

# Chapitre 10

## Approche pharmacologique de l'apprentissage et de la mémoire

La mémoire est un objet d'étude particulièrement investi dans le champ de la psychologie et de la neurophysiologie tant sa détérioration dans des contextes pathologiques se révèle avoir un impact fonctionnel important. Au cours du <sup>xx</sup><sup>e</sup> siècle, les connaissances théoriques se basant sur les données expérimentales et les observations cliniques se sont étoffées. Cependant, ce n'est que récemment que la pharmacologie clinique en a fait un objet d'étude, ce qui ouvre des perspectives théoriques et thérapeutiques importantes. Sous le terme de mémoire, de nombreux phénomènes moléculaires, physiologiques et psychologiques sont à l'œuvre. Globalement, la mémoire permet le stockage des informations, des connaissances et des apprentissages. Elle correspond aussi à l'acquisition de nouvelles connaissances ou compétences, et également à leur restitution dans un contexte adapté. L'apprentissage et la mémoire sont des piliers cognitifs, nécessaires à de nombreux comportements plus élaborés, et l'atteinte de ces processus a des répercussions importantes dans la vie quotidienne et professionnelle à tout âge de la vie. Les pathologies induisant des troubles mnésiques sont très étudiées, et la compréhension des bases neurales et l'identification de cibles pharmacologiques constituent un enjeu majeur pour la santé publique.

### Bases moléculaires de la mémoire, l'exemple de la potentialisation à long terme

---

L'hypothèse de la nature moléculaire de nos souvenirs s'est focalisée sur des mécanismes de

modification de la transmission du signal au niveau synaptique. Ainsi, une modification durable du fonctionnement de la synapse amène une plasticité qui sous-tendrait le mécanisme fondamental de l'apprentissage et de la mémoire. La neuroplasticité est un mécanisme dynamique de modification durable des réseaux neuronaux ayant lieu tout au long de la vie. Elle permet une adaptation physiologique de nos circuits neuronaux et de la connectivité sous l'influence de facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques afin de conserver une trace de nos expériences affectives, psychiques et cognitives. Ces mécanismes permettent une adaptation comportementale à l'environnement dans lequel nous évoluons. Il existe plusieurs mécanismes de plasticité synaptique et la forme la plus étudiée est la potentialisation à long terme (PLT) des réponses synaptiques, consécutive à une stimulation répétée à haute fréquence. La plupart des synapses modifiables présentes dans l'hippocampe, mais également au sein de la plupart des structures corticales et sous-corticales du cerveau, mettent en jeu le glutamate, le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Ces mécanismes considérés comme les bases neurobiologiques de la mémoire et de l'apprentissage impliquent l'activation des récepteurs ionotropes post-synaptiques du glutamate, et notamment les récepteurs AMPA et les récepteurs NMDA. Ces récepteurs jouent le rôle de détecteur de coïncidence de l'activation simultanée des éléments pré-synaptiques et post-synaptiques consécutive à une stimulation répétée à haute fréquence du neurone présynaptique. La PLT s'appuie sur les propriétés de sensibilité au voltage et la grande perméabilité au calcium des récepteurs NMDA. Dans la situation normale, les

