

(C6)

Mémoire et vieillissement : Approche méthodologique
Collection de l'Institut de Recherches Internationales Servier
Doin, Paris, 1989, 55-75

Acetylcholine et mémoire Etudes animales

R.J. Beninger*, B.A. Wirsching*, K. Jhamandas**,
R.J. Boegman**

* Département de psychologie, ** Département de pharmacologie et de Toxicologie,
Queen's University, Kingston, Canada

Ces dernières années, on a pu observer une prolifération rapide des études menées sur l'animal quant au rôle possible d'un neuro-transmetteur, l'acétylcholine (ACh), dans la mémoire. Deux séries de progrès ont fortement influencé cette orientation. La première est la meilleure connaissance de la cartographie des systèmes cholinergiques, grâce aux techniques anatomiques modernes, une importance particulière étant accordée au système cholinergique de la base du télencéphale, avec notamment l'étude des cellules du nucleus basalis magnocellularis (NBM) chez le rat, et celle du noyau basal homologue de Meynert chez le singe, qui se projette largement sur le cortex [18, 27, 43, 44, 45]

L'intérêt porté au rôle de l'ACh dans la mémoire a aussi été éveillé par une deuxième découverte, à savoir l'observation post-mortem de la dégénérescence

des cellules de la base du télencéphale chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer [13]

Les études menées chez l'animal, sur la contribution de l'ACh aux processus mnésiques, ont fait appel à diverses méthodes. On a abordé la transmission cholinergique soit en créant des lésions dans les noyaux cholinergiques centraux, soit en injectant des produits anti-cholinergiques par voie systémique ou intracrânienne. Les effets de ces manipulations ont été évalués chez des animaux soumis à de nouveaux apprentissages ou chez des animaux entraînés à des tâches nécessitant l'utilisation de la mémoire de travail ou de la mémoire de référence et testés avant et après traitement ; une revue récente de ces études a été faite par Olton et Wenk [32]. Les tests qui portent sur la mémoire de travail, mettent en oeuvre l'utilisation d'une information nouvelle qui n'a pas d'utilité au-delà de l'essai en cours. A l'inverse, la mémoire de référence se rapporte à une information ne variant pas d'un essai à l'autre, et qui peut donc être utilisée pour tous les essais [22] ; on trouvera plus loin des exemples spécifiques de tâches mettant en jeu ces différents types de mémoire.

Il est difficile de tester la mémoire chez l'animal, l'un des problèmes majeurs étant les effets possibles des manipulations sur les performances. Ainsi, par exemple, dans un article récent, Dunnett [15] indiquait que "le labyrinthe aquatique de Morris, l'alternance dans le labyrinthe en T, le labyrinthe radial à 8 bras et la rétention de l'apprentissage de l'évitement passif ... [ne fournissent pas] d'évaluation mnésique pure, non contaminée par des déficits des facultés d'apprentissage, ou d'orientation spatiale, ou par des facteurs d'ordre plus général, liés aux motivations ou aux types de stimulation" (p 357). Bien que nous approuvions cette déclaration en ce qui concerne l'apprentissage de ces tâches et la rétention de l'évitement passif, les autres tâches peuvent être modifiées d'une manière qui surmonte effectivement les effets des changements eux-même sur les performances. Peu d'études cependant, ont utilisé ces modifications.

Ce travail présente une revue des effets des manipulations de la neurotransmission cholinergique sur la mémoire au cours de tâches apprises préalablement aux tests, du type correspondance et non-correspondance retardées, alternance retardée et tâches utilisant le labyrinthe radial. Dans chaque cas, la tâche a comporté une claire séparation entre la mémoire de travail et la mémoire de référence.

TACHES DE CORRESPONDANCE ET DE NON-CORRESPONDANCE RETARDEES

L'une des études maintenant classiques dans le domaine de l'ACh et de la mémoire est menée par Bartus et Johnson [4] sur les effets de la scopolamine, un agent anticholinergique, dans une tâche de correspondance retardée. La tâche comportait la présentation d'un stimulus visuel, suivie d'un délai variable. La stimulation consistait en l'éclairage précis pendant 3s d'un panneau doriné sur un

tableau en comportant neuf, présentés en carré (3×3). Après un délai de 0 à 10 secondes, pendant lequel le panneau n'était pas visible, le singe pouvait y accéder et faire un choix, le choix correct étant récompensé. L'administration systémique de scopolamine a entraîné une perturbation de la performance, liée au délai, le délai le plus long s'accompagnant de la moindre exactitude de choix. Cette interaction des effets de la scopolamine avec le délai a permis de tirer la conclusion que la neurotransmission cholinergique était impliquée dans la mémoire des événements récents, c'est-à-dire la mémoire de travail. Penetar et Mc Donough [34] sont arrivés à une conclusion similaire en observant une interaction entre les effets d'un agent anticholinergique, l'atropine, et le délai (0-16 s), chez des singes travaillant à une tâche de correspondance retardée à la référence. L'observation du fait que l'exactitude du choix, dans les deux études, n'était pas perturbée pour les délais les plus courts, a fait éliminer la possibilité que les produits puissent modifier les facultés de perception, de motricité ou de motivation.

Dans un rapport rédigé par la suite, Bartus [2] a montré que l'halopéridol, un antagoniste de la dopamine, modifiait l'exactitude du choix chez les singes, quel que soit le délai, lors du paradigme de correspondance retardée. Ces résultats ont fait suggérer que le blocage des récepteurs de la dopamine n'exerçait pas d'effet spécifique sur la mémoire, mais renforçait la spécificité des effets de la scopolamine et de l'atropine.

Dunnett [15] a entraîné des rats à une tâche de correspondance retardée, similaire à celle proposée par Bartus et Johnson [4]. Un levier était présenté, la pression de ce levier étant suivie d'une récompense et de la rétraction du levier. Après un délai variable (1-16 s), deux leviers étaient présentés, la réponse correcte consistant à presser le levier initialement présenté. Comme on s'y attendait, l'exactitude du choix a diminué en même temps que le délai augmentait. Cependant, l'administration de scopolamine ou des lésions bilatérales du NBM par l'acide iboténique ont provoqué une diminution de l'exactitude des réponses pour tous les délais, suggérant que les effets n'étaient pas spécifiques de la mémoire de travail. Les lésions du NBM ont entraîné une forte diminution de la coloration de la cholinestérase au niveau cortical, ce qui suggère une perte de l'innervation cholinergique corticale ; la discussion de la comparabilité de ces types de lésions chez le rat et de la maladie d'Alzheimer est détaillée dans les travaux d'Arendash et coll. [1] et de Pepeu et coll. [35].

D'autres auteurs ont démontré que les effets de la scopolamine n'étaient pas spécifiques des délais les plus longs. Spencer et coll. [37] ont entraîné des rats à une tâche de non-correspondance, comportant la présentation répétée, pendant 5s, soit d'une lumière faible, soit d'une lumière vive, avec des intervalles variables entre les stimuli (2,5 à 10s). Les réponses récompensées étaient celles où l'intensité de la lumière variait d'une présentation à la suivante. Ainsi la seule source d'information sur l'exactitude de la réponse, était le souvenir du stimulus

précédent. La scopolamine a entraîné une diminution uniforme des réponses exactes après toutes les valeurs d'intervalle, ce qui suggère que ses effets ne sont pas spécifiques de la mémoire de travail.

Les études de Bartus et Johnson [4] et de Penetar et McDonough [34] d'une part, et celles de Dunnett [15] et de Spencer et coll. [37] d'autre part, portent sur des espèces différentes. Ces deux groupes d'études diffèrent aussi par un autre paramètre important, qui pourrait rendre compte de l'incohérence apparente des résultats sur les effets des agents anticholinergiques ou des lésions du NBM sur la mémoire de travail. Le protocole des deux premières études comportait une condition de délai nul entre la présentation du stimulus à mémoriser et le stimulus de décision, tandis que les autres études ne comportaient pas de telle condition de délai nul. Il est possible que les dernières études n'aient pu observer de diminution plus importante de la fonction cholinergique avec le temps, du fait que tous les délais étaient déjà suffisamment longs pour produire une perturbation. On peut remarquer, en faveur de cette analyse, que lors des premières études l'interaction entre la dose de produit anticholinergique et le délai, a été principalement la conséquence d'effets minimes au délai de 0s.

