, mais plus réduite, de cette dernière. Les personnes âgées vieillissantes compenseraient leurs déficits en reconnaissance et en recollection en surexploitant ce processus de familiarité et cela a été mis en évidence dans les études de neuroimagerie qui ont souligné une activation dans des régions controlatérales aux régions d'intérêts de ces deux processus (Schoemaker & al., 2014). Il est à noter que plusieurs variables, individuelles, ou propres à la méthodologie et à la procédure des différentes recherches ont pu influencer les résultats. Il faut donc se montrer vigilant et tenter de comprendre avec plus de précision l'évolution contrastée de ces processus de mémoire épisodique à l'avenir.

6.4 Déclin dans la navigation spatiale et impact sur la perception et mémoire à court terme

Alors qu'une grande partie des recherches sur le vieillissement cognitif s'est concentrée sur des fonctions telles que la mémoire, relativement peu d'études se sont penchées sur les modifications issues du vieillissement dans la navigation spatiale. Cela est surprenant, car les structures clés du circuit de navigation du cerveau sont particulièrement vulnérables aux conséquences délétères du vieillissement. Dans les questionnaires, les personnes âgées signalent en effet une baisse importante de leurs capacités de navigation (Burns, 1999), ce qui peut impacter leur mobilité et leur vie sociale.

Cette dégradation des capacités de navigation peut être modulée par une autre variable qui est la baisse des capacités visuelles de ces personnes âgées (l'acuité visuelle, la sensibilité aux contrastes, etc.). Cependant, la perception de la distance des objets statiques n'a pas été altérée dans les études, au contraire les personnes âgées surpassent les jeunes participants en ce qui concerne la perception des distances allocentriques (distance entre deux objets) ou égocentriques (distance entre eux et un objet) dans un environnement (Norman & al., 2009, 2015). Mais contrairement à la perception préservée des relations spatiales statiques, les personnes âgées présentent des déficits subtils dans la perception de la direction et de la vitesse de leurs propres mouvements. Même si les déficits de perception de l'espace liés à l'âge semblent absents pour les indices statiques et relativement subtils pour les indices en mouvement, les personnes âgées montrent souvent des difficultés frappantes dans les tâches d'intégration des chemins. Par exemple, après s'être déplacés dans un environnement inconnu, ils sous-estiment les distances parcourues ainsi que les virages, et sont moins précis lorsqu'ils reviennent au début d'un trajet (Mahmood & al., 2009). Des difficultés de calcul de position et d'orientation à cause de la vulnérabilité de l'hippocampe et des autres structures du lobe temporal médian suite aux conséquences néfastes du vieillissement.

Des contres arguments plaident en défaveur du déclin de l'hippocampe, postulant que les déficits de performance en tâche de navigation spatiale, notamment lorsque les consignes requièrent l'implication de la mémoire de travail, pourraient être liés à une dégradation des régions préfrontales. En effet, une perte des récepteurs NMDA et une inhibition des cellules pyramidales en raison de modifications GABAergiques au niveau de ces régions pourraient engendrer une diminution de la coordination des informations spatiales (McQuail & al., 2016., cité dans Lester & al., 2017). En conséquence, des mécanismes computationnels compromis dans les circuits préfrontaux peuvent entraîner des déficits dans le maintien des

informations sur la position et les objectifs de navigation dans la mémoire de travail, contribuant ainsi aux erreurs de navigation observées dans les études. Une dégradation du système vestibulaire peut constituer un deuxième argument en défaveur de l'implication de l'hippocampe étant donné que lorsque ce système subit une dégradation, cela peut engendrer des troubles de localisation et d'orientation dans l'espace (Adamo & al., 2012). Étant donné que les signaux vestibulaires transmettent des informations sur la translation et la rotation du corps, les modifications du fonctionnement vestibulaire liées à l'âge rendront la perception des mouvements de soi imprécise et créeront des déséquilibres pouvant provoquer des chutes. Tout de même, les dommages vestibulaires peuvent induire un déficit dans les structures en aval telles que l'hippocampe (Brandt & al., 2005), ce qui a un impact sur la précision des mécanismes computationnels liés aux cellules « grid cell ».

Bien que des contre-arguments en défaveur d'un impact de l'atrophie de la région hippocampique liée à l'âge sur la navigation spatiale viennent d'être mis en évidence, son implication dans la navigation spatiale suscite un intérêt considérable et l'apprentissage des lieux et leurs cartographies en dépend principalement. Différentes études ont rapporté des résultats cohérents démontrant une activation hippocampique et parahippocampique réduite ou absente chez les adultes vieillissant par rapport aux jeunes durant la navigation virtuelle (Antonova & al., 2009 ; Meulenbroek & al., 2004 ; Moffat & al., 2006). Cela peut suggérer un manque de recrutement hippocampique ou un passage à des stratégies extrahippocampiques pendant la navigation spatiale chez les participants plus âgés, mais pourrait également résulter d'activations inférieures ou d'une activation dans un ensemble de neurones relativement plus petit chez les participants plus âgés.

Les personnes âgées ont donc plus de mal à planifier un nouvel itinéraire, qui nécessite à la fois la récupération de cartes cognitives en mémoire à long terme et des mécanismes computationnels pour établir l'itinéraire entre la position actuelle et leur destination. Et ce, même si elles ont au préalable appris un environnement avec succès (Harris & Wolbers, 2014). Malgré l'apprentissage ou l'initiation à des stratégies de navigation, les personnes âgées ont également plus de mal à s'orienter et produisent plus d'erreurs de navigation. Et cela est d'autant plus marqué dans les tâches de navigation allocentriques que dans les tâches égocentriques (Head & Isom, 2010). Les résultats comportementaux d'autres études (King & al., 2002) indiquent une altération du traitement de l'information au sein de l'hippocampe, de sorte que les personnes âgées ont plus de difficulté à gérer les changements de point de vue et à stocker une représentation spatiale de l'environnement indépendante du points de vue.

Ainsi, l'apprentissage spatial est une compétence cognitive qui est sujette à un déclin important chez la majorité des adultes âgés, même s'ils sont par ailleurs en bonne santé. Une hyperactivité hippocampique antérieure, notamment au niveau du gyrus denté et de CA3, a été mise en évidence lors de la récupération chez les personnes âgées (Diersch & al., 2019). Cela peut également nuire au traitement de l'information des personnes âgées pendant l'apprentissage spatial, en gênant leur mémorisation de nouveaux environnements spatiaux, même si elles passent beaucoup de temps à les explorer. Cette excitabilité accrue peut également constituer un précurseur de changements ultérieurs au niveau neuronal qui sont connus pour signaler la progression vers la MA (Leal & al., 2017). En plus, il semblerait que l'activité dans l'hippocampe postérieur différerait en fonction de la capacité d'apprentissage globale de l'individu. En effet, dans l'étude de Diersch (2019), il y avait une corrélation positive entre l'activation de cette région et la capacité à générer rapidement une représentation spatiale de l'environnement. Il y a donc une différence entre l'hippocampe antérieur et postérieur ; les représentations antérieures étant plutôt grossières, tandis que les informations au niveau postérieur sont représentées de manière plus détaillée (Poppenk & al., 2013). Dans le même ordre d'idée, c'est pour cela que les individus ayant des niveaux élevés d'expertise, tels que les taximen londoniens, ont des volumes corticaux plus importants au niveau de l'hippocampe postérieur.

Une distinction intéressante pouvant établir un lien entre la fonction de navigation spatiale et les processus liés à la mémoire épisodique au sein de l'hippocampe a été mis en évidence dans une étude de Diersch & al. (2019). Ils ont démontré que les adultes vieillissants avaient plus de difficulté à faire preuve de flexibilité face à de légers changements lors de la récupération des informations spatiales dans les tâches impliquant la recollection. Cela pourrait être dû à des déficits liés à l'âge pour distinguer les nouveaux inputs des inputs familiers lors de la récupération d'informations déjà stockées qui ont été associés à des processus computationnels dans l'hippocampe (c'est-à-dire la séparation et la complétion de pattern). Les déficits davantage marqués en situation allocentrique, nécessitant des associations plus complexes de l'espace, pourraient contribuer à ce pattern de résultats et approuver cette théorie.

Par conséquent, la perte progressive des compétences de navigation chez les personnes âgées est devenue un fait reconnu. La navigation spatiale étant une opération cognitive complexe, comme mentionnée ci-dessus, des défauts peuvent survenir à plusieurs étapes du traitement, et non pas uniquement au niveau hippocampique. Il s'agit notamment de difficultés

computationnelles des informations spatiales à partir des signaux entrants, de défauts de stockage, et de difficultés de planification et de contrôle du comportement de navigation. Revenons sur un fait important, les études montrent clairement que les déficits s'étendent également au-delà des déficiences générales à l'apprentissage spatial et à la mémoire, car ils impliquent également des processus spatiaux hautement spécialisés (par exemple, le traitement du mouvement ou la perception visuelle). En conséquence, les déficits de navigation liés à l'âge résulte d'une combinaison inadéquate du codage spatial suite au déclin de la région hippocampique, ainsi que d'autres problèmes d'apprentissage et de mémoire, qui affecteront également les comportements non spatiaux.

