HAL
open science

Etude de la mémoire autobiographique chez les consommateurs réguliers de cannabis

Julien Hurstel

To cite this version:

Julien Hurstel. Etude de la mémoire autobiographique chez les consommateurs réguliers de cannabis. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01732767

HAL Id: hal-01732767

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732767v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE
2011

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°3570

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Julien HURSTEL

le 11 avril 2011

ETUDE DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE CHEZ LES CONSOMMATEURS REGULIERS DE CANNABIS

Examinateurs de la thèse :

M. B. KABUTH	Professeur	Président
M. F. PAILLE	Professeur	Juge
M. R. SCHWAN	Professeur	Juge et Directeur
M. O. POUCLET	Docteur	Juge

UNIVERSITE HENRI POINCARE
2011

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°3570

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Julien HURSTEL

le 11 avril 2011

ETUDE DE LA MEMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE CHEZ LES CONSOMMATEURS REGULIERS DE CANNABIS

Examinateurs de la thèse :

M. B. KABUTH	Professeur	Président
M. F. PAILLE	Professeur	Juge
M. R. SCHWAN	Professeur	Juge et Directeur
M. O. POUCLET	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

-Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1er Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études paramédicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2ème Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- DPC :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=======

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=======

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur François MARCHAL - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Olivier ZIEGLER - Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie — virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER - Professeur François ALLA
2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUD ANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeur François KOHLER - Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES - Professeur Gérard AUDIBERT
2ème sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Professeur Bruno LEVY - Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ - Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX - Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHJLLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX - Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL - Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN - Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie***

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT - Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD - Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : **DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : **PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE - Professeur Etienne SIMON

=======

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : **MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantai KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : **BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN - Docteur Marc MERTEN - Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie — Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Franchie MORY - Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU - Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE - Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Pierre GILLOIS - Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE - Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT - Docteur Nicolas GAMBIER
4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : *(Rhumatologie)* Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPÈMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK - Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS - Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA - Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPFLAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=======

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=======

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
(1996)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
(JAPON)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Perfectionnement des
Harry J. BUNCKE (1989)
(VIETNAM)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Wilrtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS

Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institutefor Mathematical Sciences de Kyoto

Professeur Ralph GRÀSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville

Professeur Marc LEV ENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président,

Monsieur le Professeur Bernard Kabuth,

Professeur de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent,

Docteur en Psychologie

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour l'immense qualité de votre enseignement et votre grande pédagogie au cours des séminaires de pédopsychiatrie et de psychothérapie institutionnelle.

Durant notre semestre passé au service de pédopsychiatrie de liaison, nous avons tout particulièrement apprécié vos qualités humaines et vos enseignements cliniques.

Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur François Paille,

Professeur de Médecine Interne

Nous sommes particulièrement honoré de votre participation à notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Nous vous exprimons toute notre gratitude et notre profond respect.

A notre Directeur de Thèse, Maître et Juge,
Monsieur le Professeur Raymund Schwan,
Professeur en Psychiatrie de l'adulte

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez témoigné en nous confiant ce travail de thèse.

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour la qualité de vos enseignements et le rôle que vous avez joué dans la structuration de l'association des internes de psychiatrie de Nancy.

Nous espérons que cette étude sur le cannabis et la mémoire autobiographique sera la première au sein d'une collaboration des services d'addictologie mosellans et meurthe-et-mosellans.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre respect.

A notre Juge,
Monsieur le Docteur Olivier Pouclet,

Docteur en psychiatrie de l'adulte

Je souhaite te remercier pour tes qualités humaines ainsi que pour ton aide réellement précieuse lors de la rédaction de mon mémoire de DES et de cette thèse.

Les 3 semestres d'internat passés au sein de l'IPM ont été, pour moi, un réel plaisir et m'auront beaucoup appris au plan clinique.

Je suis particulièrement reconnaissant de la confiance que tu me témoignes en m'acceptant comme collaborateur au sein de ton service.

Que ce travail soit pour moi l'occasion de te témoigner toute mon amitié et mon respect.

A Claire, pour son amour, les précieux instants passés en sa présence, son soutien et son aide inestimables dans l'achèvement de ce travail. Que cette thèse vienne clore le chapitre de notre internat afin de nous permettre de profiter de la vie ensemble.

A mes grands-parents, Marie-Jeanne et Fernand, pour avoir toujours été présents pour moi, je veux dire toute mon affection. J'exprime tout particulièrement ma reconnaissance à mon grand-père, Fernand, qui a fait naître mon intérêt pour la biologie, puis pour la médecine.

A mes parents, Brigitte et Patrick, qui m'ont éduqué, m'ont apporté leur soutien en toutes situations, j'exprime ma profonde reconnaissance et mon affection. Je les remercie tout spécialement de m'avoir appris à relativiser l'importance des choses futiles de la vie, afin d'en apprécier les bons moments.

A ma sœur, Florie et à mon frère, Rémy, pour notre complicité et nos bons moments passés ensemble.

Au Docteur Bruno Bouvel, pour ses qualités humaines et pédagogiques, nous exprimons toute notre gratitude. Suivre votre enseignement lors des séminaires a suscité chez nous de nombreuses pistes de réflexion et fut un réel plaisir.

Au Professeur Louis Goby, pour m'avoir inculqué le goût des lettres et enseigné la beauté des textes, j'exprime mon sincère respect.

Au Docteur Christine Cuervo-Lombard, pour sa disponibilité, ses explications, son aide inestimable dans l'élaboration de ce travail. Nous vous exprimons toute notre reconnaissance et espérons avoir, à l'avenir, l'occasion de collaborer avec vous sur ce passionnant sujet de la mémoire autobiographique.

A mes maîtres de stage, dont l'enseignement clinique m'a été précieux.

A tous les membres de l'équipe soignante de l'IPM, pour leur professionnalisme, leurs qualités humaines et leur caractère. Travailler avec vous est une aventure et un véritable plaisir !

A tous mes amis, pour les merveilleux moments passés ensembles.

A mes compagnons de cordée, pour m'avoir aidé à prendre de la hauteur.

Aux sujets participant à cette étude, pour leur patience et leur sympathie.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Sommaire

Introduction……..p.19

I La mémoire autobiographique……..p.21

A Description générale de la mémoire……..p.21

1. Approche catégorielle……p.21
   1.1 Mémoire à long terme……p.21
      a. Mémoire déclarative ……..p.21
      b. Mémoire non déclarative……..p.22
   1.2 Mémoire à court terme : mémoire de travail……p.24
2. Fonctionnement intégré des différents types de mémoire…..……p.25
3. Les fonctions de base de la mémoire……p.26

B Les fonctions exécutives……p.27

C La mémoire autobiographique……p.29

1- Histoire du concept de mémoire autobiographique……p.29
2- Définitions……p.31
3- Apparition de la mémoire autobiographique au cours de l'ontogenèse……..p.33
4- Fonctionnement de la mémoire autobiographique……p.33
   4.1 Distribution temporelle des souvenirs autobiographiques……p.33
   4.2 Fonctionnement général de la mémoire autobiographique……p.36
   4.3 Fonctionnement spécifique de la mémoire autobiographique……p.37
5- Le self et ses rapports avec la mémoire……p.40
6- Mode d'accès aux souvenirs autobiographiques……p.43
   a. Accès involontaire : souvenirs flashes……p.44
   b. Processus de récupération et conscience de soi……p.44
   c. Faux souvenirs……p.46
7- Caractéristiques phénoménologiques des souvenirs autobiographiques……p.35
   7.1 L'émotion……p.47
   7.2 La perspective visuelle……p.48
8. Evaluation de la mémoire autobiographique……p.51
   8.1 Méthode des mots indices……p.51
   8.2 Tests de fluence verbale autobiographique……p.51
   8.3 Questionnaires autobiographiques……p.52

D Neurologie fonctionnelle de la mémoire autobiographique……p.54

1. Principe général……p.54

1.1 Encodage, consolidation, reconsolidation……p.54
1.2 Récupération……p.54
2. Détail des mécanismes de la récupération en mémoire autobiographique……..p.55
2.1 Rôle du cortex préfrontal……p.55
2.2 Rôle du lobe temporal……p.57
2.3 Rôle de l'amygdale……p.57
2.4 Intervention des régions postérieures……p.58
3. Ancienneté du souvenir, phénomène de répétition et théories de la consolidation……p.60
4. Mécanismes de consolidation en mémoire déclarative……p.62
4.1 Principes généraux……p.62
4.2 Rôle et architecture du sommeil humain……p.62
4.3 Théories relatives aux mécanismes de consolidation des souvenirs……p.63
4.4 Phénomène de désengagement et interactions entre les systèmes de consolidation……p.63
4.5 La consolidation en mémoire déclarative……p.65
4.6 Rôle du cortisol et de l'acétylcholine dans la consolidation en mémoire déclarative……p.67

E Troubles de la mémoire autobiographique……p.69

1. Etude de la mémoire autobiographique au cours du vieillissement normal……p.69
2. Mémoire autobiographique et psychopathologie……p.71
3. Surgénéralisation des souvenirs autobiographiques……p.73
4. Interventions thérapeutiques et mémoire autobiographique……p.75

II Le cannabis……p.77

A Les chiffres de la consommation européenne……p.77

B Le système endocannabinoïde……p.78

1. Les récepteurs aux cannabinoïdes……p.78
1.1Récepteurs CB1……p.78
1.2Récepteurs CB2……p.79
2. Les endocannabinoïdes……p.80
3. Activité du système endocannabinoïde……p.80
4. Fonction du système endocannabinoïde au niveau de la mémoire……p.81
5. Rôle particulier du système endocannabinoïde dans la modulation de l'extinction des souvenirs……p.83
5.1 Etude de l'administration systémique de cannabinoïdes……p.83
5.2 Etude de la perfusion hippocampique en cannabinoïdes……p.84

5.3 Etude de la perfusion de cannabinoides au niveau amygdalien.....p.85

C Cannabinoïdes exogènes.....p.86

1- Pharmacologie clinique du THC.....p.87
2- Effets du THC sur le taux de cortisol.....p.88
3- Effets du THC sur la libération d'acétylcholine.....p.89
4- Pharmacocinétique du THC.....p.90
4.1 Cannabis fumé.....p.90
4.2 Cannabis par voie orale.....p.90
4.3 Distribution du THC.....p.91
5- Métabolisme et excrétion.....p.91