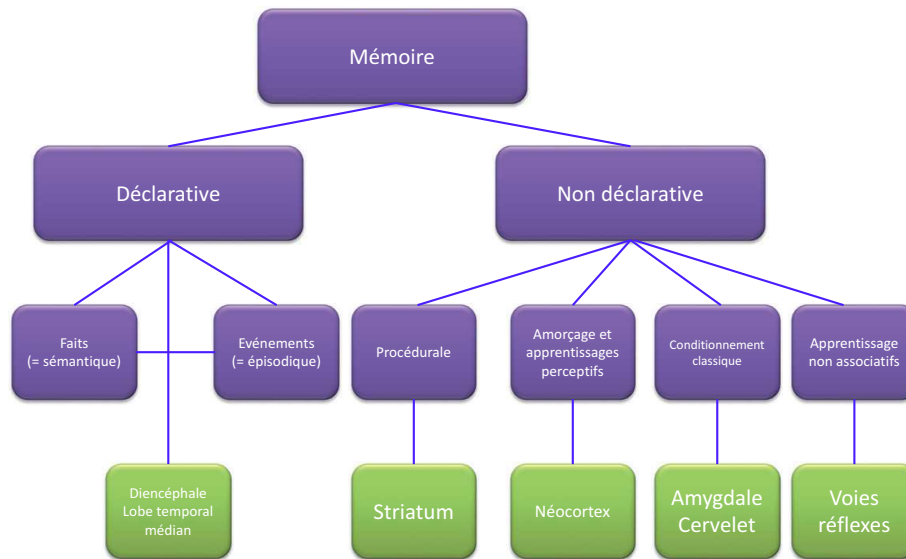
canaux NMDA sont bloqués par le magnésium. Une dépolarisation post-synaptique soutenue induite par le glutamate va agir sur les récepteurs AMPA et va permettre de débloquent le canal par l'expulsion du magnésium, entraînant ainsi une activation du récepteur NMDA et une entrée massive de calcium au niveau intracellulaire. L'augmentation de la concentration de calcium induit l'activation de kinases (et notamment la protéine kinase II dépendante du complexe calcium/calmoduline (CaMKII)) et la phosphorylation de protéines cibles impliquées dans la sensibilisation des récepteurs glutamatergiques post-synaptiques, mais également dans l'induction de la transcription de gènes codants pour des protéines de structure. Cette potentialisation synaptique se traduit par une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique et des modifications fonctionnelles et morphologiques en terme de taille et de densité des épines dendritiques. L'explication de la contribution de la PLT dans les mécanismes d'apprentissage et de mémoire mérite encore des explorations, notamment dans la description de son implication dans les différents types de mémoire. Néanmoins, il semble que les interventions pharmacologiques pour augmenter la PLT sont une piste valable pour augmenter ou maintenir les capacités mnésiques dans des contextes pathologiques.

## Les différents systèmes mnésiques

La mise en évidence des multiples systèmes de la mémoire a été rendue possible par l'étude des patients présentant une amnésie. Le cas le plus célèbre concerne le patient H. M. qui souffrait d'une épilepsie grave pharmaco-résistante, qui fut traitée par l'ablation des régions médiales des deux lobes temporaux comprenant les régions hippocampiques. À la suite de cette opération, H. M. présenta une amnésie importante caractérisée par une incapacité à se souvenir des événements récents alors que les souvenirs les plus anciens étaient préservés. De nombreux travaux ont également montré que la mémoire procédurale qui correspond à l'acquisition et à l'utilisation

non consciente de compétences motrices et cognitives était préservée. Des épisodes associés à des émotions intenses comme le décès des parents de H. M. ont également été retenus. L'observation des troubles mnésiques présentés par H. M. a permis de mettre en évidence l'implication des lobes temporaux médians dans l'acquisition et la consolidation des souvenirs. L'étude du patient H. M. a permis également de mettre en évidence une dissociation entre mémoire explicite et implicite. De nombreuses structures cérébrales sont impliquées dans les processus mnésiques et sont imbriquées dans des réseaux cérébraux étendus. L'identification de ces réseaux a été rendue possible par l'observation des patients amnésiques dès le XIX<sup>e</sup> siècle permettant de mettre en évidence la pluralité des processus mnésiques.

La conception de la mémoire comme la conjugaison de plusieurs systèmes différents a été proposée très tôt dans l'histoire de la psychologie. Les premières investigations neuropsychologiques de la mémoire ont été entreprises par le psychologue français Alexandre Ribot au XIX<sup>e</sup> siècle. Sur la base de l'observation clinique des patients amnésiques, Ribot a proposé l'existence de différents types de mémoire (mémoire des savoirs et mémoire du savoir-faire). Cette approche clinique a été reprise au cours du XX<sup>e</sup> siècle et a bénéficié des progrès de la technologie. Sur la base des études cliniques et avec l'apport des moyens d'exploration du fonctionnement cérébral (IRM et EEG par exemple), de nombreux modèles théoriques ont été proposés décrivant les différents systèmes de mémoire et sont encore débattus actuellement. Classiquement, les modèles font la distinction entre mémoire à court terme (qui comprend la mémoire de travail) et mémoire à long terme. Au sein de la mémoire à long terme, une autre distinction est proposée entre mémoire déclarative et non déclarative. La mémoire déclarative fait référence à un apprentissage ou une récupération en mémoire qui mobilise des processus conscients. La mémoire épisodique, la mémoire sémantique, la mémoire perceptive et la mémoire de travail font partie de la classe de la mémoire déclarative. Au contraire, la mémoire non déclarative concerne l'acquisition de compétences ou de