7 Discussion

Au sein de cette revue de littérature, l'objectif était de tenter de combler le fossé entre les théories associées au fonctionnement cognitif de l'hippocampe par l'évaluation de l'évolution de ces processus au sein du vieillissement cognitif sain.

Au fil des années, l'hippocampe a été associé à un bon nombre de fonctions cognitives que nous avons passé en revue. Qu'en est-il et comment peut-on comprendre leurs rôles dans la cognition actuelle ? Dépendent-elles d'une structure unitaire et y a-t-il un processus commun à toutes ces fonctions ? Nous avons ensuite étudié l'évolution de ces fonctions attribuées à l'hippocampe au cours du vieillissement en nous posant les questions suivantes : comment ces fonctions évoluent-elles ? Subissent-elles un déclin avec l'avancée de l'âge ? En outre, celui-ci est-il unitaire ou distinct entre ces différentes fonctions ?

Dans la première partie, nous avons mis en évidence que l'hippocampe différait anatomiquement selon ses sous-régions le composant : CA1-CA2-CA3 (CA4 ?) et éventuellement le DG selon les auteurs (D. Amaral & Lavenex, 2007; Swanson, 1993). Il était également divisible en partie antérieure et postérieure, correspondant aux parties ventrales et dorsales chez le rongeur. À noter qu'on identifiait une partie intermédiaire chez les rongeurs, qui n'était pas mise en évidence chez l'être humain (Anagnostaras et al., 2002). Leur organisation est similaire, mais elles font partie de circuits neuronaux différents assurant des fonctions différentes : l'hippocampe postérieur est davantage impliqué dans la mémoire verbale et des informations conceptuelles, ainsi que dans l'apprentissage de la mémoire spatiale et la navigation (O'Keefe & Nadel, 1978), alors que l'hippocampe antérieur est impliqué dans le conditionnement de la peur et dans le traitement des processus affectifs (Anagnostaras et al., 2002).

Cette distinction anatomique a permis de mettre en évidence que l'hippocampe n'était pas une structure unique, mais dépendait de plusieurs sous-régions étant interconnectées. Ce qui a par la suite laissé place aux développements des mécanismes computationnels impliqués dans l'entrée et la sortie des informations au sein de l'hippocampe, ainsi qu'aux mécanismes de transition de l'information à l'intérieur de celui-ci (Duvernoy et al., 2013). Bien qu'il ait été mis en évidence que compte tenu la complexité de la formation hippocampique (hippocampe + SUB + DG + EC ?), aucun système de référence n'était tout à fait adéquat.

Ensuite, nous avons établi une liste non exhaustive des théories issues des fonctions de l'hippocampe dans la cognition. Historiquement, les théories sur l'olfaction (Brodal., 1947),

sur la régulation des émotions (Papez., 1937) et sur l'inhibition (Nadel et al., 1975) ont été brièvement abordées, car elles ne sont plus d'actualités. À l'heure actuelle, les chercheurs s'intéressent à deux théories principales, partagées entre la mémoire (Milner, 1971) et la cognition spatiale (O'Keefe et Nadel, 1978).

Effectivement, cela fait presque un siècle que l'implication du lobe temporal médian dans la mémoire a été mise en évidence (Papez., 1937). Le cas historique du patient HM, ayant subi une ablation de la région hippocampique, conduisait d'ores et déjà à l'idée que la consolidation des informations au fil du temps impliquait le transfert des souvenirs de l'hippocampe à d'autres parties du cerveau (Milner, 1971). Les chercheurs ont vite compris que l'hippocampe avait des fonctions cognitives très élevées et était impliqué dans tous les aspects de la mémoire déclarative (épisodique, sémantique et spatiale) (Duvernoy et al., 2013).

De nombreuses études présentées dans ce travail de synthèse ont d'ailleurs mis en évidence l'implication de cette région lors de l'encodage, de la consolidation et de la reconnaissance en mémoire. Yonelinas (2013) parle de « binding », un processus par lequel l'hippocampe lie les choses et leurs contextes pour en créer une trace mnésique sur base de deux caractéristiques de l'information : sa résolution (haute vs basse) et sa complexité (simple vs complexe). Cette théorie met en évidence l'implication de l'hippocampe dans les situations requérant un binding complexe de haut niveau pouvant subvenir au sein de la mémoire épisodique, de la navigation spatiale, de la mémoire à court terme et dans la perception (Kolarik, 2016 ; Yonelinas, 2019). L'hippocampe serait donc nécessaire pour encoder mentalement les points de vue dans une scène imagée dite « complexe ». Des études soutenant cette hypothèse ont été présentées dans ce travail, notamment lorsqu'il faut mémoriser un objet et son emplacement précis (Hartley et al., 2007). À contrario, lorsqu'il s'agit de tâches de mémoire de travail plus élémentaires comme des empans de mots/chiffres (Spiers et al., 2001) ou des séries de « block tapping » tests (Milner, 1971), les dommages hippocampiques n'impactaient pas les performances. Dans les études de perception, des déficits ont également été mis en évidence avec des stimuli complexes tels que des scènes, mais non face à des objets ou des couleurs (Barense et al., 2007). Une étude de discrimination perceptive a pareillement mis en évidence que la manière dont les sujets procèdent pour distinguer des différences entre deux images dépend du type de changement perçu entre ces stimuli (Aly & Yonelinas, 2012). Une modification plus globale, telle que la modification de la forme d'un objet ou de sa perspective (« strength-based perception »), serait soutenue par

l'hippocampe jouant un rôle dans le traitement des informations plus complexes (Yonelinas, 2013). Ensemble, ces résultats sous-tendent l'implication de l'hippocampe, non pas dans certaines fonctions cognitives spécifiquement, mais dans l'ensemble des processus relationnels nécessitant des mécanismes associatifs complexes entre les objets et l'espace environnant.

Deux autres concepts qui ont été définis, notamment par l'intermédiaire de la théorie computationnelle de Leal et Yassa (2018), concernent les processus de séparation et de complétion de pattern. Pour rappel, la séparation est la capacité à créer des représentations distinctes et à les stocker indépendamment l'une de l'autre, alors que la complétion est la capacité à compléter un souvenir à partir d'indices partiels. Par l'analyse de différentes recherches, nous avons établi un rôle primordial du DG dans la séparation de pattern, plus particulièrement d'un circuit EC-GD-CA3. Avec une activation supérieure de ces régions face à un input avec un niveau d'interférence élevé (Yassa et Stark, 2011). Nous avons également souligné l'importance du cortex entorhinal et de ses composants latéro-médian dans la désambiguïsation de la trace mnésique similaire. En effet, la partie latérale (LEC), recevant ses inputs en majorité du cortex périrhinal (PrC), semble davantage impliquée dans le traitement du contenu, des objets et des processus d'analyse locale. Alors que le cortex entorhinal médian (MEC), les recevant du cortex parahippocampique (PhC), est impliqué dans le traitement contextuel, spatial et global. Ces informations seront ensuite envoyées vers l'hippocampe et la manière dont les individus les interprètent est médiée par les connexions entre le cortex rétrosplénial et l'hippocampe avec le cortex préfrontal ventromédian du système autoréférencé de la personne (Bastin et al. 2019). Une autre hypothèse ayant été citée, bien que moins développée, concerne le DG et le rôle qu'il pourrait éventuellement jouer dans le stockage de la mémoire associative par l'intermédiaire du processus de complétion de pattern (Buckmaster et Schwartzkroin, 1994 ; Mans et Eichenbaum, 2006). Cependant, cette hypothèse n'a pas été suffisamment investiguée et mériterait d'être davantage étudiée.

L'étude de ces processus au sein du vieillissement a permis de montrer qu'il y avait un déclin de la séparation de pattern avec l'avancée en âge. Ce déclin étant notamment marqué dans les tâches impliquant des emplacements spatiaux (Stark et al. 2010), des objets visuels (Holden et al. 2013) et l'ordre temporel des éléments dans une séquence (Tolentino et al. 2012). Nous avons mis évidence que la réduction naturelle du DG pouvait être responsable de ces difficultés de séparation de pattern. Plus précisément, la réduction des connexions de la voie perforante entraînerait une capacité réduite du DG à résoudre la séparation de pattern

entre les inputs d'entrée. En revanche, les collatérales de Schachter sont censées se renforcer, entraînant la consolidation du réseau autoassociatif de CA3 dans l'achèvement des patterns (complétion) (Stark et al. 2010). Nous avons donc mentionné que ces changements liés à l'âge peuvent entraîner un passage du traitement de l'information nouvelle à une dépendance excessive à l'égard de la récupération des représentations mémorisées, c'est-à-dire à substituer la séparation de pattern à des processus de complétion (Holden et Al., 2013). Cette hypothèse peut supporter celle postulée par Mans et Eichenbaum (2006), mais requière d'être validé dans des recherches ultérieures. Il est tout de même à noter que les changements dans le GD sont la conséquence du vieillissement normal, contrairement à ceux de l'EC qui sont indicateurs d'un processus pathologique (Dillon et al., 2017).