D Etudes expérimentales des répercussions mnésiques du cannabis.....p.92

1. Abord neuropsychologique des conséquences de la consommation de cannabis.....p.92
1.1 Intoxication aiguë.....p.92
1.2 Intoxication chronique.....p.94
2. Etude EEG des effets du cannabis.....p.96
2.1Intoxication aigüe.....p.96
2.2toxication chronique.....p.97
3. Neuro-imagerie de la consommation de cannabis.....p.97
3.1Intoxication aiguë.....p.97
3.2Intoxication chronique.....p.99
4. Etude animale des effets du cannabis.....p.102
4.1Intoxication aiguë.....p.102
4.2Intoxication chronique.....p.102
5. Effets des cannabinoïdes sur la mémoire émotionnelle.....p.102
6. Limites des études chez les consommateurs de cannabis.....p.103
7. Addictions et émotions : une piste intéressante ?.....p.106

E Mémoire autobiographique et cannabis.....p.107

1- Un champ d'investigation récent.....p.107
2- Cannabis et syndrome de stress post-traumatique.....p.108

F Cannabis et mémoire : synthèse.....p.109

III Protocole d'étude……p.112

A Justification de l'étude……p.112

B Hypothèses et objectifs……p.113

C Population étudiée……p.111

1. Critères d'inclusion……p.115
2. Critères de non-inclusion……p.116

D Population témoin……p.117

1. Critères d'inclusion……p.117
2. Critères de non inclusion……p.117

E Tests……p.118

1. Evaluation clinique……p.118
   1.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)……p.118
   1.2 Evaluation de la consomation de cannabis et de tabac……p.118
   1.3 Echelle de dépression de Beck……p.119
2. Bilan neuropsychologique……p.119
   2.1 Test de vocabulaire……p.119
   2.2 Test de substitution symbole-chiffre……p120
   2.3 Test des similitudes……p.120
   2.4 Test d'information……p.120
   2.5 Epreuve des symboles……p.121
   2.6 Mémoire des chiffres……p.121
   2.7 Séquence lettres-chiffres……p.122
   2.8 Trail Making Test A et B (TMT A et B)……p.122
   2.9 Stroop test……p.122
   2.10 PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)……p.123
3. Questionnaire de mémoire autobiographique……p.124

F Résultats……p.126

1. Caractéristiques générales……p.126
2. Niveau global……p.127
3. Echelle de dépression……p.127
4. Mémoire de travail……p.128
5. Fonctions exécutives……p.129

6. Mémoire autobiographique……p.130

G Interprétations.....p.134

H Perspectives.....p.136

I Limites et difficultés de l'étude.....p.137

Conclusion.....p.140

Bibliographie.....p.142

Introduction

Système aux multiples facettes, l'étude de la mémoire a toujours constitué un sujet de recherche de premier ordre. L'étude de la mémoire autobiographique, tout particulièrement, suscite un intérêt croissant. Pour tout un chacun, elle constitue la mémoire par excellence, celle qui contient toutes nos expériences, nos connaissances personnelles, nos émotions. Ce système de mémoire complexe, édifié à partir de nombreux sous-systèmes, constitue le script de notre passé, qui nous permet de définir notre personnalité au présent et de nous projeter dans l'avenir. On comprendra donc que ce sujet, après une période d'oubli, connaisse un regain d'intérêt au sein de la communauté scientifique et fasse l'objet de nombreuses recherches dans le cadre de l'ontogenèse, du vieillissement ou de l'occurrence de divers troubles psychiatriques.

En parallèle, le cannabis, produit largement consommé à travers le monde, a également alimenté de nombreux travaux scientifiques, et plus précisément dans le cadre de son influence sur la mémoire. Les modifications des mémoires de travail, perceptive, sémantique, voire épisodique ont été largement explorées chez les consommateurs de cannabis, avec, parfois, des résultats contradictoires.

Peu investiguées, les modifications de la mémoire autobiographique induites par le cannabis représentent un sujet prometteur. En effet, le fonctionnement de la mémoire autobiographique épisodique implique la collaboration et l'activité intégrée de très nombreux processus. Ceux-ci vont du phénomène de consolidation à celui d'extinction en passant par la récupération d'éléments phénoménologiques comme l'émotion ou l'imagerie visuelle. Ces phénomènes seraient tous susceptibles d'être modifiés chez les consommateurs de cannabis. L'étude fractionnée des diverses composantes d'un système aussi complexe que la mémoire autobiographique ne peut aboutir qu'à des visions parcellaires du sujet. Bien qu'elle puisse s'avérer plus difficile, l'étude du système dans sa globalité, en conditions écologiques, permettrait d'appréhender les modifications de propriétés émergentes, fruits de l'interaction des différents systèmes nécessaires à la construction des souvenirs autobiographiques. Ce point de vue, moins heuristique qu'holiste, pourrait cependant aboutir à l'élaboration de pistes de recherche intéressantes en imagerie cérébrale fonctionnelle, voire en électro-encéphalographie.

Ainsi, après une présentation générale de la mémoire, et en particulier de sa composante autobiographique, nous exposerons le fonctionnement du système endocannabinoïde, ses liens avec les cannabinoïdes exogènes et les processus mnésiques. Nous décrirons ensuite un protocole expérimental élaboré afin d'étudier la spécificité et les caractéristiques phénoménologiques de la mémoire autobiographique épisodique parmi des consommateurs réguliers de cannabis.

L'étude proposée de la mémoire autobiographique portera tout particulièrement sur les éléments émotionnels en lien avec la formation des souvenirs. De plus, une évaluation ciblée de fonctions exécutives impliquées dans la reconstruction des souvenirs épisodiques autobiographiques nous permettra de préciser leur rôle dans d'éventuelles modifications mnésiques chez les consommateurs de cannabis.

Les premières pistes, issues des résultats préliminaires collectés par le biais de ce protocole, seront, enfin, brièvement exposées.

I La mémoire autobiographique

A Description générale de la mémoire (31 et 68)

La mémoire autobiographique est un système complexe, dont le fonctionnement est difficile à appréhender. Ainsi, avant d'en aborder la description, il convient d'étudier les différents systèmes cognitifs qui, comme nous le verrons, jouent un rôle dans l'apparition des souvenirs autobiographiques.

1- Approche catégorielle

Schématiquement, on peut considérer qu'il existe 5 grands types de mémoire, regroupées au sein de **2 sous-ensembles**.

Le premier concerne la **mémoire à long terme** et se décompose en 2 parties : mémoire déclarative, représentée par les mémoires épisodique et sémantique et mémoire non déclarative, comprenant mémoire perceptive et mémoire procédurale.

Le second concerne la **mémoire à court terme**, représentée par la mémoire de travail.

1.1- Mémoire à long terme

a- Mémoire déclarative

Ce type de mémoire se compose donc de la mémoire **épisodique** et de la mémoire **sémantique**.

La mémoire épisodique, tout d'abord, est la mémoire d'évènements personnellement vécus, situés dans leur contexte spatio-temporel. Une partie des informations épisodiques est de nature autobiographique, se référant à des évènements ayant une signification particulière pour le sujet, alors qu'une autre partie de ces informations est relative au contexte d'apprentissage d'éléments généraux.

La mémoire sémantique, quant à elle, est la mémoire des mots, des concepts et des idées, ainsi que des informations à propos de soi-même. De même que pour la mémoire épisodique, une partie de la mémoire sémantique est à l'œuvre dans le domaine autobiographique, alors qu'une autre partie concerne des éléments généraux, comme les connaissances relatives à des personnes ou des évènements publics.

Ces deux parties de la mémoire déclarative, mémoire épisodique et mémoire sémantique, contribuent au fonctionnement de la mémoire autobiographique, système de mémoire complexe et composite, que nous détaillerons plus tard, dans une partie spécifique.

b- Mémoire non déclarative

Cette mémoire est constituée de la mémoire **perceptive**, de la mémoire **procédurale** et du système d'**amorçage**.

La mémoire perceptive retient de manière relativement automatique et involontaire l'image des objets que nous voyons, sans les rattacher à un sens ou à un contexte particulier. Ce système de mémoire se manifeste de manière consciente mais à un niveau pré-sémantique et repose sur un sentiment de familiarité. Ainsi, lorsque nous apercevons un objet, une chaise par exemple, nous savons ce qu'est cet objet et à quoi il sert avant que le terme de « chaise » n'ai été formulé dans notre esprit.

La mémoire procédurale est la mémoire des séquences motrices, elle intervient dans l'apprentissage et le stockage des compétences, comme le fait de faire du vélo, jouer d'un instrument de musique.

Enfin, le système d'amorçage, système de mémoire à long terme, rend compte de la plus grande probabilité de reconnaître une information précédemment perçue, qu'elle soit de nature sémantique, perceptive, épisodique ou procédurale.

Le tableau suivant récapitule le système de mémoire à long terme (d'après 68):

	Mémoire procédurale	Amorçage	Mémoire perceptive	Mémoire sémantique	Mémoire épisodique autobiographique
Fonctions	Aptitudes motrices	Reconnaissance accélérée d'informations antérieurement perçues	Reconnaissance de stimuli familiers	Mémoire des faits généraux non liés à un contexte	Mémoire des événements personnels du passé
Zones cérébrales impliquées dans l'encodage et la consolidation	Ganglions de la base Aires motrices	Cortex primaire et associatif	Cortex sensoriel postérieur	Cortex cérébral Structures limbiques	Système limbique Cortex préfrontal
Zones cérébrales impliquées dans le stockage	Ganglions de la base Aires motrices	Cortex primaire et associatif	Cortex sensoriel postérieur	Aires corticales associatives	Aires corticales associatives Système limbique
Zones cérébrales impliquées dans la récupération	Ganglions de la base Aires motrices	Cortex primaire et associatif	Cortex sensoriel postérieur	Cortex fronto-temporal gauche	Cortex fronto-temporal droit Système limbique

1.2- Mémoire à court terme : la mémoire de travail

La **mémoire de travail** maintient présentes à l'esprit les informations dont nous avons besoin en temps réel, comme le fait de retenir un numéro de téléphone le temps de le composer. Elle intervient également dans la manipulation d'informations stockées en mémoire à long terme. Elle participe à la création d'une conscience du présent.