**Figure 10.1.** Les différents types de mémoire à long terme (Squire, 2014).

comportements sans l'intervention de processus conscient. Nous décrirons donc dans un premier paragraphe la mémoire non déclarative. Nous verrons ensuite la mémoire de travail. Enfin nous décrirons la mémoire épisodique verbale dans la perspective théorique proposée. Un modèle théorique intégratif a été proposé récemment par Eustache et Desgranges décrivant les interactions entre les différents systèmes de mémoire.

### La mémoire non déclarative

La mémoire non déclarative (qui est aussi appelée mémoire implicite) fait référence à un ensemble de capacités qui sont exprimées à travers une performance qui ne dépend pas d'un contenu mnésique conscient. L'amorçage est une des facettes de ce type de mémoire qui permet de mesurer l'influence de la présentation préalable d'un stimulus (que l'on appelle amorce) sur le traitement d'un autre stimulus (cible). Les stimuli peuvent concerner plusieurs modalités sensorielles et peuvent être de différentes natures (mots, photos, objet, son, etc.). L'influence de l'amorce peut être positive ou négative. Par exemple, un visage joyeux présenté avant un mot cible diminuera le temps de réaction

lors de la présentation ultérieure de la cible. En revanche, un visage triste présenté avant le mot cible augmentera le temps de réponse lors de sa présentation ultérieure mettant en évidence une influence négative de l'amorce. Ces phénomènes montrent bien une intégration non consciente des informations influençant le traitement de l'information et le comportement. Des perturbations de la capacité d'amorçage ont été observées dans des pathologies neurologiques comme la maladie de Parkinson, associée à une atteinte des noyaux gris centraux, ou la maladie d'Alzheimer, mettant en évidence l'implication à la fois des structures corticales et sous-corticales dans cette forme de mémoire particulière qui permet une adaptation rapide et efficace de notre comportement.

Une autre facette de la mémoire non déclarative concerne une forme d'apprentissage particulier. L'apprentissage par renforcement inversé (*reversal learning*) induit une adaptation d'un comportement en fonction des changements dans une relation contingente stimulus-récompense. Par exemple, dans une tâche de discrimination visuelle, les participants doivent apprendre à répondre à une classe de stimulus, puis à alterner pour répondre à une autre classe de stimulus en fonction des

feedbacks. Il existe donc une dimension émotionnelle dans l'apprentissage par renforcement inversé par l'attribution de feedback positif ou négatif. Cette capacité est altérée pour des patients présentant les lésions du cortex préfrontal ventral induisant des persévérations dans les réponses. L'amygdale, une structure clé dans le traitement de l'information émotionnelle, a également un rôle prépondérant dans ce type de mémoire. Une lésion du cortex temporal va induire un déficit dans l'acquisition de la correspondance entre le stimulus et la récompense. Les données issues des études en neuro-imagerie ont également montré une implication du cortex préfrontal ventral confirmant les données issues des études cliniques.

### La mémoire de travail

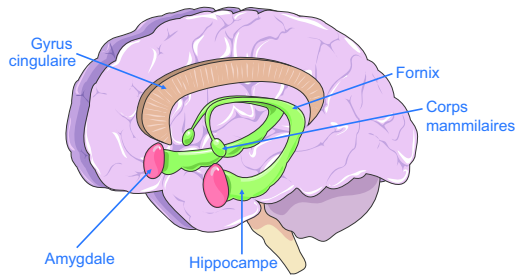
La mémoire de travail permet le maintien à court terme d'informations limitées à partir desquelles des opérations mentales peuvent être menées. Les situations de double tâche (répondre au téléphone et continuer à répondre à ses mails au même moment) permettent d'illustrer la mémoire de travail. Le concept de mémoire de travail a été développé par Baddeley. Trois systèmes de stockage limités sont inclus dans le modèle : la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le tampon (*buffer*) épisodique. La boucle phonologique permet le stockage à court terme de l'information auditivo-verbale. Le calepin visuo-spatial permet le stockage de l'information visuo-spatiale alors que le tampon épisodique permet le stockage d'une information multimodale. Les trois systèmes de stockage sont gérés par un système de contrôle exécutif et attentionnel : l'administrateur central. L'administrateur central permet la sélection et la mobilisation des processus de contrôle et d'inhibition pour amener le maintien temporaire d'une information en mémoire et son transfert en mémoire à long terme. Le centre exécutif régule l'allocation des ressources cognitives permettant la gestion du traitement et du stockage de l'information. Le contrôle exécutif est donc très proche conceptuellement du contrôle exécutif décrit dans le chapitre concernant les processus attentionnels.