Ce point de vue est aussi soutenu par les études de Viscardi et Heise [39]. Ces auteurs ont entraîné des rats à une tâche de discrimination retardée, comportant la présentation d'un ou de deux stimuli suivi(s) d'un délai variable (0 - 2,5s) ; puis un signal était donné, indiquant que la récompense pouvait être obtenue en cas de réponse correcte. La réponse correcte consistait à presser ou à ne pas presser un levier, selon le signal précédent. Les résultats ont montré que l'exactitude des réponses a diminué avec le délai, et que, de plus, les effets de la scopolamine ont été maximaux pour les délais les plus longs. Ainsi, l'agent anticholinergique a semblé produire un effet spécifique sur la mémoire de travail, en parfait accord avec les résultats de Bartus et Johnson [4] et de Penetar et McDonough [34]. Ces résultats apportent une bonne preuve que la non cohérence observée dans les résultats cités plus haut n'est pas seulement due à des différences entre espèces ; au cours des protocoles comportant une condition de délai nul, la mémoire de travail apparaît spécifiquement affectée par les traitements qui diminuent la fonction cholinergique, chez le rat comme chez le singe.

Lors d'une étude récente, Santi et coll. [36] ont entraîné des pigeons à accomplir, dans une cage de Skinner, deux tâches différentes à chaque session de test. L'une de ces tâches était une simple discrimination entre deux lignes d'orientation différentes de la clé ; le choix correct était toujours le même. L'autre tâche comportait la présentation de l'un des stimuli d'une paire, suivie d'un délai variable (1-8s), puis d'un choix entre les deux stimuli présentés des deux côtés de la clé ; il s'agissait ici d'une tâche standard de correspondance retardée à la référence. Comme il était attendu, la performance a diminué avec l'augmentation du délai dans la tâche de correspondance. De plus, la scopolamine s'est avérée

ne des réponses
que ses effets ne

nough [34] d'une
e part, portent sur
aussi par un autre
ce apparente des
sions du NBM sur
es comportait une
iser et le stimulus
de telle condition
pu observer de
emps, du fait que
e perturbation. On
premières études
le délai, a été

rdi et Heise [39].
ination retardée,
i délai variable (0
ense pouvait être
stait à presser ou
ts ont montré que
s, les effets de la
gs. Ainsi, l'agent
émoire de travail,
et de Penatar et
uve que la non
seulement due à
ant une condition
affectée par les
comme chez le

é des pigeons à
à chaque session
entre deux lignes
le même. L'autre
suivie d'un délai
des deux côtés
nce retardée à la
ec l'augmentation
nine s'est avérée

perturber la performance de la tâche de correspondance mais pas celle de la tâche de discrimination simple. Dans la mesure où la tâche de correspondance faisait intervenir la mémoire de travail, à l'inverse de la tâche de discrimination, ces résultats suggèrent que la neurotransmission cholinergique est impliquée dans la mémoire de travail. Santi et coll. [36] n'ont pu mettre en évidence une augmentation d'effet de la scopolamine en fonction du délai. Cependant, comme on l'a vu plus haut, ceci peut être dû à l'absence de condition de délai nul dans le protocole.

En résumé, les tâches de correspondance ou de non-correspondance retardées et de discrimination conditionnelle, sollicitent la mémoire de travail. L'augmentation de la durée du délai a provoqué une diminution de la performance entre le stimulus de référence et le stimulus de test ; la performance a aussi été diminuée lorsque la transmission cholinergique était réduite. Bien que les plus longs délais ne se soient pas toujours accompagnés d'effets supérieurs des agents anticholinergiques, ce profil a été observé chez des singes et des rats lorsqu'une condition de délai nul était comprise dans le protocole. Ces résultats suggèrent que la transmission cholinergique joue un rôle dans la mémoire de travail.

ALTERNANCE

On peut considérer les tâches d'alternance comme des tâches de non-correspondance à la tâche de référence. Ces expériences sur l'animal utilisent souvent des cages de Skinner ou des labyrinthes en T, équipés de deux leviers, en essais continus ou discontinus. Dans la version discontinue, les animaux sont soumis à des paires d'essais. Lors de l'essai initial utilisant le labyrinthe en T, seul l'un des bras est ouvert, et une récompense s'y trouve ; après un délai variable, l'animal est soumis à un deuxième essai où les deux bras sont accessibles ; l'animal est récompensé s'il va dans le bras non antérieurement visité. Dans la version continue de cette tâche, le choix correct consiste à chaque essai, à se rendre dans le bras non-visité lors de l'essai précédent. Cette tâche comporte une composante évidente de mémoire de travail. La seule façon cohérente pour l'animal de faire le choix correct, est de se rappeler quel bras il a précédemment visité. En augmentant la durée du délai entre les essais, on doit observer une diminution de la performance. Si les anticholinergiques perturbent la mémoire de travail, on doit en observer des effets maximaux lors des délais les plus longs.

Heise et coll.[20] ont entraîné des rats en cage de Skinner à deux leviers - comparable au principe du labyrinthe en T - à une tâche de discrimination simple ou à une tâche d'alternance retardée. Lors de la tâche de discrimination simple, les essais discontinus comportaient l'éclairage d'une lampe au-dessus du levier qui devait être pressé pour obtenir la récompense. Lors des tâches d'alternance retardée, une lumière s'allumait entre les deux leviers, indiquant que la

récompense était disponible, mais le choix correct du levier à presser nécessitait de se souvenir lequel avait été pressé lors de l'essai précédent, et de choisir l'autre. Chaque essai était séparé du suivant d'un intervalle de 2,5-40s. Les résultats ont montré, comme on s'y attendait, que lors de la tâche d'alternance la performance diminuait lorsque le délai augmentait. Alors que l'exactitude des choix n'a pas été perturbée par la scopolamine dans la tâche de discrimination, dans la tâche d'alternance retardée au contraire la performance a été significativement diminuée. Cependant, les effets de la scopolamine ont été uniformes en fonction des délais, sans interaction significative entre le traitement et le délai.

D'autres auteurs ont proposé un protocole analogue avec le labyrinthe en T. Wenk et coll. [40] ont entraîné des rats à une tâche d'alternance retardée au cours d'un essai discontinu, avec des délais compris entre 5 et 60 sec, entre l'essai de référence et l'essai de décision. Ces auteurs ont observé que des lésions bilatérales du système cholinergique de la base du télencéphale provoquées par l'acide iboténique, et qui induisaient une déplétion en acétyl-choline transférase (ACT) au niveau de l'hippocampe et du cortex, se sont accompagnées d'une moindre exactitude des choix. Un complément intéressant à l'étude de Wenk et coll. [40] a été apporté sur des groupes d'animaux ayant subi une lésion neurotoxique de leurs systèmes noradrénergique et sérotoninergique. Bien que le premier traitement n'ait pas entraîné d'effet significatif, ces auteurs ont découvert que les performances de rats soumis à des lésions du raphé médian et du raphé dorsal par la 5,7-dihydroxytryptamine, étaient perturbées pour le délai le plus long seulement.

L'étude menée par Heise et coll. [20] a montré qu'une diminution de la fonction cholinergique produisait, sur une tâche d'alternance retardée, une perturbation de l'exactitude des réponses, mais sans effet spécifique pour les délais les plus longs. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Dunnett [15] et de Spencer et coll. [37], cités plus haut, qui ont montré un effet similaire d'une diminution de la fonction cholinergique sur les tâches de correspondance et de non-correspondance retardée. Les protocoles d'alternance retardée proposés par Heise et coll. [20] partagent avec les derniers travaux cités, l'absence de condition de délai nul. Comme il a déjà été dit, il est possible que l'absence d'observation d'une interaction entre le traitement et le délai soit, dans ces études, liée à cette variable. Il est cependant à noter que, bien que n'ayant pas inclus de condition de délai nul dans leur protocole, Wenk et coll. [40] ont pourtant observé une interaction du traitement avec le délai. Cette interaction observée est peut être due au fait que le déficit extensif du système cholinergique, provoqué par l'association des lésions du NBM et des lésions médio-septales, a entraîné une plus grande susceptibilité des rats vis-à-vis du délai.

De nombreuses autres études ont recherché les effets des traitements diminuant la fonction cholinergique dans des tâches d'alternance ne comportant

pas de délai. Mais, comme l'étude de Heise et coll. [20] ces expériences comportaient une tâche associée qui ne sollicitait pas la mémoire de travail.