La mémoire de travail, qui intervient au sein d'autres types de mémoire, est un système particulièrement important, qu'il convient donc de détailler.

Selon A. Baddeley, il s'agit d'un système multiple, constitué de différentes composantes :

- l'administrateur central, qui oriente l'attention vers différents aspects de l'information à mémoriser.
- les systèmes satellites, qui maintiennent les informations présentes à la conscience sur une courte durée. Il s'agit de la boucle phonologique pour les informations verbales et du calepin visuo-spatial, qui forme et maintient les images mentales.

Le système de mémoire de travail, en articulation avec la mémoire épisodique, est la base du présent psychologique. Baddeley a également postulé l'existence d'un « relai épisodique » dans la mémoire de travail, permettant à des éléments épisodiques d'êtres présents en transparence dans la mémoire de travail, rendant le présent psychologique différent d'une personne à l'autre. On peut également considérer la mémoire de travail comme une base de la conscience, notre présent n'est, en effet, qu'une remémoration d'un passé très proche, englobant les dernières secondes ou minutes écoulées. Sans maintien de ces éléments en mémoire de travail, les évènements extérieurs glisseraient certainement sur nous, vides de sens.

2- Fonctionnement intégré des différents types de mémoire

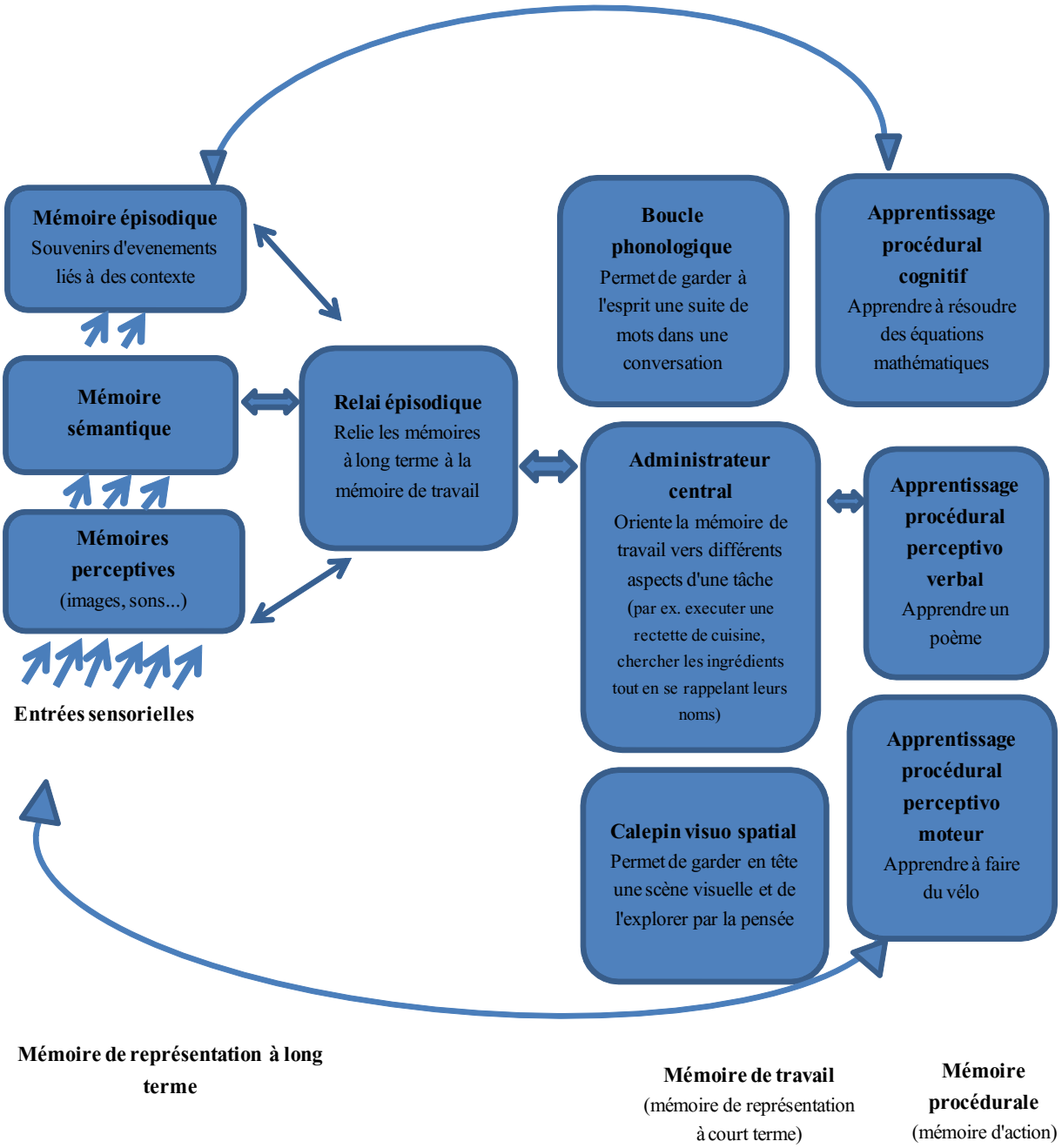


Figure 4 : comment les 5 grands types de mémoire interagissent. D'après Eustache et Desgranges (33)

Les différentes mémoires ne sont pas strictement indépendantes mais interagissent de manière subtile. Ainsi, E. Tulving a développé en 2001 sa théorie de l'encodage sériel où l'encodage du souvenir repose successivement et de manière hiérarchisée sur la mémoire perceptive, puis sémantique et enfin épisodique, ce que l'on peut nommer la voie « ascendante ». En d'autres termes, le souvenir commence par la perception, pour accéder au sens puis à l'évènement.

On note également, dans les rapports entre les systèmes de mémoire, l'existence de liens « descendants ». Par exemple, lors du phénomène dit de « sémantisation », du savoir général, sémantique, sera déduit à partir d'éléments épisodiques (31). Ce sera, par exemple, le cas lorsque, confronté à des expériences comparables de manière récurrente, un individu en tirera des règles de conduite générales.

Citons aussi l'exemple du phénomène de reviviscence où le rappel d'un évènement épisodique est lié à la réapparition de détails perceptifs riches, accompagnés de leur cortège d'émotions, ce qui participe, en quelque sorte sous forme d'une boucle, à la reconsolidation de ce souvenir épisodique.

Mémoire à court terme et mémoire à long terme ne sont pas des systèmes cloisonnés et indépendants. En effet, lors du rappel d'éléments sémantiques ou épisodiques, la manipulation des informations stockées, servant de matière à la formation du souvenir, sont manipulées par la mémoire de travail.

Même si les mémoires interagissent entre elles, notons qu'elles n'en sont pas moins influencées par d'autres éléments, comme l'émotion, phénomène sur lequel nous reviendrons plus largement de manière ultérieure, lors du traitement spécifique de la mémoire autobiographique.

3- Les fonctions de base de la mémoire

Ces fonctions constituent une modélisation du fonctionnement de la mémoire, basée sur le traitement informatique de l'information. Cette modélisation, qui peut apparaître réductrice, à le mérite de fournir un cadre commun aux études de la mémoire et d'offrir un support d'expérimentation.

Encodage, stockage et récupération sont les premières fonctions qui ont été décrites. On peut également leur ajouter les fonctions de consolidation, d'extinction et d'oubli.

L'**encodage** permet de se référer aux aspects extraits du stimulus pour former la base de la trace mnésique du dit stimulus. On peut considérer qu'il s'agit de la première étape de la formation du souvenir.

Le **stockage**, quant à lui, se réfère à la conservation des traces mnésiques au niveau de zones cérébrales diverses.

Concernant le processus de **récupération**, il permet d'extraire une information au préalable stockée dans la mémoire à long terme.

La **consolidation** permet de stabiliser les traces mnésiques stockées en les répétant. Elle peut également induire un remaniement de ces souvenirs.

L'extinction d'un souvenir n'est pas un phénomène passif mais un mécanisme actif, mettant en jeu des circuits différents des circuits d' apprentissage. C'est le processus qui permet de supprimer une réponse apprise pour la remplacer par une autre, plus adaptée.

L'oubli, enfin, ne constitue pas, lui non plus, un phénomène passif, uniquement lié au temps. Il est fonction de la formation de nouveaux souvenirs, qui interfèrent avec les anciens, ainsi que de la suppression des indices permettant d'amorcer le processus de récupération.

B Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives correspondent aux **capacités nécessaires à une personne pour s'adapter à des situations nouvelles, c'est-à-dire non routinières, pour lesquelles il n'y a pas de solution préétablie** (27). Les fonctions exécutives impliquent les structures frontales et sous-corticales, en interaction avec l'ensemble des aires associatives.

Ces fonctions constituent ainsi un système flexible, qui mène à bien et coordonne des processus cognitifs supérieurs comme :

- manipuler le contenu de la mémoire de travail
- passer d'une tâche cognitive à une autre

- coordonner plusieurs tâches en cours
- maintenir une attention sélective
- retrouver et contrôler des informations de la mémoire à long terme dans le cadre de l'élaboration de souvenirs (71).

Ce système des fonctions exécutives est très important lorsqu'on considère la mémoire et son fonctionnement, car de nombreux processus à l'œuvre lors de la récupération d'information en mémoire déclarative reposent sur le bon fonctionnement des fonctions exécutives.

Ainsi, on peut considérer que les fonctions exécutives se composent des modules suivants (71) :

- Inhibition : elle permet d'empêcher la production d'une réponse automatique, d'arrêter l'élaboration d'une réponse en cours ou d'écarter les stimulations qui ne sont pas pertinentes pour l'activité en cours.
- Division de l'attention : permet d'être attentif à deux tâches en même temps et de les réaliser simultanément.
- Attention soutenue : il s'agit de la capacité à maintenir un effort attentionnel sur un long intervalle de temps.
- Mise à jour : cette fonction concerne la mémoire de travail, elle permet de rafraîchir son contenu en tenant compte de nouvelles informations transmises.
- Recherche en mémoire à long terme : il s'agit de la recherche active d'informations stockées en mémoire, afin de générer des indices (génération d'informations) permettant la reconstruction du souvenir.
- Flexibilité : capacité de passer d'un comportement à un autre, en fonction des exigences de l'environnement.
- Résolution de problèmes, planification, stratégies : ces éléments permettent d'élaborer et d'organiser une série d'actions en une séquence optimale visant à atteindre un but particulier.
- Monitoring : processus de contrôle du déroulement d'une tâche et du résultat final de cette tâche.
- Déduction et maintien des règles opératoires : cet item permet, à partir de situations répétées, de construire un mode opératoire récurrent face à des stimuli identiques.