Les bases neurales de la mémoire de travail concernent un large réseau distribué au niveau

du cortex cérébral. Les aires cérébrales recrutées lors de l'activation de la boucle phonologique concernent des régions habituellement associées au langage et donc latéralisées à gauche pour la plupart des individus. On retrouve le lobe pariétal, mais également le lobe frontal, l'aire motrice supplémentaire et l'aire prémotrice gauches. Le calepin visuo-spatial est associé à l'activation des aires de l'hémisphère droit au niveau des lobes pariétal, occipital et frontal. Le contrôle exécutif est associé à l'activation du cortex préfrontal plus précisément dans sa partie dorso-latérale et des noyaux gris centraux. Devant la complexité de fonctionnement de la mémoire de travail, qui recrute un large réseau neuronal, l'implication de nombreux systèmes de neurotransmissions nous renseigne sur les différentes influences pharmacologiques à l'œuvre pour garantir un fonctionnement optimal de cette fonction cognitive. Ainsi, il existe de nombreuses stratégies thérapeutiques médicamenteuses pour le traitement des troubles cognitifs concernant la mémoire de travail dans les pathologies neurologiques ou psychiatriques, qui doivent être personnalisées selon les présentations cliniques des patients.

### La mémoire épisodique

La mémoire épisodique appartient à la mémoire déclarative qui implique l'intervention de processus conscients. Elle permet l'encodage, le stockage et la récupération d'informations personnellement vécues. Ces trois processus vont recruter des réseaux neuronaux différents. L'hippocampe est impliqué dans l'encodage et la consolidation de l'information en mémoire épisodique. Il est à noter que les connexions entre l'hippocampe et l'amygdale montrent une part importante du contexte émotionnel dans l'encodage et la consolidation mnésique. Le cortex frontal joue un rôle important à la fois dans le stockage et la récupération de l'information. Par ailleurs, des structures diencephaliques comprenant les corps mamillaires, les noyaux antérieur et dorso-médian du thalamus et le faisceau mamillo-thalamique ainsi que le fornix ont un rôle important dans l'encodage et la récupération de l'information (figure 10.2).



**Figure 10.2.** Principales structures impliquées dans la mémoire épisodique.

### À retenir

- La mémoire n'est pas unitaire mais comprend plusieurs composantes.
- Les différentes composantes de la mémoire sont sous-tendues par un réseau cortical et sous-cortical distribué.
- L'hippocampe est une structure clé dans les apprentissages.
- La potentialisation à long terme (PLT) est un mécanisme fondamental de plasticité cérébrale, qui est impliqué dans les apprentissages et la formation de traces mnésiques.