L'une des approches les plus ingénieuses de ce problème, a été celle de Chrobak et coll. [12]. Cet auteur a entraîné des rats dans un labyrinthe en T, selon un protocole d'essai discontinu. Au début de chaque essai, le rat était placé dans l'un des box d'arrivée. La réponse correcte consistait à rejoindre le box de départ, où se trouvait une récompense ; puis, pour être à nouveau récompensé, le rat devait rejoindre l'autre box d'arrivée. Au cours de cette expérience, le premier choix était toujours le même d'un essai à l'autre, (se rendre au box de départ) et donc le premier choix ne sollicitait que la mémoire de référence. Le deuxième choix correct, cependant, était toujours déterminé par l'origine du premier essai, et nécessitait donc de se souvenir où le premier essai avait commencé.

Ainsi ce deuxième choix sollicitait la mémoire de travail. Un trait particulièrement attrayant de ce test, est que les deux types de mémoire étaient testées dans le même protocole, et qu'elles étaient sollicitées avec la même intensité. Malgré cette similarité dans les tâches, Chrobak et coll. [12] ont montré que chez des rats bien entraînés, l'injection intra-cérébroventriculaire (icv) d'une neurotoxine cholinergique, l'ion éthylcholine aziridinium (AF64A) produisait une augmentation des erreurs de la mémoire de travail mais non de la mémoire de référence. Dans la mesure où ce traitement s'accompagnait d'une diminution significative de l'ACH au niveau de l'hippocampe, on en a déduit que les projections de cette structure étaient impliquées dans la mémoire de travail.

Les études de Brito et coll. [8] et de Hepler et coll. [21] comportent aussi deux tâches sollicitant différemment la mémoire de travail. Dans la première étude, des rats ont été entraînés dans un labyrinthe en T à une tâche de discrimination visuelle et à une tâche d'alternance. Brito et coll. [8] ont démontré que des micro-injections de scopolamine au niveau de l'hippocampe, perturbaient la tâche d'alternance mais pas celle de discrimination. Dans la deuxième étude, les rats ont été entraînés dans un labyrinthe en T à double allée, nécessitant le choix du côté gauche ou du côté droit. Seule l'une des allées menait au point de décision pour les deux bras à atteindre ; l'autre était une impasse. Un rideau empêchait les rats de voir l'extrémité distale de l'allée. Le box d'arrivée correct était déterminé par un protocole d'essai discontinu, au cours duquel dans un premier temps l'un des bras d'arrivée était bloqué, suivi du choix entre deux bras d'arrivée, parmi lesquels le bras correct était celui qui n'avait pas été visité dans le premier temps. La mémoire de travail n'était donc pas sollicitée pour le choix de l'allée, l'une des directions étant toujours correcte, mais le choix correct du bras d'arrivée nécessitait de se souvenir où la récompense se trouvait lors du premier essai, ce qui mettait en jeu la mémoire de travail. Hepler et coll. [21] ont pré-entraîné des rats à cette tâche, puis ont provoqué des lésions par l'acide iboténique, soit du NBM, soit du septum médian, soit des deux. La première de ces lésions a induit de significatives diminutions de l'ACT au niveau

cortical, la deuxième des diminutions de l'ACT au niveau de l'hippocampe, et la troisième des diminutions de l'ACT dans ces deux aires terminales. Les résultats comportementaux ont montré que les trois lésions entraînaient une diminution sélective de l'exactitude du choix dans la tâche d'alternance, c'est-à-dire un effet spécifique sur la mémoire de travail.

En résumé, les expériences d'alternance révèlent que les systèmes cholinergiques en général, et les systèmes cholinergiques septo-hippocampiques et basocorticaux en particulier, peuvent être impliqués dans la mémoire de travail. Lors des expériences comportant des essais discontinus d'alternance avec des délais variables, bien que l'interruption de la fonction cholinergique ait entraîné des perturbations, il n'a pas été observé d'effet supérieur pour un allongement des délais. Il est possible que ceci soit le fait de l'absence de condition de délai nul, comme le suggèrent les résultats des expériences de correspondance et de non-correspondance. D'autre part, les expériences qui permettaient l'évaluation indépendante de la mémoire de travail et de la mémoire de référence, ont clairement démontré qu'une altération de la fonction cholinergique, entraînait sélectivement des erreurs de la mémoire de travail.

LABYRINTHE RADIAL

Un labyrinthe radial comporte une plateforme centrale d'où irradient un certain nombre d'allées radiales (bras), souvent huit [30, 31]. Les rats sont entraînés à trouver des récompenses de nourriture aux extrémités distales de ces bras. Cette tâche comporte clairement une composante de mémoire de travail, dans la mesure où, au cours d'un essai, l'animal doit se souvenir quels bras ont été (ou n'ont pas été) visités. De nombreux investigateurs ont entraîné des rats en garnissant les 8 bras lors de chaque essai, puis ont observé que la scopolamine, par exemple, entraînait une perturbation des performances. Il n'est malheureusement pas possible d'affirmer d'après ces expériences, que la mémoire de travail est altérée, car ces perturbations peuvent avoir reflété, par exemple, une perte de l'orientation spatiale, des difficultés de perception ou tout autre effet non spécifique du produit. Pour ces mêmes raisons, l'observation, après un traitement, d'une perturbation de l'acquisition dans le labyrinthe radial, ne signifie pas nécessairement que la mémoire de travail soit atteinte. C'est pour ces raisons que seules seront revues ici, les expériences de labyrinthe radial comportant un entraînement des animaux avant traitement et seulement celles dont le protocole a permis une évaluation indépendante de la mémoire de travail et de la mémoire de référence.

Deux approches ont été utilisées, pour évaluer indépendamment la mémoire de travail et la mémoire de référence. L'une de ces approches comporte un délai après quelques choix, par exemple après les quatre premiers choix dans un labyrinthe à 8 bras. Les erreurs qui consistent à entrer à nouveau dans un bras

dont la nourriture a déjà été prise, (les erreurs de la mémoire de travail) devraient augmenter avec le délai. Si les systèmes cholinergiques sont impliqués dans la mémoire de travail, les effets des traitements qui réduisent la fonction cholinergique devraient être maximaux pour les délais les plus longs. La deuxième approche consiste à ne garnir que certains des bras, toujours les mêmes, par exemple 4 parmi les 8. Il s'agit d'un protocole excellent pour différencier les types d'erreurs. Lorsque l'animal est devenu hautement performant pour cette tâche, il est possible de distinguer deux types d'erreurs. Les erreurs qui relèvent de la mémoire de référence consistent à entrer à nouveau dans un bras parmi ceux qui ne sont jamais garnis ; ce type d'erreur suggère que l'animal a oublié la tâche de base, qui consiste à trouver la nourriture dans un sous-groupe particulier de 4 bras. Les erreurs qui touchent à la mémoire de travail, sont celles où l'animal entre à nouveau dans un bras parmi ceux qui sont garnis, mais dont la nourriture a déjà été consommée. Dans ce cas, l'animal semble se souvenir de la tâche (sélectionner un sous-groupe particulier de 4 bras) mais oublie lequel des quatre il a déjà visité.

En incluant un délai (0-40 mn) après les quatre premiers essais lors d'une expérience de labyrinthe radial à 8 bras complètement garni, Buresova et coll. [10] ont observé une augmentation significative du nombre d'erreurs en fonction de la longueur du délai. De plus, la scopolamine s'est accompagnée d'une augmentation du nombre d'erreurs, et l'ampleur de son effet a augmenté avec la longueur du délai. Des résultats similaires ont été rapportés lors d'une expérience comparable utilisant un labyrinthe radial à 12 bras [9], en faveur donc de l'hypothèse que la transmission cholinergique est impliquée dans la mémoire de travail. Des résultats complémentaires ont été rapportés par Peele et Baron [33] et par Decker et Gallagher [14]. Cette dernière étude a aussi montré que les lésions provoquées par la 6-OHDA sur le faisceau noradrénergique dorsal étaient sans effet sur la mémoire de travail, ce qui confirme les résultats de Wenk et coll. [40], dans leurs études sur l'alternance retardée ; ces auteurs ont cependant découvert que les effets de la scopolamine étaient renforcés chez des rats ayant subi une déplétion en noradrénaline. Il est donc possible qu'une interaction existe entre les systèmes cholinergique et noradrénergique, dans le contrôle de la mémoire de travail.

Bartus et coll. [3] ont entraîné des rats dans un labyrinthe à 8 bras, en imposant un délai (0-24 h) après quatre essais. Ces auteurs ont découvert que des lésions bilatérales du NBM par l'acide iboténique, entraînaient une déplétion corticale en ACT et une augmentation des erreurs, avec un maximum pour les délais les plus longs.