Les fonctions exécutives sont gérées par le système attentionnel de supervision, qui oriente l'activité vers un but particulier, parfois au détriment d'autres tâches.

Le fonctionnement optimal de plusieurs de ces fonctions exécutives sera nécessaire pour parvenir à élaborer des souvenirs complexes en mémoire déclarative et, à plus forte raison, en mémoire autobiographique. Une altération de leur fonctionnement est suspecté dans divers troubles mnésiques contribuant à modifier les caractéristiques du rappel.

C La mémoire autobiographique

Tout le monde a une idée de ce qu'est la mémoire autobiographique. Elle apparaît comme « LA » mémoire par excellence, celle qui nous permet de nous remémorer les bons et les moins bons épisodes de notre vie, accompagnés de leur charge émotionnelle.

On peut en proposer la définition suivante :

La mémoire autobiographique est une mémoire à très long terme, possédant un rôle majeur dans la constitution et le maintien de notre identité personnelle. Elle représente un ensemble d'informations et de souvenirs particuliers à un individu accumulés depuis sa naissance et qui lui permettent de construire un sentiment d'identité et de continuité. Cette mémoire est donc un système mnésique qui sert à encoder, stocker et récupérer des représentations dont le self est le sujet principal. La mémoire autobiographique possède deux composantes, qui peuvent être dissociées : la mémoire épisodique et la mémoire sémantique (80 et 83).

A propos de la mémoire autobiographique, on peut citer, de manière appropriée, E. Hering, qui écrivait en 1870 : « *la mémoire connecte d'innombrables phénomènes isolés en un seul, et, exactement comme si le corps était éparpillé en atomes si l'attraction de la matière ne les maintenait pas ensembles, alors, la conscience, sans la puissance de connexion de la mémoire, s'effondrerait en d'aussi nombreux fragments qu'elle contient de moments.* »

1- Histoire du concept de mémoire autobiographique

L'histoire du concept de mémoire autobiographique telle que nous l'envisageons aujourd'hui est ancienne.

Selon Piolino, Ribot évoquait déjà en 1881, dans « les maladies de la mémoire », la multiplicité de la mémoire autobiographique, composée d'éléments généralisés à mesure des répétitions et de souvenirs anciens conservant une certaine spécificité (80 et 84). Ribot fut également un précurseur, en évoquant la nature constructive des souvenirs et en se faisant le promoteur d'une conception biologique de la mémoire du passé lointain, représentée selon un modèle hiérarchique et multiple.

W. James reprendra ensuite ces éléments, en les enrichissant du versant émotionnel associé aux souvenirs du passé.

M. Halbwachs, au début du XXe siècle, préfigurera les concepts actuels de l'organisation et de la récupération en mémoire autobiographique, en considérant que la mémoire ne peut constituer un reflet fidèle du passé, devant notre incapacité à « nous replacer exactement dans notre ancien état d'âme ».

J. Delay mettra ensuite en évidence la stabilité que confèrent répétition et charge émotionnelle aux souvenirs anciens, deux phénomènes intervenant dans la consolidation mnésique des souvenirs autobiographiques.

F. Galton notera également l'influence de la répétition des souvenirs sur leur stabilité et considèrera l'oubli comme un phénomène dynamique, en lien avec l'apprentissage de nouveaux éléments, et non uniquement lié au temps.

Les nombreuses études publiées au sujet de la mémoire du passé lointain connaitront une phase d'oubli avec le passage du courant behavioriste sur le devant de la scène. Il faudra attendre la fin des années 50, avec l'apparition de l'informatique et l'émergence du cognitivisme, pour que la mémoire commence à être étudiée en terme de traitement de l'information. C'est alors qu'apparaissent les termes « d'encodage », « stockage », « récupération », qui permettent de modéliser la mémoire pour en étudier le fonctionnement.

Durant les premières années de ce courant, la mémoire autobiographique, assemblage complexe de plusieurs systèmes de mémoire, fut tenue à l'écart des champs d'investigation.

C'est Tulving qui, en 1972, introduira la dichotomie mémoire sémantique/mémoire épisodique dans l'étude de la mémoire autobiographique et ouvrira le champ à l'étude passionnante de son fonctionnement.

L'étude de la mémoire autobiographique fut ainsi longtemps délaissée avant de connaître un regain d'intérêt au cours des trois dernières décennies, sous l'impulsion de la psychologie cognitive de la vie quotidienne et de la neuropsychologie.

2- Définitions

La mémoire autobiographique est un concept difficile à circonscrire et à situer dans les représentations théoriques de la mémoire. En effet, elle possède un statut représentationnel multiple, faisant intervenir mémoire sémantique, mémoire épisodique, mémoire perceptive, mémoire de travail, facteurs émotionnels… Ainsi donc, la mémoire autobiographique n'est pas unique et indivisible mais est basée sur différents systèmes, reposant sur différents réseaux neuronaux et différents niveaux de conscience.

Dans cette partie, les définitions des mémoires épisodique et sémantique, telles que nous les avions établies dans la première partie, vont être enrichie d'éléments spécifiques à leur intervention au sein de la mémoire autobiographique.

- **Mémoire épisodique autobiographique** : mémoire à long terme, déclarative, permettant l'acquisition et la rétention d'évènements personnellement vécus, situés dans leur contexte spatio-temporel d'acquisition. Elle est associée à un état de conscience autonoétique. Cette mémoire contient des souvenirs d'évènements spécifiques, situés dans le temps et l'espace (jour de naissance d'un enfant, jour du mariage, d'une thèse…) (80).
- **Conscience autonoétique** : implique une prise de conscience de l'identité propre de l'individu, un voyage mental dans le temps et une impression subjective de souvenir caractérisée par la reconstruction de l'épisode d'acquisition de l'information, accompagné par son contexte phénoménologique (perceptions, pensées, sentiments). Cette conscience s'accompagne donc d'un sentiment de reviviscence (80).
- **Mémoire sémantique** : mémoire des mots, des concepts, des idées ou d'autres informations dont la récupération se fait indépendamment de leur contexte d'acquisition. Elle concerne donc, dans le contexte autobiographique, des connaissances générales, à propos de son passé, comme le nom d'amis, le lieu où l'on a travaillé ou la ville où on a vécu… Elle est associée à un état de conscience noétique.

- **Conscience noétique** : permet d'être conscient du monde, mais sans aucune référence au contexte d'acquisition. Cette conscience n'autorise qu'un sentiment de familiarité avec le souvenir (80).

Remarque : les mémoires épisodique et sémantique ne sont pas propres au système de mémoire autobiographique. On peut retrouver ces deux types de mémoire à l'œuvre dans la mémoire des personnes ou des évènements publics, données qui ne s'intègrent pas à la mémoire autobiographique. En outre, ces deux systèmes de mémoire ne sont pas totalement exclusifs. La mémoire sémantique inclut des éléments épisodiques dans le sens où elle permet de se souvenir qu'un évènement s'est produit (il s'agit de la première étape de la formation d'un souvenir autobiographique épisodique). Mémoire épisodique et mémoire sémantique opèrent ainsi en tandem, la mémoire de n'importe quel évènement étant incluse dans un large contexte sémantique (64). Ainsi, si l'on nous demande de retrouver un souvenir datant de nos années de lycée, nous aurons d'abord recours à des connaissance générales, sémantiques, afin de préciser le contexte de cette époque (fréquentations, lieux, habitudes), avant d'accéder à un souvenir épisodique détaillé.

- **Le self** : il reflète l'implication du sujet dans un évènement remémoré et sert de base à la prise de conscience de son identité propre. Pour faire simple, le self permet de prendre conscience de soi. Chez Tulving, la définition du self est phénoménologique, il est considéré comme lié à la capacité de reviviscence des souvenirs autobiographiques, accompagnés de détails phénoménologiques et spatio-temporels (83). Pour J. Kihlstrom, le self est une représentation mentale de sa propre personnalité ou identité, formée à partir d'expériences vécues, de pensées encodées en mémoire (31). Le self semble émerger progressivement, aux plans onto et phylogénétique. Il émerge vers l'âge de 5 ans chez l'être humain, en même temps que la théorie de l'esprit, avec la capacité à distinguer nos pensées de celles d'autrui, à se remémorer des évènements du passé et à prévoir des évènements futurs.

La mémoire autobiographique est, en résumé, un système composite, construit à partir de différents systèmes de mémoire. Son émergence se fait progressivement, autant sur le plan phylogénétique qu'ontogénétique et elle nécessite l'accès à une conscience autonoétique par le biais d'un self établi. Elle permet la construction d'une personnalité cohérente, reposant sur des souvenirs passés, permettant la planification du futur. La mémoire autobiographique constitue, de plus, un matériau d'étude écologique de la

mémoire épisodique, ne se limitant pas aux aspects temporo-spatiaux, mais incluant également toute la phénoménologie de l'expérience vécue (63).

3- Apparition de la mémoire autobiographique au cours de l'ontogenèse (79)

On ne nait pas avec une mémoire autobiographique opérationnelle. Celle-ci se développe progressivement, en parallèle du self du sujet. On constate ainsi, chez les enfants d'âge scolaire, que, si leur souvenirs autobiographiques récents sont de nature épisodique, les plus anciens sont de nature exclusivement sémantique. Il semblerait que le développement du versant épisodique de la mémoire autobiographique soit lié à la maturation des fonctions exécutives telles que la flexibilité mentale, la fonction d'inhibition et la mise à jour en mémoire de travail (79). Ces fonctions exécutives émergent progressivement avec la maturation du cortex préfrontal. Il apparait ainsi que des changements développementaux du cerveau sous-tendent des changements qualitatifs des souvenirs autobiographiques. Ces changements cérébraux se situent en particulier au niveau des régions frontales antéro-médiales et de l'interconnectivité des régions frontales. En effet, l'épaisseur du cortex préfrontal est maximale à l'âge de 4 ans. On constate ensuite, une augmentation du volume de substance blanche en comparaison au volume de substance grise à ce niveau, ce qui pourrait rendre compte d'une augmentation du signal par rapport au bruit via l'amélioration de l'interconnexion des circuits préfrontaux. Ces modifications seraient permises par l'afflux d'informations, issues de stimuli sensoriels, provenant d'aires corticales mâtures et permettant l'avènement d'un système intégrant informations sensorielles et informations liées à soi (64). Les zones corticales préfrontales antérieure, médiale, ventrale et polaire sont importantes dans la transposition d'expériences actuelles dans le passé et le futur et donc pour l'émergence d'une conscience de soi à travers le temps.