## Neurotransmetteurs impliqués dans les processus mnésiques

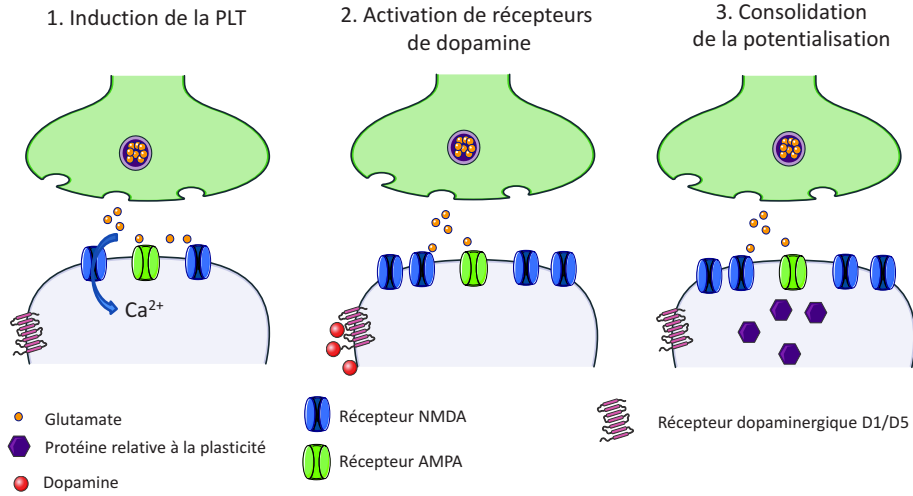
### Dopamine et noradrénaline

Le système dopaminergique est divisé en quatre voies principales dans le système nerveux central. Les voies mésolimbique et mésocorticale prennent source dans l'aire tegmentale ventrale et projettent respectivement vers le cortex limbique (noyau accumbens, striatum ventral) et vers le cortex préfrontal. La voie nigro-striée projette de la substance noire du mésencéphale vers le striatum dorsal. La voie tubéro-infundibulaire a son origine dans l'hypothalamus et projette sur l'éminence médiane où la dopamine est relâchée dans la veine porte antéhypophysaire.

Dans le cadre des processus mnésiques, la voie mésocorticolimbique est la plus impliquée. Elle est l'unique source de dopamine pour les structures

hippocampiques, modulant ainsi le fonctionnement mnésique. L'activation des récepteurs D1/D5 contribue à l'encodage d'une nouvelle information et a un rôle important dans la modulation glutamatergique en jeu dans la PLT en synthétisant une protéine nommée PRP (*plasticity-related protein*). Cette protéine permet la consolidation mnésique par le maintien de la PLT (figure 10.3).

L'influence de la dopamine sur les capacités de mémoire de travail a été décrite par une relation modélisée par une courbe en U inversé. Il y a donc une concentration optimale de dopamine nécessaire au bon fonctionnement de la mémoire, une hypo- ou une hyperactivation dopaminergique amenant un déficit. Ces observations ont été confirmées par l'étude de patients présentant une maladie de Parkinson (situation hypodopaminergique) ou dans la pathologie schizophrénique (situation hyperdopaminergique). Plusieurs études ont également montré le rôle stimulateur des amphétamines et du méthylphénidate, tous deux modulateurs du système dopaminergique, sur le fonctionnement de la mémoire de travail chez les volontaires sains. La dopamine a également un rôle important dans les processus de mémoire épisodique, surtout dans la consolidation de la trace mnésique. La libération de la dopamine dans les régions hippocampiques peut être augmentée par une activation de cette région. La L-Dopa, un précurseur de la dopamine utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson, peut induire des effets bénéfiques ou déficitaires sur les résultats à une tâche d'apprentissage par renforcement inversé. L'effet délétère de la L-Dopa sur ce type de tâche pourrait provenir d'une stimulation excessive du circuit fronto-striatal dans sa partie ventrale, dont l'atteinte est limitée en début de maladie. L'administration d'un agoniste dopaminergique spécifique au récepteur D2 chez des volontaires sains va également dégrader la performance à la tâche d'apprentissage par renforcement inversé. Les antipsychotiques ont des effets différents selon leur profil pharmacologique. Chez les patients atteints de schizophrénie qui présentent des troubles de la mémoire implicite, des médicaments comme l'olanzapine peuvent permettre d'améliorer cette capacité, alors que des antipsychotiques de première génération comme



**Figure 10.3.** L'activation synchrone des récepteurs dopaminergiques avec les récepteurs glutamatergiques amène une consolidation de la PLT par la synthèse d'une protéine permettant une meilleure plasticité.

l'halopéridol sont sans effet ou aggravent le déficit en mémoire implicite. Le rôle exact de la dopamine dans les processus d'encodage de l'information reste à déterminer. Comme pour la mémoire de travail, un niveau optimal de dopamine doit être atteint pour un fonctionnement optimal de la capacité mnésique (relation en U inversé).