Concernant ces processus, l'étude de Lee et Jung (2017) a mis en évidence chez de jeunes adultes que la sous-région hippocampique CA3 jouait un rôle dans la séparation de pattern, spécifiquement pour les patterns séquentiels et statiques, alors que le DG ne serait impliqué que dans le traitement des patterns statiques. Bien qu'il n'y ait pas énormément d'informations sur ces résultats, une perspective de recherche intéressante serait d'évaluer comment se manifestent ces patterns séquentiels et statiques au sein des régions CA3 et DG chez les personnes âgées.

Nous avons ensuite brièvement décrit comment les souvenirs étaient consolidés par la potentialisation à long terme (Duvernoy et al., 2013). Suite aux processus que l'on vient de rappeler, les informations convergentes dans l'hippocampe vont être fixées dans le néocortex pour un maintien à long terme, et ceux qui ne le sont pas seront voués à être oubliés. Il est ainsi possible de distinguer la mémoire des éléments nouveaux ou récents, dont le stockage dépend de l'hippocampe (mémoire à court terme), de celle des anciens (mémoire à long terme), qui dépend du néocortex. Nous ne nous sommes pas étendus sur les mécanismes neuroanatomiques et neurochimiques de consolidation de l'information (voir les chapitres 4 et 5 de l'article de Lester et al., 2017), bien qu'il ait été mis en évidence que la plupart de ces mécanismes avaient lieu lors de période « hors ligne » (ex : le sommeil). En tenant compte de ce postulat et suite aux modifications dans les rythmes circadiens ainsi que dans la qualité du sommeil des personnes âgées (Kim et Duffy, 2018), il est possible que cela ait un impact sur la consolidation de l'information. Pour une revue sur le sujet voir Maquet (2001).

Finalement, nous avons mis en évidence que la récupération de ces informations dépendait du bon déroulement des processus en amont, ainsi que d'autres mécanismes cognitifs assurant la bonne reconnaissance de ces informations (Yonelinas et al., 2019). Il a

été explicité que la reconnaissance était soutenue par deux processus : la familiarité, un sentiment subjectif d'avoir déjà vu/vécu un événement sans avoir accès à des détails spécifiques de cet événement, et la recollection, qui est la récupération qualitative des informations à propos de cet événement. Par l'étude des recherches présentes dans la littérature, nous avons mis en évidence l'implication de l'hippocampe lors du processus de recollection, tandis que la familiarité dépendrait du cortex périrhinal. Avec une activation plus précoce de la familiarité par rapport à la recollection, tant lors de l'encodage que lors de la récupération (Rugg & Yonelinas 2003). Le modèle intégratif de Bastin et al. (2019) a été exploré en guise de synthèse des travaux antérieurs. Il postule l'existence d'un système d'attribution interagissant avec deux systèmes centraux : un système des entités qui dépend davantage des régions parahippocampiques et un système relationnel basé sur l'hippocampe. Le premier étant associé à la familiarité et traitant les caractéristiques spécifiques du stimulus, et le deuxième à la recollection du stimulus dans le contexte d'autres informations associées à l'expérience.

Lors du vieillissement, il semblerait que les individus font davantage face à un déclin des performances en recollection (lié à hippocampe) par rapport à la familiarité (lié au périrhinal) qui s'avère plus robuste à l'effet de l'âge (Light LL & Prull MW, 2000). Cette hypothèse a été soutenue par Yonelinas et ses collègues (2007) qui ont mis en évidence une relation négative entre l'âge et le volume de l'hippocampe, qui était à son tour associé à la performance de recollection. Une autre étude plus récente de Yonelinas et Koen (2014) a soutenu cette hypothèse en mettant en évidence que le déclin était bien lié à l'atrophie naturelle de la région hippocampique. Cependant, malgré ce déclin bien documenté, des études ont mis en évidence un maintien plus ou moins stable des performances globales de reconnaissance chez les personnes vieillissantes (Fabiani & Friedman, 1997). Pour expliquer cela, il semblerait que les personnes âgées s'appuient davantage sur le processus de familiarité afin de compenser leur déficit en recollection (Schoemaker et al., 2014). Tout de même, nous avons mis en évidence des preuves attestant son maintien (Daselaar et al., 2006) et au contraire, son déclin (Duarte et al., 2010), sous-tendant que l'évolution du processus de familiarité n'est pas clair. Effectivement des divergences de résultats avaient été relevées dans nos études suite à des divergences méthodologiques (Koen et Yonelinas, 2018 ; Wolk et al., 2011). Il faut donc à présent rester vigilant, et orienter les recherches futures vers un éclaircissement de ceux-ci.

Concernant le questionnement de l'existence d'un processus commun au sein de l'hippocampe, cela reste encore à l'heure actuelle la question la plus énigmatique. Suite à cette analyse de littérature, il est préférable de considérer l'hippocampe comme une région intégrante codant une grande variété d'informations sur le contexte temporel et situationnel. L'hippocampe étant capable de créer une organisation systématique des informations sur les objets en relation avec le contexte spatiotemporel dans lequel ils ont été rencontrés en formant des représentations dépendantes de celui-ci, mais caractéristiquement distinctes. Avec l'avancée en âge, nous avons notamment observé une dégradation naturelle, et non pathologique, de l'hippocampe et de ses sous-régions, en particulier du DG (Dillon et al., 2017). Alimenté par une hyperactivité hippocampique antérieure, notamment au niveau du DG et de CA3 lors de la récupération (Diersch et al., 2019). Nous avons pourtant mis en évidence que les représentations antérieures étaient plus grossières, alors que les représentations postérieures étaient plus détaillées mais hypoactives chez les personnes âgées (Poppenk et al., 2013). Cela impactant donc le processus de séparation de pattern et de recollection entraînant une augmentation de la complétion de pattern et du processus de familiarité. Cela ayant pour conséquence un impact sur l'encodage et la mémorisation de l'information, qui décontextualisé, conduirait à davantage de fausses reconnaissances et un sentiment extrême de familiarité en raison d'un déclin de la reconnaissance adéquate des informations. Les différents processus développés au sein de ce travail, et leurs évolutions au sein du vieillissement nous amènent à conclure que le rôle de l'hippocampe est de soutenir une forme particulière d'organisation complexe de la mémoire en lien avec les mémoires épisodique, sémantique et la navigation spatiale dans lesquelles d'autres fonctions telles que la mémoire à court terme ou la perception peuvent jouer un rôle.

7.1 Limites

La synthèse théorique de la littérature réalisée au cours de ce travail de fin d'études comporte cependant certaines limites qui ont le mérite d'être discutées. Certaines ont déjà été énoncées dans les chapitres précédents, nous allons tenter de les développer ci-dessous :

Une des limites générales des études examinées dans le présent travail de fin d'études est qu'elles sont composées d'échantillons transversaux et comparent des adultes âgés en bonne santé à des jeunes adultes d'âge universitaire. Les travaux futurs devraient se concentrer sur l'étude de la dégradation des processus cognitifs liés à l'hippocampe avec des plans expérimentaux longitudinaux ainsi qu'avec des plans transversaux qui traitent l'âge comme une variable continue. Ces études sont nécessaires pour répondre à des questions théoriques importantes, telles que déterminer si la dégradation de nos processus commence simultanément ou si l'un se produit plus tard que l'autre. Une autre question importante est de déterminer si ces processus présentent des diminutions linéaires ou non linéaires liées à l'âge.

Nous avons relevé que l'évolution du processus de familiarité n'était pas suffisamment bien définie au cours du vieillissement et nécessitait davantage d'investigation face à des résultats contradictoires. Il semblerait que la variabilité méthodologique entre les études puisse expliquer une partie de la disparité des résultats. En effet, la majorité des études examinent l'activité neurale liée à la recollection uniquement, et non à la familiarité. Un autre problème potentiel concernant ces études est qu'elles utilisent majoritairement des paradigmes de " mémoire source " pour évaluer la capacité à recollecter les informations. Avec cette méthode, les éléments associés à des jugements de source incorrects sont utilisés pour indexer la familiarité. Cependant, ils peuvent également inclure une contribution des processus de recollection pour la récupération d'attributs contextuels qui ne sont pas pertinents pour la tâche de mémoire source. Une autre limite de ces études est que les corrélats cérébraux des processus de recollection ont été isolés en comparant l'activité neuronale pour les items correctement reconnus avec l'activité neuronale pour les items correctement rejetés. En plus des processus de recollection, cette méthode est susceptible d'impliquer également de la familiarité (Angel & al., 2013).