Ainsi, la conscience autonoétique et l'imagerie mentale se construisent au cours de l'enfance, jusqu'au début de l'adolescence, ne permettant pas de retrouver tous les critères de réels souvenirs autobiographiques épisodiques chez un enfant, jusqu'à un âge de 7 à 10 ans. Le voyage mental dans le temps subjectif est le dernier élément à se mettre en place, en lien avec la conscience de soi. Au final, les rares souvenirs épisodiques de la période d'amnésie infantile représentent des instantanés, dégagés de tout contexte leur donnant sens. Il semble ainsi impossible de revivre les souvenirs de la première enfance de manière autonoétique, en

raison de l'absence d'un réel self constitué à ce moment (79). Ce sont ces éléments qui semblent, pour le moment, expliquer au mieux la présence d'une période d'amnésie infantile quant aux souvenirs autobiographiques des premières années de vie. Cette amnésie résulterait donc bien d'un mécanisme d'encodage « immature », ce qui expliquerait qu'on la retrouve, quel que soit l'âge du sujet testé.

4- Fonctionnement de la mémoire autobiographique

4.1- Distribution temporelle des souvenirs autobiographiques

La plupart des études réalisées à ce sujet ont utilisé des méthodes d'investigation s'inspirant de la méthode des mots-indices développée par Galton, que nous décrirons dans la partie consacrée à l'évaluation de la mémoire autobiographique. Cependant, des études réalisées en rappel libre ont également retrouvé une répartition similaire des souvenirs autobiographiques (84).

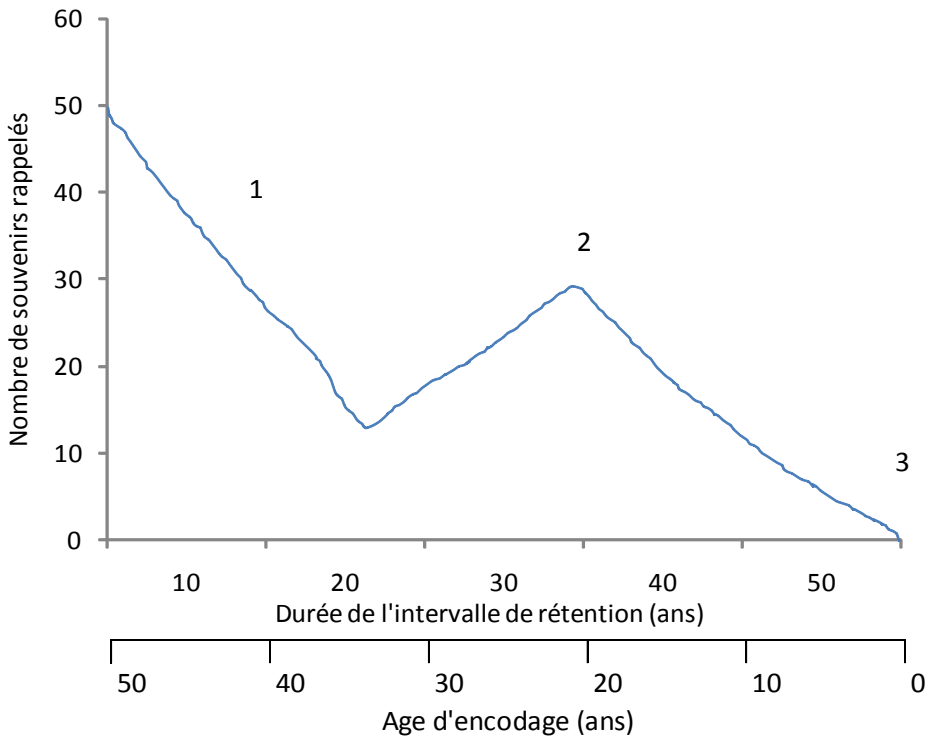


Figure 3 : Distribution temporelle des souvenirs autobiographiques spécifiques (84)

1 : fonction de rétention / 2 : pic de réminiscence / 3 : amnésie infantile

La distribution temporelle des souvenirs autobiographiques se compose, comme le montre la *figure 3*, de 3 phases distinctes : l'amnésie infantile, le pic de réminiscence et la fonction de rétention.

Chez les sujets jeunes, la courbe de rappel des souvenirs prend la forme d'une fonction croissante selon la récence des souvenirs. L'absence de souvenirs dans les premières années de vie est la règle, cette période est nommée « **amnésie infantile** ». L'amnésie infantile est en lien avec des processus d'encodage en mémoire autobiographique immatures, du fait de la maturation incomplète du cortex préfrontal (voire partie sur l'ontogenèse). Les souvenirs proches dans le temps, quant à eux, sont nombreux du fait de l'effet de récence, très net. Cet effet rend compte de la plus forte rétention des souvenirs récents. Ceux-ci vont ensuite progressivement se raréfier, puisque les souvenirs peu remémorés et/ou peu chargés émotionnellement vont avoir tendance à disparaître.

A partir de 45 à 50 ans, on remarque un changement de profil de cette courbe. Il apparait alors un accroissement supplémentaire des rappels provenant de la période allant de la dixième à la trentième année des sujets, période qui a été nommée « pic de réminiscence ». Les souvenirs récents, quant à eux, se regroupent au sein de la « **fonction de rétention** », qui couvre les 20 dernières années de vie, pour les sujets jeunes comme pour les sujets âgés (82). Les souvenirs, au sein de cette fonction de rétention, sont rappelés avec plus de facilité, moins soumis aux interférences que des souvenirs anciens.

Le **pic de réminiscence** a beaucoup intéressé la communauté scientifique. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer sa présence. Tout d'abord, cette période contient de nombreuses premières expériences, riches en indices de récupération d'évènements spécifiques. Elle inclut également de nombreux éléments importants pour la constitution et le maintien d'une identité personnelle. Certains auteurs, ensuite, avancent l'idée selon laquelle ce pic de réminiscence est le reflet d'un mécanisme d'encodage spécifique au cours de cette période de vie. D'autres études, enfin, ont souligné le rôle prépondérant de l'importance personnelle, de l'émotion, de la répétition du souvenir et de l'imagerie visuelle associées aux souvenirs autobiographiques de cette période.

Rubin et al. proposent un éclairage cognitif à propos de ce pic de réminiscence : les souvenirs qui y prennent place sont des éléments bien encodés, régulièrement récupérés et intégrés dans des structures cognitives stables. Ces souvenirs ayant nécessité plus d'élaboration à leur

encodage bénéficieraient ainsi de nombreuses associations, d'une plus grande disponibilité et d'un stockage plus résistant (100).

Concernant ce pic de réminiscence et l'effet de récence, Conway les interprète à la lumière du concept de self. En effet, sous l'influence des intérêts personnels actuels du sujet, les souvenirs récents prennent une place importante. Le pic de réminiscence, quant à lui, serait à relier à des intérêts plus stables, développés au cours de l'adolescence et de la vie d'adulte jeune et qui exercent une influence durable, tout au long de la vie (18).

Concernant la rétention des souvenirs composant ces diverses phases, plusieurs souvenirs épisodiques seraient formés chaque jour mais seuls les plus pertinents, en fonction des buts et des valeurs actuelles du sujet, sont retenus. Certains éléments spécifiques, accompagnés de nombreux détails, seront conservés en mémoire tout au long de la vie. Il s'agit en général d'évènements marquants dans la constitution de notre self et correspondant à une rupture dans les phases de notre vie, à un changement d'objectif, à un bonheur ou à une peur intense.

4.2- Fonctionnement général de la mémoire autobiographique

On peut schématiquement considérer que la mémoire autobiographique se décompose en 2 parties ; épisodique et sémantique.

Ces deux composantes, en partie distinctes quant à leur contenu et à leurs mécanismes de fonctionnement, seraient, dans certaines conditions, dissociables. Ainsi, des patients cérébro-lésés pourront conserver leur mémoire sémantique alors même qu'ils seront incapables d'accéder à la part épisodique de leur mémoire autobiographique, conférant à leurs souvenirs une teinte tout à fait impersonnelle. C'est Tulving qui fit cette observation en 1988 chez un patient qu'il suivait. Cette observation a son importance, puisqu'elle sous-tend le fait qu'une mémoire autobiographique intacte est nécessaire pour établir un sentiment d'identité personnelle. En effet, si l'absence des éléments sémantiques entraîne une perte totale d'identité, ne laissant au patient que des souvenirs épars et insensés, sans aucun lien entre eux, l'absence des éléments épisodiques retire toute teinte émotionnelle à l'identité, le patient n'étant alors capable de se raconter que d'une manière impersonnelle, comme s'il avait lu sa propre biographie dans un livre, en quelque sorte.

Les connaissances sémantiques personnelles, comme la connaissance de nos goûts et convictions, résultent essentiellement d'un phénomène de décontextualisation d'éléments épisodiques et de la répétition, au cours du temps, d'évènements similaires. Ainsi, les souvenirs épisodiques se voient modifiés avec le temps, ils perdent leur spécificité et forment progressivement la représentation d'un évènement générique, contenant les caractéristiques communes à tous les évènements similaires vécus. Ce mécanisme assure ainsi la transition de la mémoire épisodique à la mémoire sémantique par un phénomène d'abstraction.

Certains éléments épisodiques, souvent émotionnels, restent cependant conservés dans les détails (80 et 81). Ils constituent donc une collection de souvenirs d'évènements particuliers, constituant en quelque sorte les jalons de l'histoire personnelle de tout sujet.

La reconstruction d'un souvenir épisodique autobiographique spécifique est un mécanisme complexe, auquel plusieurs illustres auteurs se sont intéressés, et que nous allons à présent aborder.