La noradrénaline est une catécholamine comme la dopamine qui joue également le rôle de neurotransmetteur et d'hormone. Les neurones noradrénergiques, situés dans le locus coeruleus se projettent sur une grande partie du cortex cérébral (comprenant les régions frontales, temporales et pariétales) et du cervelet, ainsi que sur le thalamus et les noyaux du raphé. La noradrénaline agit sur quatre familles de récepteurs :  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ . Les récepteurs  $\alpha 1$  et  $\beta$  sont des récepteurs préférentiellement post-synaptiques, alors que les récepteurs  $\alpha 2$  sont pré- et post-synaptiques. Il existe également une voie descendante vers les neurones pré-ganglionnaires sympathiques. Le système noradrénergique a également une implication dans le fonctionnement de la mémoire de

travail. Une action sur les récepteurs  $\alpha 2$  par des molécules pharmacologiques permet de moduler l'action noradrénergique avec un impact sur les capacités de mémoire. Par exemple, l'utilisation de clonidine, agoniste des récepteurs  $\alpha 2$  de la noradrénaline, qui agit préférentiellement au niveau présynaptique, diminue le tonus noradrénergique et induit une détérioration des capacités de mémoire de travail. Ceci suggère la nécessité d'une concentration optimale de noradrénaline pour assurer le bon fonctionnement de la mémoire de travail.

### Acétylcholine

L'acétylcholine est un neurotransmetteur ayant un effet activateur regroupant 2 % des neurones du système nerveux central. La diffusion de l'acétylcholine se fait d'abord par un large réseau d'interneurones corticaux et striataux. Par ailleurs les neurones contenus dans le noyau basal de Meynert envoient d'importantes projections vers le néo-cortex et les structures limbiques. Les neurones

contenus dans le noyau septal médian innervent l'hippocampe, expliquant leur rôle prépondérant dans les processus mnésiques. Les neurones de la région pontomésencéphalique projettent vers le thalamus et les noyaux gris centraux.

Le rôle central de l'acétylcholine dans les processus mnésiques, et en particulier dans la mémoire épisodique, est établi sur la base de nombreux travaux. Il est possible de réduire l'activité cholinergique par l'administration de certaines substances et ainsi observer les effets sur les capacités d'apprentissage et de mémoire. La modulation pharmacologique cholinergique directe des récepteurs muscariniques par des antagonistes à pour effet d'altérer les capacités mnésiques. La scopolamine, un antagoniste des récepteurs muscariniques, provoque chez des volontaires sains une altération de la mémoire de travail, plus particulièrement sur sa composante exécutive. À l'inverse, une modulation indirecte cholinergique par l'utilisation d'inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase, améliore de manière significative, même si l'effet reste modeste, les troubles cognitifs (mémoire épisodique) dans la maladie d'Alzheimer. Dans une étude chez le volontaire sain et jeune, une prise de 5 mg/jour de donépézil pendant 30 jours a également augmenté les performances à un test de mémoire par rapport à un placebo, notamment les capacités de contrôle exécutif.

## Glutamate

Nous avons vu, dans la première partie de ce chapitre, le rôle prépondérant du glutamate dans les capacités d'apprentissage et de mémoire. Une action sur les récepteurs glutamatergiques peut induire une modification des capacités d'apprentissage et de mémoire. Il existe deux types de récepteurs glutamatergiques : les récepteurs métabotropes (incluant 8 sous-types : GluR1-mGluR8) et ionotropes (parmi lesquels nous retrouvons les récepteurs NMDA et AMPA). L'action pharmacologique sur ces récepteurs permet de modifier les processus d'apprentissage et de mémoire. Les modulations pharmacologiques du glutamate par un antagoniste des récepteurs NMDA peuvent restaurer, en condition pathologique d'excès de

glutamate, le processus de plasticité synaptique. Ainsi, un blocage limité peut réduire l'excitotoxicité tout en préservant les mécanismes à l'œuvre dans la PLT. Cependant, le blocage important des récepteurs NMDA a un effet délétère sur le fonctionnement mnésique.

La mémantine est un antagoniste non compétitif de NMDA qui permet de bloquer le canal ionique du récepteur NMDA. L'affinité de la mémantine fait qu'aux concentrations thérapeutiques, elle n'altère pas les fonctions mnésiques car n'occupant que la moitié des récepteurs NMDA, voire améliore les fonctions mnésiques en cas d'augmentation excessive de la transmission glutamatergique, comme au cours de la maladie d'Alzheimer. En revanche, d'autres antagonistes NMDA de forte affinité comme la kétamine ou la phéncyclidine ont un fort pouvoir amnésiant, car ils réduisent fortement l'activité du glutamate, empêchant les apprentissages. La kétamine a, par exemple, une action délétère sur les capacités d'amorçage.