De manière générale nous avons mis en garde sur le fait qu'il faut tout de même tenir compte de la variabilité individuelle liée à l'âge ainsi que des variables interpersonnelles pouvant également jouer un rôle Stark & al. (2010).

Il faut également tenir compte du type de stimulus impliqué dans ces tâches. Effectivement, certaines études ont mis en évidence que les personnes âgées peuvent être affectées par les tâches expérimentales impliquant des stimuli dont la similarité perceptuelle est élevée (ex : des visages) (Schacter & al., 1999). Les individus vieillissants s'appuyant davantage sur des stratégies d'encodage globales et générales, sont désavantagés en raison de la faible distinctivité des stimuli, ce qui entraîne un taux plus élevé de fausses alarmes et un recours accru à la reconnaissance basée sur la familiarité.

Ces différences pourraient éventuellement être dues à des divergences dans la manière dont les instructions sont interprétées par différents groupes de participants, ou au type de supports utilisé dans les tâches (physique ou virtuelle). Les nouvelles technologies pouvant créer un stress et une forme de stigmatisation chez les personnes âgées (Chaumon & Ciobanu, 2009). Un autre facteur qui pourrait modérer l'ampleur des différences est le type de matériel (c'est-à-dire verbal ou non verbal). Certains éléments indiquent que les troubles de la mémoire liés à l'âge pourraient être plus importants pour les supports verbaux que pour les supports non verbaux (Ally & al. 2008).

De plus, il faut tenir compte des différences anatomiques et fonctionnelles possibles entre la recherche humaine et animale. Nous avons notamment mis en évidence l'existence d'une région intermédiaire chez les rongeurs, une division qui n'a pas été réalisée chez l'homme (Ito & Lee, 2016). Bien qu'il existe des preuves anatomiques convaincantes indiquant que le schéma topographique de connectivité entre l'hippocampe et les structures corticales est étonnamment similaire entre le cerveau des humains, des rongeurs et celui des primates (Andersen & al., 2006).

Enfin, il serait audacieux de prétendre que ce travail suffit à lui seul pour tirer des conclusions déterminantes sur les questions que nous avons abordées. L'étude de la région hippocampique et de ses postulats fonctionnels étant un sujet d'intérêt étudié depuis plus d'un siècle, énormément de faits et leur contraire ont été mis en évidence. Il est donc possible que cette analyse de la littérature ait pu passer à côté de certaines informations. Il est donc important de tenir compte des limites qui viennent d'être exposées ainsi que de la complexité synthétique de cet exercice afin de prendre en considération les conclusions tirées dans ce travail avec précaution. Des recherches futures seront donc nécessaires pour éclaircir et valider les postulats qui ont été énoncés dans cette revue de littérature.

7.2 Section Covid-19

Si le COVID-19 constitue avant tout un problème de santé publique, ses répercussions sur le déroulement de ce projet de fin d'études sont bien visibles. À la base, il devait s'agir d'un projet de recherche expérimental qui était en préparation depuis l'été 2019. La recherche avait pour objectif de réconcilier les différentes hypothèses et résultats divergents présents dans la littérature. Effectivement, par l'intermédiaire du modèle proposé par Bastin et al. (2019), nous tentions de réinterpréter les résultats déjà étudiés afin de faire le lien entre les différentes fonctions cognitives liées à l'hippocampe dans le but de trouver un dénominateur commun par l'investigation de l'évolution de ces processus au sein du vieillissement cognitif sain.

Pour cela, il était prévu de réaliser des testings en présentiel avec un échantillon de 100 participants âgés de 65 à 75 ans prenant part d'un premier temps à des tâches comportementales mettant en exergue les processus d'encodage et de récupération liés à la mémoire, la navigation spatiale et la perception. Dans un second temps, des acquisitions en neuroimagerie par l'intermédiaire de l'IRMf étaient prévues afin d'avoir des informations anatomiques et fonctionnelles au repos sur notre région d'intérêt. Une méthodologie très pointilleuse et des tâches spécifiquement prévues à cet effet avaient été créées et validées en amont dans des post-tests sur des sujets jeunes.

Les analyses des résultats des participants aux différentes tâches devaient être réalisées en corrélation avec leur volume hippocampique afin de tenter de mettre en évidence une corrélation significative entre la taille des volumes cérébraux et des performances dans les tâches. Les sujets avec des volumes hippocampiques plus élevés auraient donc dû être plus performants que ceux ayant un volume diminué suite au vieillissement naturel du cerveau humain.

Malheureusement, en raison de l'épidémie de coronavirus, les testings en présentiel des participants ont été suspendus jusqu'à la fin de l'année académique 2019-2020. Des aménagements ont donc dû être réalisés et la présente recherche a dû être réorientée vers une revue de littérature. C'est sans compter l'impact psychologique qui a pu être engendré suite au confinement. Les mesures ont pu solliciter, à certains moments, un décrochage et une baisse de la motivation, sans compter le fait que le virus a pu toucher des proches, de loin ou de près. La fermeture des bibliothèques et des salles d'études a pu restreinte l'opportunité d'un accès au calme pour pouvoir travailler. La communication a parfois pu être compliquée et l'adaptation de certains cours et examens à d'autres projets écrits a pu augmenter la charge de

travail et le stress l'accompagnant. Socialement, l'arrêt anticipé des activités sportives ainsi que les événements censés distraire les étudiants n'a pas aidé dans l'épanouissement de soi permettant de relâcher la pression engendrée par ce genre d'exercice.

Cependant, il s'agit d'une crise dans laquelle nous sommes tous victimes et nous devons nous adapter afin de nous serrer les coudes. Rapidement, l'université et mes promoteurs ont su trouver des solutions afin de garantir l'aboutissement de ce travail. L'objectif de ce mémoire a donc été de mener un travail de recherche pointilleux afin de conduire à une synthèse critique et détaillée des divers résultats se trouvant dans la littérature. Cette réflexion a permis l'émergence de certaines questions et problématiques de recherche auxquelles la discussion a tenté de répondre. Il est à présent nécessaire d'envisager ces hypothèses dans des perspectives futures de recherche afin de pouvoir valider/infirmer les propositions théoriques qui ont été soumises dans ce travail.

8 Conclusion

Cette revue de littérature avait pour objectif de réconcilier les différentes théories des fonctions cognitives liées à l'hippocampe par l'investigation de l'évolution de ses processus au sein du vieillissement cognitif sain. Dans cette optique, plusieurs questions concernant cette région du lobe temporal médian ont été posées :

L'hippocampe fonctionne-t-il comme une structure unitaire ou les différentes sous-régions remplissent-elles des fonctions différentes ? Il a été mis en évidence que l'hippocampe différait anatomiquement selon ses sous-régions (Amaral & Lavenex, 2007; Swanson, 1993) et que ces sous-régions assuraient des rôles distincts dans le fonctionnement cognitif (Milner, 1971; O'Keefe & Nadel, 1978). Cette distinction anatomique a permis de mettre en évidence que l'hippocampe n'était pas une structure unique et qu'il dépendait de plusieurs sous-régions étant interconnectées et dépendant de divers processus impliqués lors de l'encodage, la consolidation et la reconnaissance (Yonelinas, 2013) tels que le binding (Yonelinas, 2013), la séparation et la complétion de pattern (Leal & Yassa, 2018) ainsi que les mécanismes de familiarité et de recollection (Eichenbaum & al., 2007).

Ces fonctions subissent-elles un déclin avec l'avancée de l'âge ? En outre, celui-ci est-il unitaire ou distinct entre ces différentes fonctions ? L'étude de ces processus au sein du vieillissement a permis de montrer qu'il y avait un déclin de la séparation de pattern avec l'avancée de l'âge (Stark et al. 2010) ainsi qu'un déclin des performances en recollection (lié à hippocampe) par rapport à la familiarité (lié au périrhinal) qui s'avère plus robuste à l'effet de l'âge (Light LL & Prull MW, 2000). Il a également été soumis que ces changements liés à l'âge pouvaient entraîner un passage du traitement de l'information nouvelle à une dépendance excessive à l'égard de la récupération des représentations mémorisées, c'est-à-dire à substituer la séparation de pattern à des processus de complétion (Holden et Al., 2013).