4.3- Fonctionnement spécifique de la mémoire autobiographique : Tulving et Conway

- Modèle de la mémoire autobiographique de Tulving (84)

Ce modèle s'articule sur la distinction entre mémoire épisodique et sémantique et sur le fonctionnement néanmoins lié de ces deux systèmes. Ainsi, selon Tulving, si la mémoire sémantique peut fonctionner indépendamment de la mémoire épisodique, elle n'en contient pas moins une sorte de résumé des souvenirs épisodiques. En 1985, Tulving envisage la distinction épisodique/sémantique sur la base du vécu subjectif qui accompagne la récupération du souvenir : conscience autonoétique pour la mémoire épisodique et conscience noétique pour la mémoire sémantique. Tulving élabore à ce sujet le paradigme « *Remember/Know* » (R/K). Il distingue ainsi les souvenirs épisodiques, associés à une réponse R, où le sujet se souvient précisément de la scène et les souvenirs sémantiques, associés à une réponse K, où le sujet sait que l'information qu'il livre est juste, sans avoir un souvenir précis et détaillé de l'évènement auquel il se réfère.

Le modèle de la mémoire autobiographique de Tulving est un **modèle hiérarchique**, où des systèmes supérieurs dépendent de systèmes inférieurs, tout en possédant des caractéristiques

propres. Ce modèle, élaboré en 1985 puis complété par l'ajout de la mémoire de travail et du système des représentations perceptives en 1995, comporte 5 « étages » :

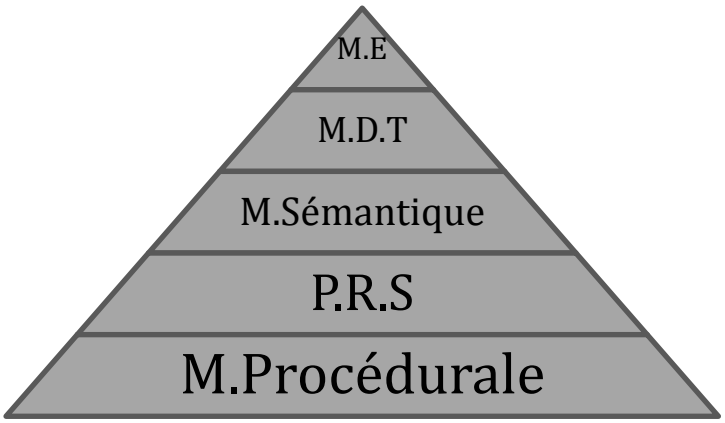


Figure 1 : Modèle d'organisation hiérarchique à 5 composantes de la mémoire selon Tulving 1995 ; cité par Piolino et al (84)

ME : mémoire épisodique ; MDT : mémoire de travail ; PRS : système de représentations perceptives.

A ce schéma de l'organisation des systèmes de mémoire est adjointe une théorie fonctionnelle, appelée « **modèle SPI** » (pour Sériel-Parallèle-Indépendant). Ce modèle SPI permet de rendre compte des dissociations parfois constatées en clinique dans les atteintes mnésiques chez les patients amnésiques. En effet, une mémoire épisodique conservée avec une atteinte de la mémoire sémantique n'apparaitrait pas compatible avec le modèle d'organisation hiérarchique. Le modèle SPI se réfère donc aux différentes phases du souvenir : encodage, stockage et récupération. Ainsi, **l'encodage se ferait sur un mode sériel** ; l'encodage dans un niveau supérieur est dépendant de son encodage au niveau inférieur. **La phase de stockage, quant à elle, se ferait de manière parallèle**, un même souvenir laissant des traces multiples, au niveau de régions cérébrales diverses et selon des modes qui leur sont propres. La récupération **du souvenir, quant à elle, pourrait se faire de manière indépendante** dans un système de mémoire ou l'autre.

Ce modèle reste cependant assez général dans la description du fonctionnement de la mémoire, les rapports des différents systèmes entre eux n'y sont que peu abordés, de même que l'évolution de la trace mnésique dans le temps.

- Modèle de la mémoire autobiographique de Conway et Pleydell-Pearce (19)

C'est le modèle qui semble le plus aboutit et le plus à même, actuellement, de décrire les aspects dynamiques du souvenir autobiographique, la combinaison des connaissances épisodiques et sémantiques nécessaires à la construction de ce type de souvenirs, ainsi que le mode d'accès aux détails phénoménologiques qui leur sont liés.

Dans ce modèle, Conway ne considère pas les souvenirs comme des copies conformes d'un évènement, mais comme résultant de processus mnésiques complexes et reconstructifs.

Pour Conway, **les souvenirs autobiographiques sont envisagés comme des constructions mentales transitoires et dynamiques**, générées à partir d'informations stockées au sein d'une base de connaissances, en fonction d'un modèle général d'intégrité du soi, le self (113).

Il s'agit d'un **modèle structural, d'organisation hiérarchique**. Dans ce modèle, le souvenir est reconstruit de manière dynamique, à partir de 3 composants mnésiques, qui vont du plus général au plus spécifique : les périodes de vie, les évènements généraux et les connaissances spécifiques d'évènements.

- Les périodes de vie regroupent des connaissances générales à propos de périodes s'étendant sur plusieurs années ou décennies. Leur thématiques sont ordonnées et s'articulent pour constituer un schéma de vie, ou schéma temporel personnel. On y trouve les buts, les plans et les thèmes du self.
- Les évènements généraux, quant à eux, relèvent de connaissances générales à propos de périodes s'étendant de quelques jours à plusieurs mois. Ils concernent des évènements répétitifs, étendus ou liés par un même thème.
- Les évènements spécifiques, enfin, comportent des détails perceptifs et sensoriels à propos d'évènements ayant duré de quelques secondes à quelques heures. L'accès à ces éléments est intimement lié à l'expérience subjective du vécu de remémoration consciente.

L'accès à des éléments mnésiques perceptivo-sensoriels particuliers nécessitera ainsi dans un premier temps, selon ce modèle, le recours à des connaissances sémantiques plus générales sur la période de vie et les évènements, formant en quelque sorte le cadre global du souvenir précis qui est recherché. Ensuite, le souvenir autobiographique sera élaboré en combinant les informations issues des 3 domaines de connaissance autobiographiques sus-cités, l'accès à ces éléments étant progressif et hiérarchique, du plus général au plus spécifique. Ainsi, le

processus de reconstruction d'un souvenir autobiographique apparaît comme un mécanisme indirect. Ce mécanisme nécessite une collaboration de systèmes de mémoire de plus en plus spécifiques, la qualité de chaque éléments reposant sur la qualité de son « socle » général. Ainsi, et par exemple, plus les connaissances sémantiques à propos d'une période de vie seront riches, plus l'accès aux souvenirs autobiographiques sera facile, riche et détaillé (79).

5- Le self et ses rapports avec la mémoire

Le self peut être défini simplement comme la conscience de soi. On peut en effet considérer que l'identité personnelle s'étend aussi loin que la conscience de soi peut remonter vers le passé, en lien avec les souvenirs autobiographiques (83).

Loin de se réduire à une simple synthèse des éléments de la mémoire autobiographique, le self apparaît multidimensionnel, dépassant les aspects uniquement mnésiques.

On peut trouver plusieurs conceptions du self en fonction des auteurs qui se sont attelés à la tâche d'en élaborer la définition.

En effet, le self est considéré par certains auteurs comme un ensemble de connaissances que le sujet a de lui-même et portant sur différents aspects de son identité, aussi bien au plan physique que social, comportemental ou émotionnel. D'autres auteurs soulignent dans le self la notion de conscience phénoménologique de soi ou de métacognition (32). D'autres, enfin, voient le self comme un ensemble de processus cognitifs de référence à soi, qui peut être mis en jeu au cours de diverses activités cérébrales, comme la conscience, la perception ou la mémoire autobiographique. Ces processus, dont dépendrait le self, seraient sous la dépendance d'un réseau cérébral médian, impliquant le cortex préfrontal, le cortex cingulaire ainsi que le précunéus (77).

La mémoire autobiographique se dessinerait, à la lumière de ces conceptions, comme l'un des aspects du self, plus ou moins important selon les auteurs.

Au plan des rapports du self avec la mémoire, Tulving et Conway ont proposé des modèles rendant compte du lien direct entre self, mémoire et identité :

- Modélisation de Tulving

Pour Tulving, le self, aux côtés de la conscience autonoétique et du temps subjectif, est l'une des trois caractéristiques définissant la mémoire autobiographique épisodique. Le self y reflète l'implication du sujet dans l'événement et lui permet de se représenter lui-même dans ces propres souvenirs, ce qui leur confère leur signification et lui permet d'établir la stabilité de son identité. Chez Tulving, le self est considéré comme intrinsèquement relié à la mémoire épisodique, les processus de stockage et de récupération liés au self passent pour être indépendants des éléments sémantiques. Il s'agit donc ici d'une notion phénoménologique du self.

- Modélisation de Conway (20 et 33)

Le modèle de la mémoire du self de Conway, appelé système de la mémoire du self (Self Memory System) rend compte d'un fonctionnement structural hiérarchique de la mémoire autobiographique. Ce modèle établit l'intime interdépendance entre self et mémoire autobiographique. Cette construction théorique s'appuie sur l'interaction de 3 systèmes : le self de travail, le self à long terme et le système de mémoire épisodique :

- Le self de travail est à l'œuvre au quotidien. Il relève d'un ensemble complexe de processus de contrôle, dirigés par les buts, désirs et croyances actuels du sujet. Le fonctionnement des processus exécutifs constituant le self de travail relève des lobes frontaux. Selon Piolino (83), il se rapproche de l'administrateur central de la mémoire de travail de Baddeley ou du système attentionnel superviseur de Normann et Shallice. C'est le self de travail qui est à l'action lors de l'encodage et de la rétention des souvenirs. Il contraint ainsi ces deux actions selon les **principes de correspondance et de cohérence**. Selon le principe de correspondance, sont encodées les expériences correspondant effectivement aux buts actuels du sujet. D'autre part, le self de travail permet un sentiment continu d'identité en maintenant une représentation stable et cohérente de l'interaction du self avec le monde, ce qui constitue le principe de cohérence. En vertu de ces principes, le self de travail influence donc la construction des souvenirs en modulant l'accessibilité de certaines représentations.
  Le self de travail joue donc un rôle capital dans l'accès à nos souvenirs. Comme nous le verrons plus tard, cet accès peut être modifié au cours de divers troubles, comme le syndrome de stress post-traumatique ou la dépression. En effet, les sujets déprimés

auront majoritairement accès à des souvenirs tristes, en lien avec leurs aspirations actuelles et encoderont préférentiellement les évènements de vie négatifs.