En résumé, les études sur la mémoire de travail dans le labyrinthe radial, avec délai survenant après la première moitié des choix, sont toutes en accord avec l'hypothèse que les effets des traitements anti-cholinergiques perturbent la mémoire de travail, une perturbation similaire étant observée par des lésions du NBM, impliquant le système cholinergique basocortical dans la mémoire de travail.

De même, les études menées avec le labyrinthe radial partiellement garni et destinées à investiguer simultanément les effets de traitements affectant la fonction cholinergique sur la mémoire de travail et sur la mémoire de référence, ont correctement démontré une sensibilité différente de ces deux types de mémoire vis-à-vis des interruptions de la fonction cholinergique.

Nous avons entraîné des rats à devenir hautement performants à une tâche utilisant quatre des huit bras du labyrinthe radial, puis nous avons étudié les effets de différentes doses de scopolamine, administrées selon un ordre contrebalancé [42]. Les résultats (Fig. 1) ont montré que les doses faibles augmentaient spécifiquement les erreurs de la mémoire de travail mais non celles de la mémoire de référence. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs utilisant la scopolamine [5] ou l'atropine [26]. Okaichi et Jarrard [29] ont rapporté que la scopolamine augmentait à la fois les erreurs de la mémoire de travail et celles de la mémoire de référence chez la souris, mais les doses utilisées par ces auteurs étaient plus élevées que celles utilisées par Wirsching et coll. [42] qui avaient aussi montré une interruption de la mémoire de référence aux doses les plus élevées (Fig. 1).

Mean (\pm Sem) Number of errors

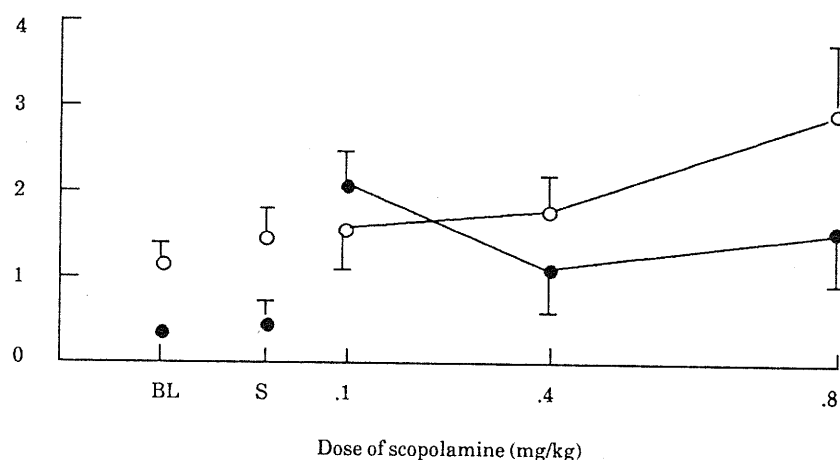


Figure 1. Nombre total moyen (\pm ESM) des erreurs pour la mémoire de travail et pour la mémoire de référence, pour des doses variées de scopolamine. Les scores d'erreur ont été calculés sur les 4 premiers choix, et additionnés sur 4 jours. On a entraîné 24 rats privés de nourriture en labyrinthe radial (4 bras parmi 8), jusqu'à ce que le score d'exactitude de la tâche se stabilise au bout de 4 jours, à un critère supérieur ou égal à 87%. On a ensuite administré de la scopolamine (0,0, 0,1, 0,4 ou 0,8 mg/kg, i.p.) pendant 4 jours consécutifs, c'est-à-dire "un bloc de traitement". Chaque bloc de traitement était suivi d'une phase sans traitement, qui se poursuivait jusqu'à ce que le critère d'exactitude de 87% sur 4 jours soit rétabli. Chaque rat a reçu chaque dose, et l'ordre des doses était contrebalancé. Les faibles doses de scopolamine ont significativement augmenté les erreurs de la mémoire de travail mais non de la mémoire de référence. BL : ligne de base. S : sérum physiologique.

Nous avons récemment utilisé le labyrinthe radial partiellement garni, afin d'étudier les effets, sur la mémoire, de lésions unilatérales du NBM par l'acide quinolinique [41]. [En ce qui concerne la discussion de certaines des ressemblances et des différences dans les effets comportementaux et neurochimiques de lésions unilatérales et bilatérales du NBM, voir Casamenti [11]. L'acide quinolinique est un métabolite endogène du tryptophane, qui présente probablement des effets excitotoxiques sur les cellules comportant des récepteurs N-méthyl-D-aspartate [16]. Le Tableau I présente les pourcentages de diminution de l'ACT du côté injecté par comparaison au côté non-injecté, après l'injection unilatérale dans le NBM de différentes concentrations d'acide quinolinique. Ces données indiquent une déplétion de l'ACT croissante avec les concentrations d'acide quinolinique, ce qui suggère que ce produit entraîne une destruction des cellules cholinergiques du NBM, conclusion qui a été confirmée par les études histologiques [7, 17]. L'acide quinolinique intra-NBM n'a pas entraîné d'effet significatif sur l'ACT au niveau de l'hippocampe ou du striatum, ce qui suggère une spécificité régionale [16].

TABLEAU I - Pourcentage de diminution de l'acétylcholine transférase chez des rats du côté injecté par rapport au côté non injecté après des micro-injections unilatérales (0,5 microlitre) de différents métabolites endogènes du tryptophane, dans le nucleus basalis magnocellularis soit seuls, soit en association.

Composé	Concentration (mmol)	Pourcentage de diminution (\pm ESM)
Sérum physiologique		13.0 \pm 4.6
Acide quinolinique	45	15.0 \pm 9.9
	60	18.8 \pm 9.4
	75	33.5 \pm 4.1
	90	46.6 \pm 4.1
	120	53.5 \pm 6.9
	150	56.6 \pm 4.7
	360	11.0 \pm 4.7
Acide kynurénique		20.0 \pm 5.0
Association acide quinolinique et kynurénique	120 + 45	3.6 \pm 3.0
	120 + 120	8.0 \pm 3.0
	120 + 240	11.3 \pm 3.9
Acide picolinique	120	22.7 \pm 2.4
	240	13.5 \pm 3.2
	360	19.8 \pm 4.0
	480	41.3 \pm 6.5
Association acide quinolinique et picolinique	120 + 60	32.3 \pm 7.0
	120 + 120	12.6 \pm 5.5
	120 + 240	9.4 \pm 4.5
	120 + 360	6.0 \pm 3.5
	120 + 480	

Une semaine après l'injection, on dissèque une section du cortex fronto-pariétal de chaque hémisphère, et on dose l'AChT selon la méthode de Fonnum (1975). Les valeurs de AChT du côté non injecté ont varié d'un rat à l'autre, probablement à cause de légères différences d'origine des tissus, et s'étendaient de 27 à 45 nmoles par mg de protéines par heure.

Wirsching et coll. [41] ont entraîné des rats dans un labyrinthe à 8 bras dont 4 étaient garnis, jusqu'à un niveau élevé de performance, c'est-à-dire jusqu'à ce que les erreurs des quatre premiers choix ne soient pas supérieures à 2 pendant 4 jours consécutifs. Puis une injection d'acide quinolinique a été pratiquée unilatéralement au niveau du NBM (120 nmol pour 1 μ l). Les animaux étant rétablis, l'étude a repris et les résultats ont montré une élévation significative du taux d'erreurs chez les rats traités par acide quinolinique, par comparaison à des rats témoins ayant subi une intervention simulée (Fig. 2). Après l'acte chirurgical,