## Sérotonine

Les neurones sérotoninergiques sont regroupés dans les noyaux du raphé, le long du pont et du bulbe rachidien. Les neurones des noyaux du raphé dorsal et médian innervent le cortex préfrontal, l'hippocampe, le septum, le thalamus et l'amygdale. La sérotonine a donc un rôle important dans la régulation cognitive et émotionnelle, notamment dans les processus d'apprentissage et de mémoire. La sérotonine serait nécessaire à l'acquisition de l'association entre le stimulus et la récompense. La déplétion de tryptophane, à l'origine d'une diminution de l'activité sérotoninergique, va produire un déficit de l'acquisition d'une nouvelle correspondance entre le stimulus et la récompense lors d'une tâche d'apprentissage par renforcement inversé.

En agissant sur la recapture de la sérotonine, les capacités de mémoire peuvent être modulées. L'un des moyens d'agir sur le système sérotoninergique est d'inhiber la recapture de la sérotonine dans l'espace synaptique. De nombreuses molécules, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS), sont utilisées comme antidépresseurs ou anxiolytiques. Les IRS aident à normaliser le fonctionnement de l'hippocampe

dans des conditions pathologiques (dans le cadre de la dépression par exemple). Cependant, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'étude évaluant les effets à long terme des IRS sur les capacités de mémoire chez l'être humain et les résultats chez les rongeurs sont hétérogènes. De nouvelles pistes sont également à l'étude concernant une action directe sur les nombreux récepteurs de la sérotonine (en particulier le HT2, particulièrement impliqué dans la physiopathologie des états dépressifs) avec à la fois une action procognitive et neuroprotectrice. Ces modulations de l'activité sérotoninergique sont à l'étude dans le traitement des pathologies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer) ou psychiatriques (dépression et anxiété). Les antagonistes des récepteurs 5HT6, augmentant l'apprentissage chez l'animal, n'ont pas montré d'effet dans la maladie d'Alzheimer mais pourraient avoir un intérêt dans les symptômes cognitifs résiduels dans la dépression.

#### À retenir

- Les principaux neurotransmetteurs du système nerveux central (glutamate, acétylcholine, dopamine, noradrénaline et acétylcholine) permettent un fonctionnement optimal des différentes composantes mnésiques.
- Les stratégies pharmacologiques actuelles ciblent le système cholinergique par le biais des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.
- La modulation du système glutamatergique et de la sérotonine ont des résultats contrastés vis-à-vis des troubles mnésiques dans les maladies neurodégénératives ou thymiques.

## En conclusion

La mémoire comprend un ensemble de systèmes au fonctionnement cognitif différent, recrutant des réseaux neuronaux distincts mais faisant intervenir des systèmes de neurotransmission communs. Le but des études en pharmacologie appliquée à l'étude des processus mnésiques est d'identifier un outil pharmacologique permettant de moduler efficacement et sans effets indésirables un système mnésique particulier selon le tableau clinique. Atteindre cet idéal passe par une meilleure compréhension des mécanismes pharmacologiques à l'œuvre dans les systèmes mnésiques et surtout les interactions qu'il peut exister entre ces différents systèmes.

#### Pour en savoir plus

- Baddeley AD. « The concept of working memory: A view of its current state and probable future development ». In: Baddeley AD, editor. *Exploring Working Memory*. Abingdon et New York: Routledge; 2017. p. 99–106.
- Grogan J, Bogacz R, Tsivos D, Whone A, Coulthard E. « Dopamine and consolidation of episodic memory: timing is everything ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 2015;27:2035–50.
- Lisman J, Grace AA, Duzel EA. « NeoHebbian framework for episodic memory. Role of dopamine-dependent late LTP ». *Trends in Neurosciences* 2011;34:536–47.
- Ribot T. *Les maladies de la mémoire*. Paris : L'Harmattan ; 1881.
- Squire LR, Zola-Morgan AJ. « Conscious and unconscious memory systems ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2015;7:a021667.