- Le self à long terme repose sur des éléments sémantiques ; il constitue une représentation sémantique du sujet. Il permet la constitution d'une structure de connaissances organisant les souvenirs que nous avons de nos expériences personnelles. Il s'agit alors d'un véritable modèle d'intégrité et de cohérence de notre propre soi. Ceci constitue une différence importante vis-à-vis du modèle de Tulving précédemment décrit, puisque la référence du self aux éléments sémantiques tient, dans le modèle de Conway, une place importante.

  On peut distinguer, au sein du self à long terme, le self conceptuel et la base des connaissances autobiographiques.

  Le self conceptuel se développe à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte. Il englobe des connaissances sémantiques personnelles, spécifiant les scripts personnels, les catégories d'appartenance, les schémas socialement établis, des images de soi possibles ou désirées par le sujet, qui vont ainsi générer les valeurs, les attitudes et les croyances.

  La base de connaissances autobiographiques, quant à elle, se compose de 3 niveaux : les schémas de vie, relatifs à l'histoire globale du sujet (les amis, la famille, le travail…), les périodes de vie, regroupant des connaissances quant aux activités de longues durées (lieux et personnes en lien avec l'activité professionnelle, par exemple) et enfin les évènements généraux, liés temporellement ou relatifs à des évènements répétés (par exemple, et respectivement, « les voyage au Pérou » ou « les cours de mathématiques de Mr T. »).

- Le système de mémoire épisodique, enfin, supporte les éléments les plus spécifiques et stocke des informations relatives à des évènements brefs (au maximum quelques heures). Il contient des éléments de détails sensoriels, perceptifs, cognitifs et affectifs. Ce système implique une expérience de reviviscence du passé, s'apparentant à la conscience autonoétique de Tulving.

Le concept de self, tel qu'il vient d'être décrit, possède des **applications pratiques dans la clinique de la mémoire**. Le self revêt par exemple toute son importance dans l'effet de rétroaction qui existe entre lui et les souvenirs auxquels on accède. En effet, ces souvenirs accessibles vont avoir tendance à conforter l'image de soi actuelle du sujet. Ceci a, par exemple, pu être mis en évidence en étudiant l'accès aux souvenirs autobiographiques chez des sujets déprimés. On retrouvait alors un accès préférentiel à des souvenirs à valence négative, confortant l'image négative que les sujets avaient d'eux-mêmes (62).

Au-delà, un individu ayant une haute estime de soi aura tendance à rappeler des souvenirs plus positifs qu'ils ne l'étaient en réalité. L'inverse sera également vrai pour un individu ayant une faible estime de soi, ce qui contribue, encore une fois, à confirmer les visions actuelles du self (110).

On pourra également constater, au côté de ce recrutement préférentiel de souvenirs en accord avec le self actuel, le remaniement des souvenirs qui n'y seraient plus congruents (110). Le fait de chercher, pour un individu, des informations cohérentes avec son self donne sens à son identité, organise et prédit, dans une certaine mesure, son comportement et guide ses interactions sociales (110).

De plus, le matériel relatif au self aura tendance à être plus facilement rappelé qu'un matériel « neutre » (110).

La mémoire autobiographique, alors loin d'être figée, est une mémoire dynamique, en reconstruction permanente, par le biais de la mémoire du self.

6- Mode d'accès aux souvenirs autobiographiques

On peut, schématiquement, distinguer deux modes d'accès aux souvenirs autobiographiques. Le premier est rapide et automatique, ne nécessitant pas une forte implication des fonctions exécutives. Le second, intentionnel et plus lent, se base sur un mécanisme constructif, via le processus de récupération.

6.1- Accès involontaire : souvenirs flashes

L'accès à un souvenir autobiographique spécifique peut se faire de manière involontaire et directe, à partir d'éléments perceptivo-sensoriels environnementaux. Un exemple célèbre de ce type d'accès aux souvenirs autobiographiques est la madeleine de Proust. Ce mode de récupération est très rapide et sollicite peu de ressources exécutives (113).

Ces souvenirs correspondent à des souvenirs très vivaces et sont appelés souvenirs « flashes » par certains auteurs, ils possèdent une importance et un degré de conséquence personnels marqués. La répétition de ces souvenirs à mesure que le sujet avance en âge permet d'en maintenir la vivacité. L'importance de l'émotion ressentie au moment de la formation du souvenir est très importante dans la constitution de ce type de souvenirs. Ils sont très souvent associés au vécu d'une première expérience, à l'atteinte d'un but. Ils jouent, de ce fait, le rôle d'éléments organisateurs de la mémoire autobiographique, tels des bornes ou des jalons, qui permettent ensuite l'accès à d'autres souvenirs associés (84).

6.2- Processus de récupération et conscience de soi

L'accès à un souvenir autobiographique est le plus souvent intentionnel et se fait par le biais d'un état mental particulier, appelé « mode de récupération ». Selon le modèle de Conway, ce mode de récupération permet la combinaison d'informations autobiographiques, pour aboutir à l'élaboration progressive du souvenir. Cet accès intentionnel aux souvenirs autobiographiques est permis par les processus exécutifs dépendants des lobes frontaux. La stratégie utilisée dans le mode de récupération évolue en fonction de l'ancienneté du souvenir. Au cours des deux premières années suivant la formation du souvenir, cette recherche est temporelle, se faisant à partir d'indices chronologiques. Lorsque les souvenirs sont plus anciens, cette recherche devient catégorielle, utilisant des indices liés à des thèmes personnels pour initier la récupération intentionnelle du souvenir (84).

Ce processus de récupération, intentionnel, est le processus d'ordinaire étudié par les outils d'évaluation de la mémoire autobiographique.

Pour fonctionner, ce processus requiert l'administrateur central de la mémoire de travail. En outre, le processus de récupération est influencé par le modèle d'identité du sujet (self), sous la dépendance du lobe frontal. Il s'agit d'un processus cyclique, se décomposant en 3 phases :

- phase d'élaboration, où un contexte est recherché en fonction des indices disponibles et de la tâche.
- phase de planification et de description, ensuite, où une recherche s'effectue au sein de ce contexte.
- phase d'évaluation de la pertinence des informations obtenues en fonction de la tâche initiale.

Plusieurs cycles de récupération seront nécessaires avant de parvenir à un souvenir spécifique.

Le concept de self occupe une place prépondérante dans ce modèle ; il permet d'expliquer de nombreux phénomènes liés au processus d'encodage, de stockage et de récupération des souvenirs. Par exemple, deux témoins d'une même scène n'en garderont pas un souvenir identique ; l'évènement encodé puis récupéré est une interprétation propre au sujet. En outre, un évènement sera retenu s'il est en accord avec les buts actuels du self. Il ne sera ensuite pas rappelé de la même manière par un même individu si son self au moment de la restitution diffère de celui de la période d'acquisition. C'est l'interaction entre le modèle d'intégrité de soi, basé sur les croyances et buts actuels du sujet, et les informations issues de la base de connaissances autobiographiques qui fait que la construction d'un souvenir est à chaque fois originale et singulière. **Le système de mémoire du self facilite l'accès aux représentations sous-tendant le self et ses buts actuels et, au contraire, distord ou inhibe les représentations en désaccord avec le self et ses buts** (82, 83 et 113).

La reconstruction du souvenir par l'accès aux détails perceptivo-sensoriels d'un évènement particulier sous-tendrait la conscience autonoétique. Cependant, l'association de ces détails phénoménologiques à un contexte général ne peut être strictement comparée à la mémoire épisodique, car cette association n'est que temporaire, sous la dépendance de la mémoire de travail, et non stockée dans la mémoire à long terme. En outre, alors que les détails spécifiques isolés seraient plus proches de représentations perceptives, les connaissances d'éléments généraux relèveraient, quant à elles, de connaissances sémantiques. **Ainsi, le modèle de Conway ne renvoie pas à une simple dichotomie épisodique/sémantique, mais contribue à rendre compte de la complexité de la mémoire autobiographique, où interviennent les différents types de mémoire sus-cités**.

Ce modèle s'est progressivement enrichi de données anatomocliniques recueillies dans l'étude des amnésies rétrogrades autobiographiques et de données fournies par la neuro-imagerie fonctionnelle, que nous aborderons dans une partie spécifique.

6.3- Faux souvenirs

Un des apports importants de la théorie de Conway est la modélisation d'une mémoire reconstructive, où chaque souvenir n'est finalement qu'une interprétation personnelle de l'évènement d'origine. On peut ainsi considérer que chaque individu « crée son passé ». Le corollaire de cette constatation est la possible existence de faux souvenirs, et ce à plusieurs niveaux. Au niveau temporel d'abord : un individu peut rapporter un souvenir, qui constitue un épisode qui est réellement survenu, mais pas à la période à laquelle il est rattaché lors de son rappel. On peut également noter l'apparition de faux souvenirs en lien avec les buts actuels du self, ce qui vise à modifier, voire à entièrement changer un souvenir, pour qu'il s'adapte au mieux aux vues actuelles du self. Un faux souvenir peut également être induit par la suggestion, ce à quoi il faut être très attentif en clinique psychothérapique ou au cours de protocoles expérimentaux. Vis-à-vis du rôle de la suggestion, l'influence de l'imagerie mentale semble prépondérante, un sujet ayant plus tendance à considérer un faux souvenir comme réel si on l'a précédemment encouragé à s'en représenter visuellement la scène (51).

Vrais et faux souvenirs ont été étudiés en IRM cérébrale par tenseur de diffusion. Il apparait que le rappel de vrais souvenirs est corrélé à l'activité du faisceau longitudinal inférieur du lobe temporal médian. Une plus grande proportion de faux souvenirs serait reliée à l'activité du faisceau longitudinal supérieur, connectant les régions frontopariétales, impliquées dans le rappel reposant sur un sentiment de familiarité (36).