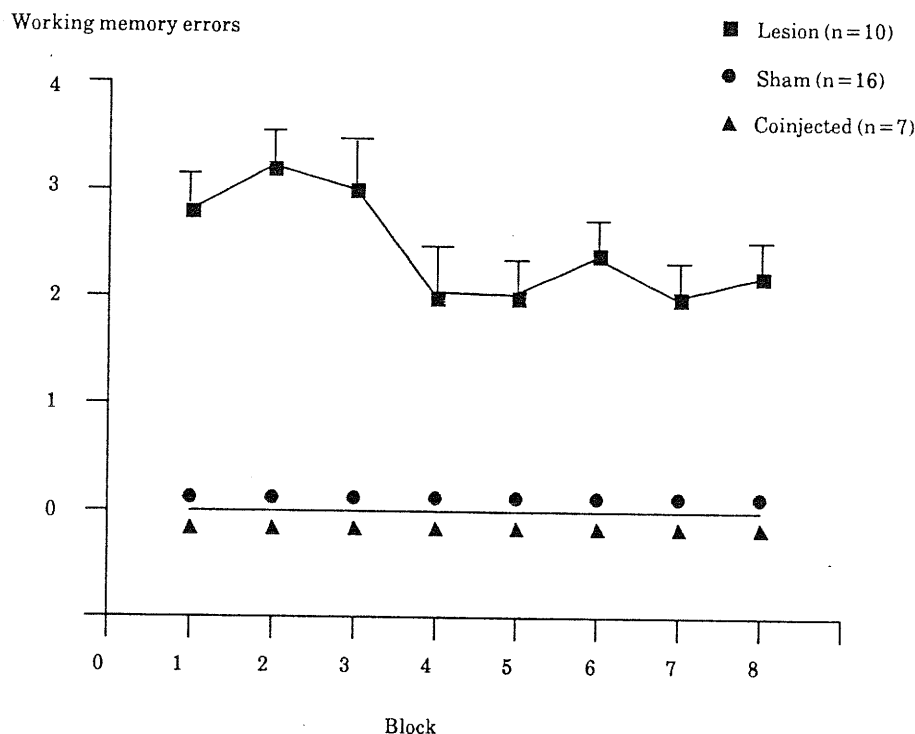
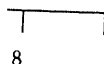


Figure 2. Nombre total moyen (\pm ESM) des erreurs de la mémoire de travail pour les groupes de la lésion par acide quinolinique, le groupe co-injecté (acide quinolinique et kynurénique) et le groupe de l'injection simulée. On a entraîné 33 rats privés de nourriture en labyrinthe radial (4 bras parmi 8), jusqu'à ce que l'exactitude des choix soit stabilisée sur 4 jours à 87% au moins. Puis les rats ont été assignés au hasard, à recevoir des injections d'acide quinolinique (120nmol/microlitre), des co-injections d'acide quinolinique et d'acide kynurénique (360nmol/microlitre) ou des injections de sérum physiologique (0,09%), unilatéralement dans le NBM. Après une semaine de récupération au moins, les animaux ont été à nouveau testés en labyrinthe radial pendant 32 jours consécutifs. Les erreurs, considérées sur les 4 premiers choix, ont été additionnées par blocs de 4 jours, au cours de 8 blocs. Le groupe de la lésion a présenté une augmentation significative du nombre des erreurs de la mémoire de travail, qui a persisté tout au long des blocs d'observation.

labyrinthe à 8 bras dont 4
est-à-dire jusqu'à ce
érieures à 2 pendant
e a été pratiquée
Les animaux étant
ation significative du
comparaison à des
s l'acte chirurgical,

- Lesion (n = 10)
- ▷ Sham (n = 16)
- ▲ Coinjected (n = 7)



our les groupes de la
ique) et le groupe de
lial (4 bras parmi 8),
Puis les rats ont été
tre), des co-injections
sérum physiologique
oins, les animaux ont
considérées sur les 4
groupe de la lésion a
travail, qui a persisté

une élévation du nombre d'erreurs de la mémoire de référence a été observée dans les deux groupes, régressant ensuite dans le groupe témoin mais non dans le groupe effectivement traité par l'acide quinolinique (Fig. 4) ; les tests post-hoc sur les différences entre groupes pour chaque bloc de test, ont révélé que les groupes n'ont pas différé significativement pour le premier bloc, à l'inverse des blocs suivants. Les lésions du NBM ont donc entraîné une diminution relativement spécifique des performances de la mémoire de travail, au cours du bloc des quatre premiers jours post-opératoires. Il est possible que chez les rats traités par acide quinolinique, l'absence de récupération de la mémoire de référence observée lors des blocs suivants, soit due à l'incapacité à réapprendre la tâche. Il a souvent été rapporté que l'apprentissage était perturbé après des lésions du NBM [28], ce qui serait en faveur de cette suggestion.

Lors d'une étude similaire, Kesner et coll. [25] ont récemment rapporté que, des rats préalablement entraînés à une tâche de labyrinthe radial sur 4 bras parmi les 8, et ayant subi des lésions bilatérales du NBM par l'acide iboténique, ne présentaient que des erreurs de la mémoire de référence lorsqu'ils étaient testés en post-opératoire. Les données de cette expérience ont cependant été regroupées par blocs de 10 jours. Il est possible que les groupes aient été similaires initialement, mais que le groupe de l'intervention simulée ait présenté une amélioration après les 10 premiers jours, à l'inverse du groupe effectivement traité, celui-ci pouvant être perturbé dans le réapprentissage de la tâche. L'examen de la figure 6 est en faveur de l'hypothèse que le groupe de l'intervention simulée était en cours d'amélioration. Ce profil d'effets a été observé dans l'étude de Wirsching et coll. [41]. Dans la mesure où ces auteurs ont mené leur analyse par blocs de 4 jours, il a été possible de détecter la faible performance post-opératoire du groupe de l'intervention simulée, alors qu'un tel effet est peut-être resté inapparent dans l'étude de Kesner et coll. [25]. La non-observation par Kesner et coll. [25] d'erreurs portant sur la mémoire de travail, est plus difficile à concilier avec nos résultats. Peut-être, dans la mesure où les erreurs de la mémoire de référence étaient très nombreuses, les animaux avaient-ils beaucoup moins d'occasions de faire des erreurs sur la mémoire de travail, et par conséquent peu de ces erreurs ont été observées.

Wirsching et coll. [41] ont aussi testé un groupe de rats qui, après un pré-entraînement, ont subi une co-injection d'acide quinolinique (120 nmol pour 1 µl) et d'acide kynurénique (360 nmol pour 1 µl). Tout comme l'acide quinolinique, l'acide kynurénique est un métabolite endogène du tryptophane ; il n'est pas neurotoxique par lui-même mais, en co-injection avec l'acide quinolinique, il antagonise les effets neurotoxiques de ce dernier [7]. Le tableau I présente le pourcentage de diminution de l'ACT du côté injecté, par comparaison avec le côté non-injecté, après l'injection de différentes concentrations d'acide kynurénique, seul ou en association avec l'acide quinolinique (120 nmol), unilatéralement dans le NBM. Wirsching et coll., ont montré que ce produit assurait une protection

totale contre les effets de l'acide quinolinique sur la mémoire (Figures 2 et 3). Ces résultats sont cohérents avec un rapport préliminaire fait par nos laboratoires [6].

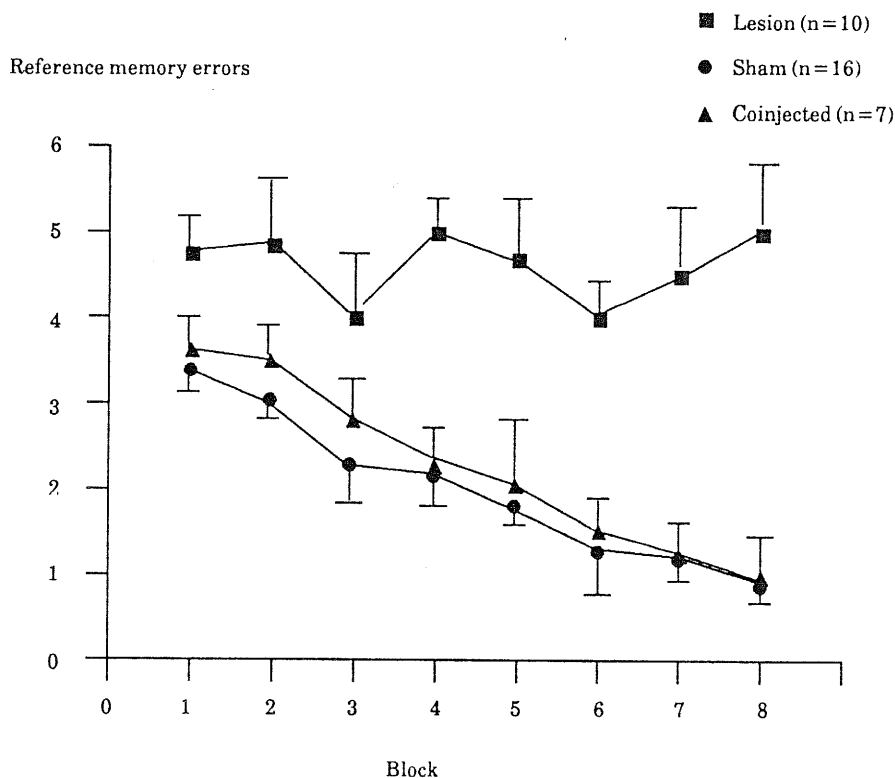


Figure 3. Nombre moyen total d'erreurs (\pm ESM) sur la mémoire de référence, pour les groupes "lésion", "co-injection" et "injection simulée", comme décrit à la Figure 3. L'effet principal de l'interaction groupe \times bloc a été significative. Des analyses supplémentaires ont montré que les erreurs de la mémoire de référence ont significativement diminué au cours des blocs d'observation, à la fois pour le groupe "co-injection" et le groupe "injection simulée". Au contraire le groupe "lésion" n'a pas présenté de diminution véritable des erreurs de la mémoire de référence. Les tests post-hoc des différences entre groupes, effectués à chaque bloc d'observation, ont révélé que le groupe "lésion" ne différait pas significativement des deux autres groupes pour le premier bloc, à l'inverse des blocs suivants. Le groupe "co-injection" et le groupe "injection simulée" n'ont présenté de différence sur aucun des blocs.