Y a-t-il un processus commun à toutes ces fonctions ? Cette question reste la plus énigmatique suite à la quantité d'informations approuvant des faits et leur contraire. L'ensemble des résultats analysés dans cette revue sous-tend l'implication de l'hippocampe, non pas dans certaines fonctions cognitives spécifiquement, mais dans l'ensemble des processus relationnels nécessitant des mécanismes associatifs de haut niveau entre les objets et l'espace environnant. Les différents processus développés au sein de ce travail, et leurs évolutions au sein du vieillissement nous amènent à conclure que le rôle de l'hippocampe est de soutenir une forme particulière d'organisation complexe de la mémoire en lien avec la

mémoire épisodique, sémantique et la navigation spatiale dans lesquelles d'autres fonctions telles que la mémoire à court terme ou la perception peuvent jouer un rôle.

En conclusion, ce travail de synthèse a permis d'éclaircir les recherches et résultats antérieurs, cependant davantage d'investigations expérimentales concernant les hypothèses émises dans ce travail seront nécessaires à l'avenir.

Bibliographie

- Adamo, D. E., Briceño, E. M., Sindone, J. A., Alexander, N. B., & Moffat, S. D. (2012). Age differences in virtual environment and real world path integration. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4, 26. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00026>
- Addis, D. R., Moscovitch, M., Crawley, A. P., & McAndrews, M. P. (2004). Recollective qualities modulate hippocampal activation during autobiographical memory retrieval. *Hippocampus*, 14(6), 752-762. <https://doi.org/10.1002/hipo.10215>
- Amaral, D. G. (1978). A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 182(4 Pt 2), 851-914. <https://doi.org/10.1002/cne.901820508>
- Amaral, D. G., Insausti, R., & Cowan, W. M. (1984). The commissural connections of the monkey hippocampal formation. *The Journal of Comparative Neurology*, 224(3), 307-336. <https://doi.org/10.1002/cne.902240302>
- Amaral, D., & Lavenex, P. (2007). Hippocampal neuroanatomy. In *The hippocampus book* (p. 37-114). Oxford University Press.
- Anagnostaras, Stephan G., Gale, G. D., & Fanselow, M. S. (2002). The hippocampus and Pavlovian fear conditioning : Reply to Bast et al. *Hippocampus*, 12(4), 561-565. <https://doi.org/10.1002/hipo.10071>
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., & O'Keefe, J. (Éds.). (2006). *The Hippocampus Book*. Oxford University Press.
- Andersen, R. A., Asanuma, C., Essick, G., & Siegel, R. M. (1990). Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *The Journal of Comparative Neurology*, 296(1), 65-113. <https://doi.org/10.1002/cne.902960106>
- Anderson, N. D., Davidson, P. S. R., Mason, W. P., Gao, F., Binns, M. A., & Winocur, G. (2011). Right frontal lobe mediation of recollection- and familiarity-based verbal recognition memory : Evidence from patients with tumor resections. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(12), 3804-3816. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00050
- Angel, L., Bastin, C., Genon, S., Balteau, E., Phillips, C., Luxen, A., Maquet, P., Salmon, E., & Collette, F. (2013). Differential effects of aging on the neural correlates of recollection and familiarity. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(6), 1585-1597. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.10.002>
- Angeli, S. J., Murray, E. A., & Mishkin, M. (1993). Hippocampectomized monkeys can remember one place but not two. *Neuropsychologia*, 31(10), 1021-1030. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(93\)90030-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(93)90030-4)
- Antonova, E., Parslow, D., Brammer, M., Dawson, G. R., Jackson, S. H. D., & Morris, R. G. (2009). Age-related neural activity during allocentric spatial memory. *Memory (Hove, England)*, 17(2), 125-143. <https://doi.org/10.1080/09658210802077348>

- Ally, B. A., Waring, J. D., Beth, E. H., McKeever, J. D., Milberg, W. P., & Budson, A. E. (2008). Aging memory for pictures : Using high-density event-related potentials to understand the effect of aging on the picture superiority effect. *Neuropsychologia*, 46(2), 679-689. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.09.011>
- Aly, M., & Yonelinas, A. P. (2012). Bridging consciousness and cognition in memory and perception : Evidence for both state and strength processes. *PLoS One*, 7(1), e30231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030231>
- Bach, D. R., Guitart-Masip, M., Packard, P. A., Miró, J., Falip, M., Fuentemilla, L., & Dolan, R. J. (2014). Human hippocampus arbitrates approach-avoidance conflict. *Current Biology*, 24(5), 541-547. Scopus. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.01.046>
- Barry, D. N., Coogan, A. N., & Commins, S. (2016). The time course of systems consolidation of spatial memory from recent to remote retention : A comparison of the Immediate Early Genes Zif268, c-Fos and Arc. *Neurobiology of Learning and Memory*, 128, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.12.010>
- Bastin, C., Besson, G., Simon, J., Delhaye, E., Geurten, M., Willems, S., & Salmon, E. (2019). An Integrative Memory model of recollection and familiarity to understand memory deficits. *Behavioral And Brain Sciences*, 1-66. doi: 10.1017/s0140525x19000621
- Barense, M. D., Gaffan, D., & Graham, K. S. (2007). The human medial temporal lobe processes online representations of complex objects. *Neuropsychologia*, 45(13), 2963-2974. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.023>
- Baxter, M. G. (2009). Involvement of Medial Temporal Lobe Structures in Memory and Perception. *Neuron*, 61(5), 667-677. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.02.007>
- Besson, G., Ceccaldi, M., & Barbeau, E. (2012). L'évaluation des processus de la mémoire de reconnaissance. *Revue de Neuropsychologie, Neurosciences Cognitives et Cliniques*. <https://orbi.uliege.be/handle/2268/200307>
- Bishop, N. A., Lu, T., & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288), 529-535. <https://doi.org/10.1038/nature08983>
- Bingman, V., Salas, C., & Rodríguez, F. (2009). Evolution of the Hippocampus. *Encyclopaedia of Neuroscience*, 1356-1360. https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_3158
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory : Insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), 182-194. <https://doi.org/10.1038/nrn2335>
- Blackstad, T. W. (1956). Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. *Journal of Comparative Neurology*, 105(3), 417-537. <https://doi.org/10.1002/cne.901050305>
- Bobillier Chaumon, M.-E., & Oprea Ciobanu, R. (2009). Les nouvelles technologies au service des personnes âgées : Entre promesses et interrogations – Une revue de questions. *Psychologie Française*, 54(3), 271-285. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2009.07.001>
- Brandt, K. R., Eysenck, M. W., Nielsen, M. K., & von Oertzen, T. J. (2016). Selective lesion to the entorhinal cortex leads to an impairment in familiarity but not recollection. *Brain and Cognition*, 104, 82-92. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.02.005>

- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D. A., Brüning, R., Markowitsch, H. J., Kalla, R., Darlington, C., Smith, P., & Strupp, M. (2005). Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 11), 2732-2741. <https://doi.org/10.1093/brain/awh617>
- Brown, M., & Aggleton, J. (2001). Recognition memory : What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature reviews. Neuroscience*, 2, 51-61. <https://doi.org/10.1038/35049064>
- Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2005). Emotional autobiographical memories in amnesic patients with medial temporal lobe damage. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(12), 3151-3160. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4735-04.2005>
- Buckmaster, P. S., Schwartzkroin, Philip A. (1994). Hippocampal mossy cell function: A speculative view—Buckmaster—1994—Hippocampus—Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hipo.450040402>
- Bunsey, M., & Eichenbaum, H. (1996). Conservation of hippocampal memory function in rats and humans. *Nature*, 379(6562), 255-257. <https://doi.org/10.1038/379255a0>
- Burns, P. C. (1999). Navigation and the mobility of older drivers. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 54(1), S49-55. <https://doi.org/10.1093/geronb/54b.1.s49>
- Carey, B. (2008, décembre 4). H. M., an Unforgettable Amnesiac, Dies at 82. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2008/12/05/us/05hm.html>
- Cipolotti, L., & Bird, C. M. (2006). Amnesia and the hippocampus. *Current Opinion in Neurology*, 19(6), 593-598. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000247608.42320.f9>
- Clark, I. A., & Maguire, E. A. (2016). Remembering Preservation in Hippocampal Amnesia. *Annual Review of Psychology*, 67(1), 51-82. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033739>
- Compston, A. (2010). The hippocampus and the sense of smell. A review, by Alf Brodal. *Brain* 1947 : 70; 179–222. *Brain*, 133(9), 2509-2513. <https://doi.org/10.1093/brain/awq242>
- Copara, M. S., Hassan, A. S., Kyle, C. T., Libby, L. A., Ranganath, C., & Ekstrom, A. D. (2014). Complementary Roles of Human Hippocampal Subregions during Retrieval of Spatiotemporal Context. *The Journal of Neuroscience*, 34(20), 6834-6842. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5341-13.2014>
- Darken, R. P., & Sibert, J. L. (s. d.). A toolset for navigation in virtual environments. *Proceedings of the 6th Annual ACM Symposium on User Interface Software and Technology - UIST '93*. Consulté 14 août 2020, à l'adresse https://www.academia.edu/7390880/A_toolset_for_navigation_in_virtual_environments
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., Prince, S. E., & Cabeza, R. (2006). The Medial Temporal Lobe Distinguishes Old from New Independently of Consciousness. *Journal of Neuroscience*, 26(21), 5835-5839. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0258-06.2006>
- Davachi, L., Mitchell, J. P., & Wagner, A. D. (2003). Multiple routes to memory : Distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(4), 2157-2162. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337195100>

- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of Healthy Cognitive Aging. In *The Handbook of Aging and Cognition*. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203837665.ch1>
- Devinsky, O., & Luciano, D. (1993). The contributions of cingulate cortex to human behavior. In *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: A comprehensive handbook* (p. 527-556). Birkhäuser. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6704-6_19
- Di Gennaro, G., Grammaldo, L. G., Quarato, P. P., Esposito, V., Mascia, A., Sparano, A., Meldolesi, G. N., & Picardi, A. (2006). Severe amnesia following bilateral medial temporal lobe damage occurring on two distinct occasions. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 27(2), 129-133. <https://doi.org/10.1007/s10072-006-0614-y>
- Diana, R., Reder, L., Arndt, J., & Park, H. (2006). Models of recognition : A review of arguments in favor of a dual-process account. *Psychonomic bulletin & review*, 13, 1-21. <https://doi.org/10.3758/BF03193807>
- Diersch, N., Valdes-Herrera, J. P., Tempelmann, C., & Wolbers, T. (2019). Increased hippocampal excitability and altered learning dynamics mediate cognitive mapping deficits in human aging. *BioRxiv*, 581108. <https://doi.org/10.1101/581108>
- Dillon, S. E., Tsivos, D., Knight, M., McCann, B., Pennington, C., Shiel, A. I., Conway, M. E., Newson, M. A., Kauppinen, R. A., & Coulthard, E. J. (2017). The impact of ageing reveals distinct roles for human dentate gyrus and CA3 in pattern separation and object recognition memory. *Scientific Reports*, 7(1), 14069. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13853-8>
- Duarte, A., Graham, K. S., & Henson, R. N. (2010). Age-related changes in neural activity associated with familiarity, recollection and false recognition. *Neurobiology of Aging*, 31(10), 1814-1830. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.014>
- Duverne, S., Habibi, A., & Rugg, M. D. (2008). Regional specificity of age effects on the neural correlates of episodic retrieval. *Neurobiology of Aging*, 29(12), 1902-1916. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.022>
- Duvernoy, H. M., Cattin, F., & Risold, P.-Y. (2013). *The Human Hippocampus*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-33603-4>
- Egan, J. P. (1958). Recognition memory and the operating characteristic. *USAF Operational Applications Laboratory Technical Note*, 58-51, ii, 32-ii, 32.
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells : Is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, 23(2), 209-226. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80773-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80773-4)
- Eichenbaum, Howard. (2017). The role of the hippocampus in navigation is memory. *Journal of Neurophysiology*, 117(4), 1785-1796. <https://doi.org/10.1152/jn.00005.2017>
- Eichenbaum, Howard, & Cohen, N. J. (2014). Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron*, 83(4), 764-770. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.032>

- Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. (1994). Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and Brain Sciences*, 17(3), 449-472. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00035391>
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. R., & Ranganath, C. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual review of neuroscience*, 30, 123-152. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328>
- Eldridge, L. L., Engel, S. A., Zeineh, M. M., Bookheimer, S. Y., & Knowlton, B. J. (2005). A dissociation of encoding and retrieval processes in the human hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(13), 3280-3286. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3420-04.2005>
- Fabiani, M., & Friedman, D. (1997). Dissociations between memory for temporal order and recognition memory in aging. *Neuropsychologia*, 35(2), 129-141. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(96\)00073-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(96)00073-5)
- Fellows, L. K. (2016). *The Cognitive Neuroscience of Human Decision Making : A Review and Conceptual Framework: Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*. <https://doi.org/10.1177/1534582304273251>
- Finger, S. (2001). *Origins of Neuroscience : A History of Explorations Into Brain Function*. Oxford University Press US.
- Floresco, S. B., St. Onge, J. R., Ghods-Sharifi, S., & Winstanley, C. A. (2008). Cortico-limbic-striatal circuits subserving different forms of cost-benefit decision making. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 8(4), 375-389. Scopus. <https://doi.org/10.3758/CABN.8.4.375>
- Garavan, H., Ross, T. J., Kaufman, J., & Stein, E. A. (2003). A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring. *NeuroImage*, 20(2), 1132-1139. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00334-3](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00334-3)
- Gardiner, J. M., Ramponi, C., & Richardson-Klavehn, A. (1998). Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Consciousness and Cognition*, 7(1), 1-26. <https://doi.org/10.1006/ccog.1997.0321>
- Gerhard, D. (2013). *Neuroscience*. 5th Edition. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 86(1), 113-114.
- Goodrich-Hunsaker, N. J., Livingstone, S. A., Skelton, R. W., & Hopkins, R. O. (2010). Spatial deficits in a virtual water maze in amnesic participants with hippocampal damage. *Hippocampus*, 20(4), 481-491. <https://doi.org/10.1002/hipo.20651>
- Graham, K. S., Barense, M. D., & Lee, A. C. H. (2010). Going beyond LTM in the MTL : A synthesis of neuropsychological and neuroimaging findings on the role of the medial temporal lobe in memory and perception. *Neuropsychologia*, 48(4), 831-853. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.001>
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436, 801-806. <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Harris, M. A., & Wolbers, T. (2014). How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiology of Aging*, 35(5), 1095-1102. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.086>
- Hartley, T., Bird, C. M., Chan, D., Cipolotti, L., Husain, M., Vargha-Khadem, F., & Burgess, N. (2007). The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus*, 17(1), 34-48. <https://doi.org/10.1002/hipo.20240>

- Head, D., & Isom, M. (2010). Age effects on wayfinding and route learning skills. *Behavioural Brain Research*, 209(1), 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.01.012>
- Heckers, S., Zalesak, M., Weiss, A. P., Ditman, T., & Titone, D. (2004). Hippocampal activation during transitive inference in humans. *Hippocampus*, 14(2), 153-162. <https://doi.org/10.1002/hipo.10189>
- Higham, P. A., & Vokey, J. R. (2004). Illusory recollection and dual-process models of recognition memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology A: Human Experimental Psychology*, 57A(4), 714-744. <https://doi.org/10.1080/02724980343000468>
- Holden, H. M., Toner, C., Pirogovsky, E., Kirwan, C. B., & Gilbert, P. E. (2013). Visual object pattern separation varies in older adults. *Learning & Memory*, 20(7), 358-362. <https://doi.org/10.1101/lm.030171.112>
- Ito, R., & Lee, A. C. H. (2016). The role of the hippocampus in approach-avoidance conflict decision-making : Evidence from rodent and human studies. *Behavioural Brain Research*, 313, 345-357. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.039>
- Jeneson, A., Mauldin, K. N., & Squire, L. R. (2010). Intact working memory for relational information after medial temporal lobe damage. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(41), 13624-13629. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2895-10.2010>
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 157(1), 163-186. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
- Kim, J. H., & Duffy, J. F. (2018). Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders in Older Adults. *Sleep Medicine Clinics*, 13(1), 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.004>
- King, J. A., Burgess, N., Hartley, T., Vargha-Khadem, F., & O'Keefe, J. (2002). Human hippocampus and viewpoint dependence in spatial memory. *Hippocampus*, 12(6), 811-820. <https://doi.org/10.1002/hipo.10070>
- Knierim, J., & Neunuebel, J. (2015). Tracking the Flow of Hippocampal Computation : Pattern Separation, Pattern Completion, and Attractor Dynamics. *Neurobiology of learning and memory*, 129. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.10.008>
- Koen, J. D., & Yonelinas, A. P. (2014). The effects of healthy aging, amnesic mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease on recollection and familiarity : A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 24(3), 332-354. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9266-5>
- Kopelman MD (1993) The neuropsychology of remote memory. In: Boller F, Grafman J (eds) *Handbook of neuropsychobiology*, vol 8. Elsevier, Amsterdam, pp 215–238
- Kryukov, V. I. (2008). The role of the hippocampus in long-term memory : Is it memory store or comparator? *Journal of Integrative Neuroscience*, 07(01), 117-184. <https://doi.org/10.1142/S021963520800171X>
- La Voie, D., & Light, L. L. (1994). Adult age differences in repetition priming : A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 9(4), 539-553. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.9.4.539>
- Laszlo, S. (1980). *Hippocampus and seahorse cropped* [png]. Wikipédia. https://en.wikipedia.org/wiki/File:Hippocampus_and_seahorse_cropped.JPG