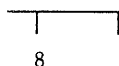
Des études récentes et non publiées, menées dans nos laboratoires, ont étudié la capacité de la physostigmine ou de la 3,4-diaminopyridine à améliorer la mémoire d'animaux présentant des lésions du NBM dues à l'acide quinolinique. Ce dernier composé augmente la libération de l'ACh, probablement en bloquant les canaux potassiques et en prolongeant la dépolarisation [19] ce qui en fait un produit à envisager dans le traitement des troubles associés à la perturbation de la

Figures 2 et 3). Ces
laboratoires [6].

Lesion (n = 10)

Sham (n = 16)

Coinjected (n = 7)



nce, pour les groupes
. L'effet principal de
ires ont montré que les
locs d'observation, à la
le groupe "lésion" n'a
es tests post-hoc des
le groupe "lésion" ne
à l'inverse des blocs
enté de différence sur

laboratoires, ont
ridine à améliorer
acide quinolinique.
ment en bloquant
ce qui en fait un
perturbation de la

fonction cholinergique. Les résultats (Figures 4 et 5) ont montré que, bien que la physostigmine ait entraîné une diminution des erreurs de la mémoire de travail, dose-dépendante, la 3,4-diaminopyrimidine était sans effet significatif sur les erreurs de la mémoire de référence et de la mémoire de travail. Les données obtenues sur la physostigmine, sont elles aussi en faveur de l'hypothèse que le déficit mnésique observé après des lésions du NBM par l'acide quinolinique, est lié à une perte de l'ACh corticale.

Un autre métabolite du tryptophane endogène encore, l'acide picolinique, n'a pas de forte neurotoxicité par lui-même, et, administré en co-injection avec l'acide quinolinique, apporte une protection contre les effets neurotoxiques de celui-ci (tableau I). Lors d'études préliminaires, nous avons découvert que l'acide picolinique (360 nmol pour 1 μ l) ne procurait qu'une protection partielle contre les perturbations mnésiques induites par l'acide quinolinique (120 nmol pour 1 μ l).

L'intérêt de ces études menées sur les métabolites du tryptophane, tient à ce qu'elles évoquent la possibilité que les déficits mnésiques observés chez l'homme, et dus à une perte des cellules cholinergiques de la base du télencéphale, soient liés à l'action de substances excitotoxiques endogènes. Par exemple, si une variation des concentrations d'acide quinolinique et d'acide kynurénique entraîne une augmentation relative de la concentration d'acide quinolinique, celui-ci peut avoir une action toxique [38].

Finalement, le travail ingénieux accompli par Kesner et coll. [24] apporte un argument supplémentaire à l'hypothèse cholinergique des déficits de la mémoire de travail. Des rats ont été entraînés dans un labyrinthe radial à 8 bras, tous les bras étant garnis, jusqu'à ce que les animaux atteignent un niveau élevé de performance. Puis les animaux ont suivi un entraînement de "détection de l'ordre dans la série". Ces essais consistaient à permettre tout d'abord aux rats d'obtenir les huit récompenses, mais dans un ordre pré-déterminé, ceci étant rendu possible par l'utilisation d'une série de portes disposées autour de l'axe central du labyrinthe. Puis seules deux allées étaient laissées accessibles. La tâche consistait à sélectionner celle qui avait été visitée précédemment dans la séquence. La détection comportait le choix entre les bras No 1 et 2 de l'ordre prédéterminé, ou les bras No 4 et 5, ou les bras No 7 et 8. La performance des animaux témoins a présenté une courbe classique de position dans la série lors de ces essais de détection : leur exactitude a été plus grande à sélectionner correctement pour la première et la dernière paire de la séquence, que pour celle du milieu. Une bonne performance pour cette tâche, nécessitait de se souvenir de la séquence des visites faites aux bras du labyrinthe au cours de la partie initiale de la session, ce qui sollicitait la mémoire de travail. Kesner et coll. [24] ont observé que les lésions du NBM par l'acide iboténique, qui entraînaient une déplétion corticale en ACh, perturbaient la performance à cette tâche. Récemment, Kesner et coll. [23] ont reproduit ces résultats chez des rats et ont de plus rapporté que lors des démences humaines du type de la maladie d'Alzheimer, les sujets présentaient le même profil de perturbation mnésique pour des tâches nécessitant le rappel de l'ordre d'une série d'informations.

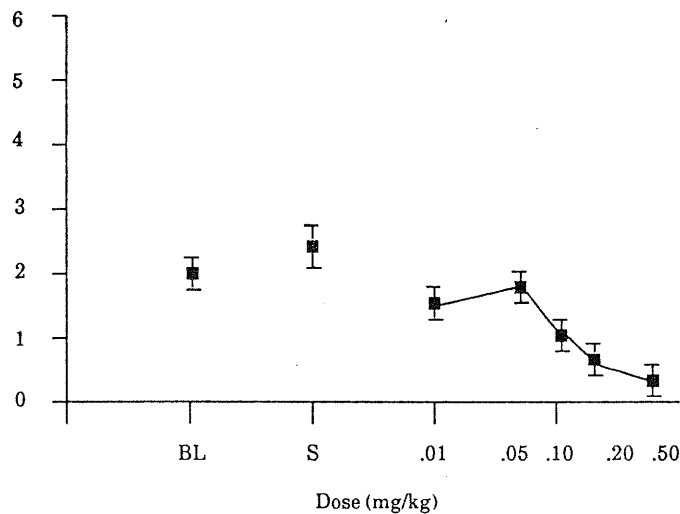
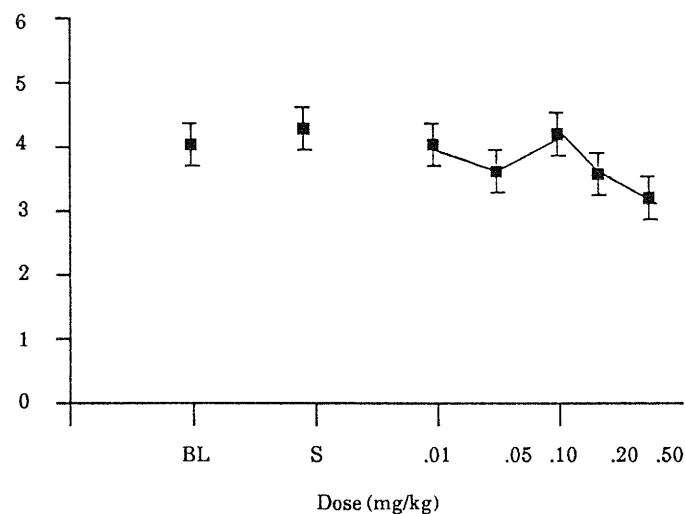
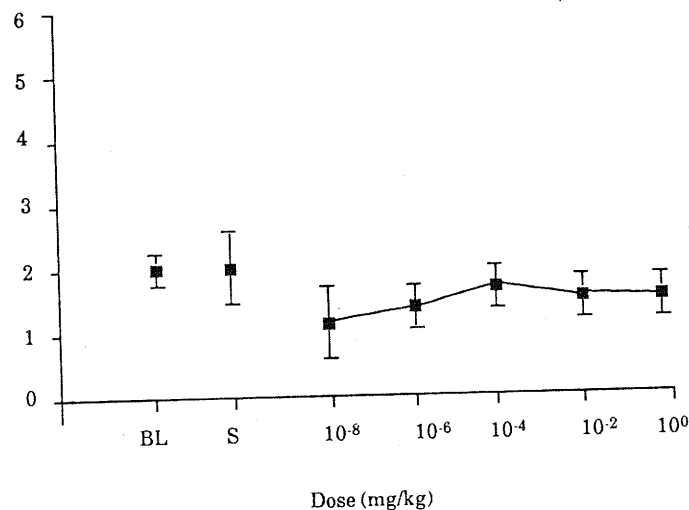
Mean (\pm SEM) total number of working memory errorsMean (\pm SEM) total number of reference memory errors

Figure 4. Nombre total moyen (\pm ESM) des erreurs pour différentes doses de physostigmine. Les scores d'erreurs se sont basés sur les 4 premiers choix et ont été additionnés sur 4 jours. On a entraîné 10 rats privés de nourriture en labyrinthe radial (4 bras parmi 8), jusqu'à ce que l'exactitude des choix se stabilise pendant 4 jours à 87% au moins de choix corrects. Puis on a pratiqué une injection unilatérale d'acide quinolinique (120 nmol/ microlitre) dans le NBM. Après récupération, les rats ont reçu de la physostigmine en ordre contrebalancé (0,0, 0,01, 0,05, 0,10, 0,20 ou 0,50 mg/kg, ip). Les produits ont été administré quotidiennement pendant 4 jours consécutifs, suivis par 4 jours de ligne de base sans traitement. La physostigmine a entraîné une diminution significative et dose dépendante du nombre des erreurs de la mémoire opérante, sans affecter significativement les erreurs de la mémoire de référence. BL : ligne de base ; S : Sérum physiologique.

Mean (\pm SEM) total number
of working memory errors



Mean (\pm SEM) total number
of reference memory errors

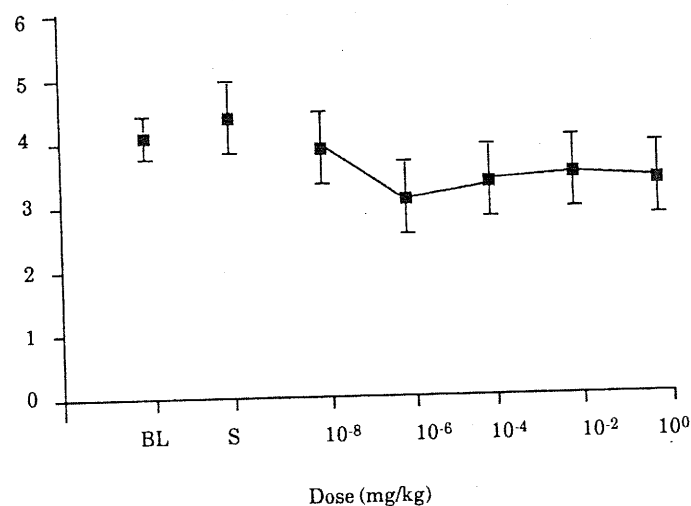


Figure 5. Type total moyen des erreurs (\pm ESM), comme une fonction du traitement par 3,4-diaminopyrimidine. Les scores d'erreur se sont basés sur les 4 premiers choix, et additionnés sur 4 jours. On a entraîné 9 rats, puis on leur a injecté une injection unilatérale d'acide quinolinique dans le NBM, comme cela est décrit Figure 5. Puis les rats ont reçu de la diaminopyrimidine, (0,0, 0,00000001, 0,000001, 0,001, 0,01 ou 1,0 mg/kg, ip) chaque jour pendant 4 jours consécutifs, suivis de 4 jours sans traitement. La 3,4-diaminopyrimidine n'a pas entraîné de diminution significative des erreurs, sur la mémoire opérante ou sur la mémoire de référence. BL : ligne de base ; S : Sérum physiologique.

CONCLUSION

La présente revue, consacrée aux travaux menés chez l'animal sur le rôle de l'ACh cérébrale dans la mémoire, n'a concerné que les études qui répondaient aux deux critères suivants : Premièrement, seules ont été incluses les études où les animaux étaient entraînés, avant toute manipulation de la fonction cholinergique. Ainsi, les études menées sur l'acquisition d'une tâche ne sont pas couvertes dans cette revue. Deuxièmement, seules ont été décrites les études dont la méthodologie permettait une claire distinction entre la mémoire de travail et la mémoire de référence ; cette séparation étant obtenue, soit en employant deux tâches sollicitant différenciellement les deux types de mémoire, soit en employant une seule tâche qui incluait à la fois une composante de mémoire de travail et une composante de mémoire de référence.

Les résultats des tests de correspondance et de non-correspondance retardées ont montré que la performance diminuait lorsque le délai entre le stimulus initial et le stimulus testé augmentait, ce qui indiquait bien que ces tâches évaluaient la mémoire de travail. Des études menées chez le singe et chez le rat, ont montré que la scopolamine produisait une perturbation de cette tâche qui était dépendante du délai. Celles qui n'ont pas mis en évidence d'effet différentiel de la scopolamine aux différents délais, n'employaient pas de condition de délai nul dans leur protocole. Cette même variable indépendante explique l'absence d'effet différentiel de la scopolamine aux différents délais, pour les tâches d'alternance retardée. Les expériences utilisant des tâches de discrimination et d'alternance, et sollicitant de façon différentielle la mémoire de travail et la mémoire de référence, ont clairement montré que les traitements qui produisaient des altérations de la fonction cholinergique au niveau de l'hippocampe ou du cortex, entraînaient une diminution de l'exactitude des choix pour la mémoire de travail mais non pour la mémoire de référence. Les résultats des expériences utilisant le labyrinthe radial, ont généralement montré qu'après l'administration d'agents anticholinergiques systémiques, ou après la destruction neurotoxique du NBM, la mémoire de travail était plus atteinte que la mémoire de référence, et que la physostigmine inversait ces effets. Il apparaît donc une bonne cohérence entre de nombreux paradigmes différents, en faveur du rôle important joué par les systèmes cholinergiques du cerveau, en particulier celui de la base du télencéphale, dans le contrôle de la mémoire de travail.

Enfin, on a découvert que le cerveau contenait une substance, l'acide quinolinique, susceptible d'avoir une action excitotoxique lorsqu'elle est injectée localement dans le NBM. Cette substance peut entraîner une lésion des cellules cholinergiques qui entraîne des perturbations de la mémoire opérante. Qui plus est, d'autres substances endogènes telles que l'acide kynurénique et l'acide picolinique, peuvent avoir un effet protecteur vis-à-vis des effets neurotoxiques de l'acide quinolinique. Des études ultérieures menées sur les composés endogènes, pourraient conduire à la découverte de nouvelles possibilités pour