- Leal, S. L., Landau, S. M., Bell, R. K., & Jagust, W. J. (2017). Hippocampal activation is associated with longitudinal amyloid accumulation and cognitive decline. *ELife*, 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.22978>
- Leal, S., & Yassa, M. (2018). Integrating new findings and examining clinical applications of pattern separation. *Nature Neuroscience*, 21(2), 163-173. doi: 10.1038/s41593-017-0065-1
- Lee, J. W., & Jung, M. W. (2017). Separation or binding? Role of the dentate gyrus in hippocampal mnemonic processing. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.049>
- Lester, A. W., Moffat, S. D., Wiener, J. M., Barnes, C. A., & Wolbers, T. (2017). The Aging Navigational System. *Neuron*, 95(5), 1019-1035. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.037>
- Light LL, Prull MW, La Voie DJ, Healy MR. Dual-process theories of memory in old age. New York, NY, US: Oxford University Press; 2000.
- Madl, T., Chen, K., Montaldi, D., & Trappil, R. (2015). Computational cognitive models of spatial memory in navigation space : A review. *Neural Networks*, 65, 18-43. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2015.01.002>
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there : A human navigation network. *Science (New York, N.Y.)*, 280(5365), 921-924. <https://doi.org/10.1126/science.280.5365.921>
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398-4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Mahmood, O., Adamo, D., Briceno, E., & Moffat, S. D. (2009). Age differences in visual path integration. *Behavioural Brain Research*, 205(1), 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.08.001>
- Manns, J. R., & Eichenbaum, H. (2006). Evolution of declarative memory. *Hippocampus*, 16(9), 795-808. <https://doi.org/10.1002/hipo.20205>
- Maquet, P. (2001). The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science*, 294(5544), 1048-1052. <https://doi.org/10.1126/science.1062856>
- Markowitsch, H. J. (1995). Which brain regions are critically involved in the retrieval of old episodic memory? *Brain Research. Brain Research Reviews*, 21(2), 117-127. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(95\)00007-0](https://doi.org/10.1016/0165-0173(95)00007-0)
- Marr, D. (1971). Simple memory : A theory for archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 262(841), 23-81. <https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0078>
- Martin, J. (2003). *Neuroanatomy : Text and Atlas*. McGraw Hill Professional.
- McHugh, S. B. (2008). A role for dorsal and ventral hippocampus in inter-temporal choice cost-benefit decision making. *Behavioral Neuroscience*; US: American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.1.1>

- McQuail, J. A., Beas, B. S., Kelly, K. B., Simpson, K. L., Frazier, C. J., Setlow, B., & Bizon, J. L. (2016). NR2A-Containing NMDARs in the Prefrontal Cortex Are Required for Working Memory and Associated with Age-Related Cognitive Decline. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(50), 12537-12548. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2332-16.2016>
- Mcnaughton, B. L., Leonard, B., & Chen, L. (1989). Cortical-hippocampal interactions and cognitive mapping : A hypothesis based on reintegration of the parietal and inferotemporal pathways for visual processing. *Psychobiology*, 17(3), 230-235. <https://doi.org/10.1007/BF03337774>
- Meeter, M., Murre, J., & Talamini, L. (2004). Mode shifting between storage and recall based on novelty detection in oscillating hippocampal circuits. *Hippocampus*, 14(6), 722-741. doi: 10.1002/hipo.10214
- Meudell, P. R., Mayes, A. R., Ostergaard, A., & Pickering, A. (1985). Regency and Frequency Judgements in Alcoholic Amnesics and Normal People with Poor Memory. *Cortex*, 21(4), 487-511. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(58\)80001-5](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(58)80001-5)
- Meulenbroek, O., Petersson, K. M., Voermans, N., Weber, B., & Fernández, G. (2004). Age differences in neural correlates of route encoding and route recognition. *NeuroImage*, 22(4), 1503-1514. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.04.007>
- Milivojevic, B., & Doeller, C. F. (2013). Mnemonic networks in the hippocampal formation : From spatial maps to temporal and conceptual codes. *Journal of Experimental Psychology. General*, 142(4), 1231-1241. <https://doi.org/10.1037/a0033746>
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, 27(3), 272-277. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070866>
- Moffat, S. D., Elkins, W., & Resnick, S. M. (2006). Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiology of Aging*, 27(7), 965-972. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.011>
- Morcom, A. M., Li, J., & Rugg, M. D. (2007). Age effects on the neural correlates of episodic retrieval : Increased cortical recruitment with matched performance. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(11), 2491-2506. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl155>
- Morris, R. (2007). Theories of hippocampal function. In *The hippocampus book* (p. 581-714). Oxford University Press.
- Morris, R. G. M., Schenk, F., Tweedie, F., and Jarrard, L. E. (1990). Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: Dissociating components of allocentric spatial learning. *European Journal of Neuroscience*, 2, 1016-1028.
- Müller GE & Pilzecker A Experimentelle beiträge zur lehre vom gedächtniss Vol 1 JA Barth, (1900).Vol
- Murray, E. A., Bussey, T. J., Hampton, R. R., & Saksida, L. M. (2000). The parahippocampal region and object identification. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, 166-174. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06725.x>

- Myers, C. E., & Scharfman, H. E. (2011). Pattern separation in the dentate gyrus: A role for the CA3 backprojection. *Hippocampus*, 21(11), 1190-1215. <https://doi.org/10.1002/hipo.20828>
- Nadel, L., O'Keefe, J., & Black, A. (1975). Slam on the brakes : A critique of Altman, Brunner, and Bayer's response-inhibition model of hippocampal function. *Behavioral Biology*, 14(2), 151-162. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(75\)90148-0](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(75)90148-0)
- Naya, Y., & Suzuki, W. A. (2011). Integrating what and when across the primate medial temporal lobe. *Science (New York, N.Y.)*, 333(6043), 773-776. <https://doi.org/10.1126/science.1206773>
- Neural Academy. (2018, 10 juillet). TRISYNAPTIC CIRCUIT OF THE HIPPOCAMPUS [Vidéo]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=AEchxzgweOg>
- Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C (2008) The human central nervous system: a synopsis and atlas, 4th edn. Springer, Heidelberg/ New York, pp 361–386
- Norman, J. F., Adkins, O. C., Pedersen, L. E., Reyes, C. M., Wulff, R. A., & Tungate, A. (2015). The visual perception of exocentric distance in outdoor settings. *Vision Research*, 117, 100-104. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2015.10.003>
- Norman, J. F., Crabtree, C. E., Bartholomew, A. N., & Ferrell, E. L. (2009). Aging and the perception of slant from optical texture, motion parallax, and binocular disparity. *Perception & Psychophysics*, 71(1), 116-130. <https://doi.org/10.3758/APP.71.1.116>
- Old, S. R., & Naveh-Benjamin, M. (2008). Differential effects of age on item and associative measures of memory : A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 23(1), 104-118. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.1.104>
- Olson, I. R., Page, K., Moore, K. S., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working Memory for Conjunctions Relies on the Medial Temporal Lobe. *The Journal of Neuroscience*, 26(17), 4596-4601. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1923-05.2006>
- Olton, D. S., Branch, M., & Best, P. J. (1978). Spatial correlates of hippocampal unit activity. *Experimental Neurology*, 58(3), 387-409. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(78\)90096-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(78)90096-1)
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1), 171-175. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- O'Keefe, John, & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press. <https://repository.arizona.edu/handle/10150/620894>
- O'Neil, E. B., Newsome, R. N., Li, I. H. N., Thavabalasingam, S., Ito, R., & Lee, A. C. H. (2015). Examining the role of the human hippocampus in approach–avoidance decision making using a novel conflict paradigm and multivariate functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 35(45), 15039-15049. Scopus. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1915-15.2015>
- Papez, J. W. (1937). A PROPOSED MECHANISM OF EMOTION. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 38(4), 725-743. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003>