retarder la perte de la fonction cholinergique qui semble associée aux perturbations de la mémoire opérante au cours de la maladie d'Alzheimer.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARENDASH GW, MILLARD WJ, DUNN AJ, MEYER EM. *Long-term neuropathological and neurochemical effects of nucleus basalis lesions in the rat*. Science 1987 ; 238 : 952-956.
2. BARTUS RT. *Short-term memory in the Rhesus monkey: Effects of dopamine blockade via acute haloperidol administration*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1978 ; 9 : 353-357.
3. BARTUS RT, FLICKER C, DEAN RL, PONTECORVO M, FIGUEIREDO JC, FISCHER S. *Selective memory loss following nucleus basalis lesions: Long term behavioral recovery despite persistent cholinergic deficiencies*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1985 ; 23 : 125-135.
4. BARTUS RT, JOHNSON HR. *Short-term memory in the Rhesus monkey: Disruption from the anti-cholinergic scopolamine*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1976 ; 5 : 39-46.
5. BEATTY WW, BIERLEY RA. *Scopolamine degrades spatial working memory but spares spatial reference memory: Dissimilarity of anticholinergic effect and restriction of distal visual cues*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1985 ; 23 : 1-6.
6. BENINGER RJ, JHAMANDAS K, BOEGMAN RJ, EL-DEFRAWY SR. *Kynurenic acid-induced protection of neurochemical and behavioral deficits produced by quinolinic acid injections into the nucleus basalis of rats*. Neurosci. Lett. 1986 ; 68 : 317-321.
7. BOEGMAN RJ, EL-DEFRAWY SR, JHAMANDAS K, BENINGER RJ, LUDWIN SK. *Quinolinic acid neurotoxicity in the nucleus basalis antagonized by kynurenic acid*. Neurobiol. Aging 1984 ; 6 : 331-336.
8. BRITO GNO, DAVIS BJ, STOPP LC, STANTON ME. *Memory and the septo-hippocampal cholinergic system in the rat*. Psychopharmacology 1983 ; 81 : 315-320.
9. BURESOVA O, BURES J. *Radial maze as a tool for assessing the effect of drugs on the working memory of rats*. Psychopharmacology 1982 ; 77 : 268-271.
10. BURESOVA O, BOLHUIS JJ, BURES J. *Differential effects of cholinergic blockade on performance of rats in the water tank navigation task in a radial water maze*. Behav. Neurosci. 1986 ; 100 : 476-482.
11. CASEMENTI F, DI PATRE PL, BARTOLINI L, PEPEU G. *Unilateral and bilateral nucleus basalis lesions: Differences in neurochemical and behavioral recovery*. Neuroscience 1988 ; 24 : 209-215.
12. CHROBAK JJ, HANIN I, WALSH TJ. *AF64A (ethylcholine aziridinium ion), a cholinergic neurotoxin, selectively impairs working memory in a multiple component T-maze task*. Brain Res. 1987 ; 414 : 15-21.
13. COYLE JT, PRICE DL, DELONG MR. *Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation*. Science 1983 ; 219 : 1184-1190.
14. DECKER MW, GALLAGHER M. *Scopolamine-disruption of radial arm maze performance: Modification by noradrenergic depletion*. Brain Res. 1987 ; 417 : 59-69.
15. DUNNET SB. *Comparative effects of cholinergic drugs and lesions of nucleus basalis or fimbria-fornix on delayed matching in rats*. Psychopharmacology 1985 ; 87 : 357-363.
16. EL-DEFRAWY SR, BOEGMAN RJ, JHAMANDAS K, BENINGER RJ. *The neurotoxic actions of quinolinic acid in the central nervous system*. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1986 ; 64 : 369-375.
17. EL-DEFRAWY SR, COLOMA F, JHAMANDAS K, BOEGMAN RJ, BENINGER RJ, WIRSCHING BA. *Functional and neurochemical cortical cholinergic impairment following*

- neurotoxic lesions of the nucleus basalis agnocoellularis in the rat.* Neurobiol. Aging 1985 ; 6 : 325-330.
18. FIBIGER HC. *The organisation and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain.* Brain Res. Rev. 1982 ; 4 : 327-388.
 19. GLOVER WE. *The aminopyridines.* Gen. Pharmacol. 1982 ; 13 : 259-285.
 20. HEISE GA, CONNER R, MARTIN RA. *Effects of scopolamine on variable intertrial interval spatial alternation and memory in the rat.* Psychopharmacology 1976 ; 49 : 131-137.
 21. HEPLER DJ, OLTON DS, WENK GL, COLYE JT. *Lesions in nucleus basalis magnocellularis and medial septal area of rats produce qualitatively similar memory impairments.* J. Neurosci. 1985 ; 5 : 866-873.
 22. HONIG WK. *Retrospective and prospective processing in animal working memory.* The Psychology of Learning and Motivation 1987 ; 16 : 239-283.
 23. KESNER RP, ADELSTEIN R, CRUTCHER KA. *Rats with nucleus basalis magnocellularis lesions mimic mnemonic symptomatology observed in patients with dementia of the Alzheimer's type.* Behav. Neurosci. 1987a ; 101 : 451-456.
 24. KESNER RP, CRUTCHER KA, MEASOM MO. *Medial septal and nucleus basalis magnocellularis lesions produce order memory deficits in rats which mimic symptomatology of Alzheimer's disease.* Neurobiol. Aging 1986 ; 7 : 287-295.
 25. KESNER RP, DIMATTIA BV, CRUTCHER KA. *Evidence for neocortical involvement in reference memory.* Behav. Neural Biol. 1987b ; 47 : 40-53.
 26. LEVY A., KLUGE PB, ELSMORE TF. *Radial arm performance of mice: Acquisition and atropine effects.* Behav. Neural Biol. 1983 ; 39 : 229-240.
 27. MESULAM MM, MUFSON EJ, LEVEY AI, WAINER BH. *Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry.* Neuroscience 1984, 12, 669-686.
 28. MURRAY CL, FIBIGER HC. *Learning and memory deficits after lesions of the nucleus basalis magnocellularis: reversal by physostigmine.* Neuroscience 1985 ; 14 : 1025-1032.
 29. OKAICHI H, JARRARD LE. *Scopolamine impairs performance of a place and cue task in rats.* Behav. Neural Biol. 1982 ; 35 : 319-325.
 30. OLTON DS. *These use of animal models to evaluate the effects of neurotoxins on cognitive processes.* Neurobehav. Toxicol. Teratol. 1983 ; 5 : 635-640.
 31. OLTON DS, SAMUELSON RJ. *Remembrance of places passed: Spatial memory in rats.* J. Exp. Psychol. [Animal Behav.] 1976 ; 2 : 97-116.
 32. OLTON DS, WENK GL. *Dementia: Animal models of the cognitive impairments produced by degeneration of the basal forebrain cholinergic system.* In: Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, H.Y. Meltzer Ed., New York Raven Press 1987 ; pp 941-953.
 33. PEELE DB, BARON SP. *Effects of selection delays on radial maze performance : Acquisition and effects of scopolamine.* Pharmacol. Biochem. Behav. 1988 ; 29 : 143-150.
 34. PENETAR DM, McDONOUGH JH Jr. *Effects of cholinergic drugs on delayed match-to-sample performance of Rhesus monkeys.* Pharmacol Biochem. Behav. 1983 ; 19 : 963-967.
 35. PEPEU G, CASAMENTI F, PEDATA F, COSI C, PEPEU IM. *Are the neurochemical and behavioral changes induced by lesions of the nucleus basalis in the rat a model of Alzheimer's disease?* Prog. Neuro-Psychopharmacol. [Biol. Psychiatr.] 1986 ; 10 : 541-551.
 36. SANTI A, HANEMAYER C, REASON W. *The effect of scopolamine on reference and working memory in pigeons.* Anim. Learn. Behav. 1987 ; 15 : 395-402.
 37. SPENCER DG, PONTECORVO MJ, HEISE GA. *Central cholinergic involvement in working memory: Effects of scopolamine on continuous nonmarching and discrimination performance in the rat.* Behav. Neurosci. 1985 ; 99 : 1049-1065.

38. STONE TW, CONNICK JH. *Quinolinic acid and other kynurenines in the central nervous system*. Neuroscience 1985 ; 15 : 597-617.
39. VISCARDI AP, HEISE GA. *Effects of scopolamine on components of delayed response performance in the rat*. Pharmacol. Biochem. Behav. ; 25 : 633-639.
40. WENK G, HUGHEY D, BOUNDY V, KIM A. *Neurotransmitters and memory: Role of cholinergic, serotonergic and noradrenergic systems*. Behav. Neurosci. 1987 ; 3 : 325-332.
41. WIRSCHING BA, BENINGER RJ, JHAMANDAS K, BOEGMAN RJ, BIALIK M. *Kynurenic acid protects against the neurochemical and behavioral effects of unilateral quinolinic acid injections into the nucleus basalis of rats*. Behav. Neurosci. 1988, (in press).
42. WIRSCHING BA, BENINGER RJ, JHAMANDAS K, BOEGMAN RJ, EL-DEFRAWY SR. *Differential effects of scopolamine on working and reference memory of rats in the radial maze*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1983 ; 20 : 659-662.
43. WOOLF NJ, BUTCHER LL. *Cholinergic systems in the rat brain: II. Projections to the interpeduncular nucleus*. Brain Res. Bull. 1985 ; 14 : 63-83.
44. WOOLF NJ, BUTCHER LL. *Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections, from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain*. Brain Res. Bull. 1986 ; 16 : 603-637.
45. WOOLF NJ, ECKENSTEIN F, BUTCHER LL. *Cholinergic systems in the rat brain: I. Projections to the limbic telencephalon*. Brain Res. Bull. 1984 ; 13 : 751-784.

REMERCIEMENTS

Ce travail est dédié à Tyrina et Steve. Une subvention a été accordée par le Ontario Mental Health Foundation pour préparer le manuscrit, et une subvention a été accordée à l'auteur principal par le Ministère de la Santé de l'Etat d'Ontario.