- Persson, J., Pudas, S., Lind, J., Kauppi, K., Nilsson, L.-G., & Nyberg, L. (2012). Longitudinal structure-function correlates in elderly reveal MTL dysfunction with cognitive decline. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991), 22(10), 2297-2304. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr306>
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(5), 230-240. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.005>
- Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D'Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, 42(1), 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.006>
- Ramón y Cajal S (1894). "The Croonian Lecture: La Fine Structure des Centres Nerveux". *Proceedings of the Royal Society* 55 (331–335): 444–68. doi:10.1098/rspl.1894.0063.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults : General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991), 15(11), 1676-1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Head, D., Kennedy, K. M., & Acker, J. D. (2004). Differential aging of the medial temporal lobe : A study of a five-year change. *Neurology*, 62(3), 433-438. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000106466.09835.46>
- Reagh, Z. M., Noche, J. A., Tustison, N. J., Delisle, D., Murray, E. A., & Yassa, M. A. (2018). Functional imbalance of anterolateral entorhinal cortex and hippocampal dentate/CA3 underlies age-related object pattern separation deficits. *Neuron*, 97(5), 1187-1198.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.039>
- Royer, S., & Paré, D. (2003). Conservation of total synaptic weight through balanced synaptic depression and potentiation. *Nature*, 422, 518-522. <https://doi.org/10.1038/nature01530>
- Rugg, M. D., & Yonelinas, A. P. (2003). Human recognition memory : A cognitive neuroscience perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(7), 313-319. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(03\)00131-1](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00131-1)
- Schacter, D. L. (1999). The seven sins of memory. Insights from psychology and cognitive neuroscience. *The American Psychologist*, 54(3), 182-203. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.54.3.182>
- Schiller, D., Eichenbaum, H., Buffalo, E. A., Davachi, L., Foster, D. J., Leutgeb, S., & Ranganath, C. (2015). Memory and Space : Towards an Understanding of the Cognitive Map. *The Journal of Neuroscience*, 35(41), 13904-13911. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2618-15.2015>
- Schoemaker, D., Gauthier, S., & Pruessner, J. C. (2014). Recollection and familiarity in aging individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : A literature review. *Neuropsychology Review*, 24(3), 313-331. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9265-6>
- Schoemaker, D., Mascret, C., Collins, D. L., Yu, E., Gauthier, S., & Pruessner, J. C. (2017). Recollection and familiarity in aging individuals : Gaining insight into relationships with medial temporal lobe structural integrity. *Hippocampus*, 27(6), 692-701. <https://doi.org/10.1002/hipo.22725>

- Small, S. A., Nava, A. S., Perera, G. M., Delapaz, R., & Stern, Y. (2000). Evaluating the function of hippocampal subregions with high-resolution MRI in Alzheimer's disease and aging. *Microscopy Research and Technique*, 51(1), 101-108. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20001001\)51:1<101::AID-JEMT11>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001001)51:1<101::AID-JEMT11>3.0.CO;2-H)
- Small, Scott A., Tsai, W. Y., DeLaPaz, R., Mayeux, R., & Stern, Y. (2002). Imaging hippocampal function across the human life span: Is memory decline normal or not? *Annals of Neurology*, 51(3), 290-295. <https://doi.org/10.1002/ana.10105>
- Spiers, H. J., Maguire, E. A., & Burgess, N. (2001). Hippocampal Amnesia. *Neurocase*, 7(5), 357-382. <https://doi.org/10.1076/neur.7.5.357.16245>
- Squire, L. R., Stark, C., & Clark, R. (2004). The medial temporal lobe. *Annual review of neuroscience*, 27, 279-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, 8(3), 205-211. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I)
- Squire, Larry R., Genzel, L., Wixted, J. T., & Morris, R. G. (2015). Memory consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(8), a021766. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021766>
- Stark, S. M., Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2010). Individual differences in spatial pattern separation performance associated with healthy aging in humans. *Learning & Memory*, 17(6), 284-288. <https://doi.org/10.1101/lm.1768110>
- Sutherland, R. J., Weisend, M. P., Mumby, D., Astur, R. S., Hanlon, F. M., Koerner, A., Thomas, M. J., Wu, Y., Moses, S. N., Cole, C., Hamilton, D. A., & Hoising, J. M. (2001). Retrograde amnesia after hippocampal damage: Recent vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus*, 11(1), 27-42. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2001\)11:1<27::AID-HIPO1017>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2001)11:1<27::AID-HIPO1017>3.0.CO;2-4)
- Swanson, L. W. (1993). Lorente de Nó and the Hippocampus: Neural Modeling in the 1930s. In M. A. Merchán, J. M. Juiz, D. A. Godfrey, & E. Mugnaini (Éds.), *The Mammalian Cochlear Nuclei: Organization and Function* (p. 451-456). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2932-3_36
- Teki, S., Grube, M., & Griffiths, T. D. (2011). A unified model of time perception accounts for duration-based and beat-based timing mechanisms. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5, 90. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00090>
- Tolentino, J. C., Pirogovsky, E., Luu, T., Toner, C. K., & Gilbert, P. E. (2012). The effect of interference on temporal order memory for random and fixed sequences in nondemented older adults. *Learning & Memory* (Cold Spring Harbor, N.Y.), 19(6), 251-255. <https://doi.org/10.1101/lm.026062.112>
- TRISYNAPTIC CIRCUIT OF THE HIPPOCAMPUS. (2018, juillet 10). <https://www.youtube.com/watch?v=AEchxzgweOg>
- Tulving, E. (1983). *Elements of Episodic Memory*. Oxford University Press.
- Wickelgren, W. A. (1979). Chunking and consolidation: A theoretical synthesis of semantic networks, configuring in conditioning, S-R versus congenitive learning, normal forgetting, the amnesic syndrome, and the hippocampal arousal system. *Psychological Review*, 86(1), 44-60.

- Witter, M. P., Doan, T. P., Jacobsen, B., Nilssen, E. S., & Ohara, S. (2017). Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00046>
- Wolk, D. A., Dunfee, K. L., Dickerson, B. C., Aizenstein, H. J., & DeKosky, S. T. (2011). A medial temporal lobe division of labor : Insights from memory in aging and early Alzheimer disease. *Hippocampus*, 21(5), 461-466. <https://doi.org/10.1002/hipo.20779>
- Wright, M., & Wright, M. (2017). The Hippocampus. *WikiJournal of Medicine*, 4(1), 3. <https://doi.org/10.15347/wjm/2017.003>
- Yassa, M., & Stark, C. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends In Neurosciences*, 34(10), 515-525. doi: 10.1016/j.tins.2011.06.006
- Yonelinas, A. P. (2013). The Hippocampus Supports High-Resolution Binding in the Service of Perception, Working Memory and Long-Term Memory. *Behavioural brain research*, 254, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.030>
- Yonelinas, A. P., Aly, M., Wang, W.-C., & Koen, J. D. (2010). Recollection and familiarity : Examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*, 20(11), 1178-1194. <https://doi.org/10.1002/hipo.20864>
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Dobbins, I., Lazzara, M., & Knight, R. T. (1998). Recollection and familiarity deficits in amnesia : Convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychology*, 12(3), 323-339. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.323>
- Yonelinas, A. P., Quamme, J. R., Widaman, K. F., Kroll, N. E. A., Sauvé, M. J., & Knight, R. T. (2004). Mild hypoxia disrupts recollection, not familiarity. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 4(3), 393-400. <https://doi.org/10.3758/CABN.4.3.393>
- Yonelinas, A. P., Ranganath, C., Ekstrom, A. D., & Wiltgen, B. J. (2019). A contextual binding theory of episodic memory : Systems consolidation reconsidered. *Nature Reviews. Neuroscience*, 20(6), 364-375. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0150-4>
- Watson, P. D., Voss, J. L., Warren, D. E., Tranel, D., & Cohen, N. J. (2013). Spatial reconstruction by patients with hippocampal damage is dominated by relational memory errors. *Hippocampus*, 23(7), 570-580. <https://doi.org/10.1002/hipo.22115>
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region : Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 6(10), 2950-2967.

Résumé

Ces dernières années, l'intérêt de la communauté scientifique s'est largement concentré sur la compréhension du rôle de l'hippocampe dans la cognition, mais il s'agit d'un sujet qui nécessite des recherches plus approfondies.

L'hippocampe a traditionnellement été considéré comme un substitut du traitement mnémorique et de la cognition spatiale. Tout au long de notre vie, nous vivons un nombre incalculable d'événements que nous serons amenés à stocker et à récupérer en mémoire épisodique (ex : souvenir de son mariage) et en mémoire sémantique (ex : savoir en quelle année l'homme est allé sur la lune). La connaissance des mécanismes impliqués dans les processus d'encodage, de consolidation et de récupération est essentielle pour comprendre comment l'esprit humain évolue en fonction des informations qu'il enregistre et perçoit (Yonelinas & al., 2019). L'hippocampe code également une grande variété d'informations afin de créer une organisation systématique des informations sur les objets en relation avec le contexte spatiotemporel dans lequel ils ont été rencontrés.

Ces mécanismes et leurs évolutions sont débattus dans cette revue de littérature par l'investigation de l'évolution de ces processus au sein du vieillissement cognitif sain. Avec comme objectif l'identification d'un facteur commun aux différentes fonctions médiées par l'hippocampe. Il s'agit donc d'une synthèse des connaissances et résultats antérieurs afin d'obtenir davantage de visibilité sur cette thématique.