Les effets du sommeil sur l'occurrence de faux souvenirs ont également été étudiés. La privation de sommeil induit plus de faux souvenirs, sans doute en lien avec des mécanismes adénosinergiques, car la consommation de caféine, qui diminue la libération d'adénosine, réduit la proportion de faux souvenirs. De plus, dans cette étude, la production de faux souvenirs était corrélée à une plus grande activation des régions préfrontales, en particulier du cortex préfrontal droit (29).

7- Caractéristiques phénoménologiques des souvenirs autobiographiques

7.1- L'émotion

L'émotion est un facteur important dans la mémoire autobiographique. Les souvenirs possédant une forte charge émotionnelle seront généralement mieux conservés que des souvenirs neutres. L'émotion est l'un des vecteurs de l'appréhension d'une situation dans tout ce qu'elle peut avoir de significatif pour le self, contribuant ainsi à sa rétention à long terme. L'émotion pourrait également constituer un facteur d'organisation des souvenirs. En effet, les éléments à valence émotionnelle comparable s'intègrent de manière liée au sein de la trame des souvenirs. Ceci permettrait ultérieurement un rappel d'autant plus aisé de ces souvenirs en interrelation au plan émotionnel (116).

De plus, connaissances émotionnelles et mémoire épisodique autobiographique émergent de manière relativement synchrone au cours de la première enfance. On peut penser que la capacité à distinguer la tonalité émotionnelle particulière de moments hors du commun constitue l'une des bases de la formation de souvenirs autobiographiques épisodiques ayant une signification particulière pour l'enfant (116), se distinguant de souvenirs génériques précédemment formés. Il est également possible que la mémoire épisodique autobiographique renforce les connaissances émotionnelles de l'enfant, les souvenirs épisodiques servant de base de comparaison pour situer les émotions ressenties.

Les influences de l'émotion sur la mémoire sont multiples. Alors qu'une forte émotion associée à un évènement aura tendance à favoriser son encodage, une forte émotion au moment du rappel perturbera la récupération d'informations. De plus, la valence émotionnelle du souvenir exercera également une influence au plan du rappel. Un souvenir associé à une valence émotionnelle négative aura tendance à être oublié alors qu'un souvenir associé à une valence positive sera mieux retenu (50).

Au plan neurologique, l'amygdale intervient pour faciliter l'apprentissage d'éléments émotionnels, en favorisant notamment les processus mnésiques au niveau hippocampique et préfrontal (14 et 50). L'émotion intervient notamment lors de la phase de consolidation de souvenirs émotionnels (78). En cas de lésions amygdaliennes bilatérales, la potentialisation de la formation de souvenirs épisodiques par l'émotion est totalement supprimée. En revanche, de telles lésions ne modifient pas le jugement que peut émettre un sujet quant à la valence

d'un souvenir. Ce jugement, a posteriori donc, engagerait l'activité de régions du cortex préfrontal plutôt que de l'amygdale.

A court terme, l'amygdale semble pouvoir influencer la qualité de la perception et le degré d'attention vis-à-vis d'un stimulus. De plus, elle module l'activité hippocampique au cours de l'encodage. Ces systèmes de modulation rapide rendraient compte de l'influence de l'amygdale sur la qualité de l'encodage immédiat (50).

L'effet des émotions sur la consolidation mnésique à long terme, se ferait via l'action des glucocorticoïdes, par l'intermédiaire du complexe amygdalien basolatéral. De plus, la libération de noradrénaline à ce niveau semble potentialiser la consolidation hippocampique de la trace mnésique. Concernant le cortisol, son effet sur la mémoire est double : délétère lors du rappel, potentialisant au cours de l'encodage.

L'émotion est donc un facteur intervenant aux étapes clés de la mémoire que sont l'encodage, la consolidation et le rappel. Il apparaitrait logique, au plan phylogénétique, que les souvenirs en lien avec une émotion intense aient été mieux retenus que les souvenirs neutres, permettant en particulier d'éviter les situations dangereuses, conférant un avantage évolutif à l'espèce.

Les caractéristiques émotionnelles d'un souvenir peuvent être étudiées par le biais des questionnaires autobiographiques, évaluant la charge émotionnelle subjective associée au rappel du souvenir autobiographique et sa valence émotionnelle, positive ou négative. Ces notions seront abordées plus en détail lorsque nous décrirons le protocole d'étude mis au point pour notre étude.

7.2- La perspective visuelle (110)

Lors des étapes tardives du rappel en mémoire autobiographique, on assiste à l'apparition d'un phénomène d'imagerie visuelle, support du phénomène de reviviscence, au cours duquel le sujet revoit mentalement la scène de l'évènement constituant le souvenir. Cette étape du rappel est primordiale et peut, comme nous le verrons, avoir d'importantes implications cliniques.

Cette visualisation du souvenir peut se faire selon **deux perspectives** : celle d'**acteur**, lorsque la scène est revue à la « première personne », à travers les yeux du sujet, ou celle de

spectateur, lorsque le sujet revoit la scène à la « troisième personne », de l'extérieur. Un tiers des souvenirs autobiographiques se manifesterait selon la perspective de spectateur.

La prise en considération de ces perspectives visuelles n'est pas récente puisque Freud l'avait déjà évoquée, considérant que les souvenirs selon la perspective de spectateur étaient des souvenirs construits, donc inexacts.

Les implications de cette constatation sont importantes pour les pensées du sujet, ses émotions, ses buts. La perspective visuelle semble intégralement reliée à toute une série de processus d'évaluation du self. En effet, il a été postulé que le changement de perspective visuelle servait un processus de distanciation. Ainsi, lorsque la perspective de spectateur survient, elle limiterait les conséquences d'un souvenir traumatique ou en désaccord avec les orientations actuelles du self du sujet. Selon ce point de vue, la perspective visuelle constituerait une caractéristique phénoménologique du souvenir qui en influencerait le rappel, afin d'en moduler la charge émotionnelle ou de maintenir une vision cohérente du self dans le temps.

Cette perspective visuelle entretient des liens étroits avec l'état émotionnel et les motivations du sujet lors du rappel. Ainsi, les souvenirs chargés en émotion, positive ou négative, seront rappelés préférentiellement d'une position d'acteur, alors que les souvenirs neutres le seront davantage d'une position de spectateur. Malgré cela, les souvenirs en lien avec une conscience aiguë du self, marquée par la honte ou la fierté, seront souvent rappelés d'une position de spectateur. L'effet de la charge émotionnelle varie en fonction du moment où elle est ressentie ; une forte charge émotionnelle à l'encodage du souvenir induira plus de souvenirs en position de spectateur alors qu'une forte charge émotionnelle lors du rappel produira plus facilement une position d'acteur. L'ancienneté du souvenir semble également intervenir dans la perspective visuelle ; un souvenir récent est préférentiellement associé à une perspective d'acteur, alors qu'un souvenir ancien sera plus fréquemment remodelé, réorganisé, voire « scénarisé » et rappelé d'une perspective de spectateur.

De plus, la perspective visuelle apparaît très sensible aux conditions expérimentales de rappel indicé. Un sujet passera ainsi plus facilement en position d'acteur si on lui demande de se concentrer sur les émotions ressenties lors de l'évènement rappelé, et se mettra plus facilement en position de spectateur si on l'encourage à se remémorer les circonstances concrètes et objectives de l'évènement. Ainsi, lors de la réalisation de tests en mémoire autobiographique, pour ne pas biaiser les résultats au plan de la perspective visuelle, il faudra

prêter une attention particulière à la formulation des questions. Si l'on formule une injonction comme « rappelez ce que vous avez fait », le sujet sera facilement en position d'acteur alors qu'une question du type « rappelez ce qui vous est arrivé » risque d'induire des souvenirs de la position de spectateur.

On constate également qu'il est possible de passer, pour un souvenir donné, d'une perspective à une autre. Cette variation se fait en fonction du moment auquel le souvenir est rappelé. Le passage de la position d'acteur à la position de spectateur réduit la sensation de reviviscence, ainsi que la réaction émotionnelle et diminue la clarté de l'imagerie visuelle. Cependant, l'inverse n'est pas vrai, laissant peut-être penser qu'un souvenir encodé directement en position de spectateur est associé à une faible charge émotionnelle de base. La seule exception est la position dite du « self saillant », où le souvenir sera coté comme étant plus vivace de la position de spectateur que de la position d'acteur. Ce sera par exemple le cas si un sujet se rappelle l'une de ses interventions orale brillamment maîtrisée, d'une position de spectateur. Ce souvenir lui apparaitra alors très vivace, dans une sorte de mise en scène où sa personne occupera une position centrale.

Cette question de la perspective visuelle est de première importance dans le syndrome de stress post-traumatique. On constate en effet que les personnes se trouvant immédiatement, lors des premiers rappels de la scène traumatique, en position de spectateur auront une symptomatologie traumatique encore marquée à un an. En revanche, les personnes passant progressivement d'une position d'acteur à une position de spectateur lors du rappel de la scène traumatique semblent bénéficier d'une mise à distance de bonne qualité et n'ont plus de symptômes traumatiques à un an (Kenny et Bryant, cités par Sutin et Robins dans110).

Lors de l'étude de la mémoire autobiographique épisodique, de sa spécificité et de ses caractéristiques phénoménologiques, il apparaît donc fondamental d'explorer la perspective visuelle, en association à la valence émotionnelle du souvenir et au degré de signification personnelle du souvenir.

8- Evaluation de la mémoire autobiographique

Selon Piolino, la plupart des tests de laboratoire ne dissocient pas les différentes composantes de la mémoire épisodique : contenu et contexte ne sont pas distingués, les aspects phénoménologiques du souvenir sont peu pris en compte (80).

Il existe plusieurs techniques d'évaluation, comprenant les mots-indices, les questionnaires et les fluences. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients.

8.1- Méthode des mots-indices

Cette méthode, créée par Galton, réactualisée par Crovitz et Schiffman, consiste à présenter successivement des mots-indices usuels et évidents à se représenter en image. Le testeur demande ensuite au sujet de lui évoquer le premier souvenir personnel qui lui vient à l'esprit en rapport avec ce mot, puis de dater ce souvenir. Plusieurs variantes de ce test ont pu être proposées par la suite. Les biais méthodologiques inhérents à cette technique portent sur son caractère artificiel, tant au niveau de la cotation que du contrôle du souvenir et de sa datation. Les souvenirs rappelés par le biais de cette technique sont moins précis et moins chargés en émotion que les souvenirs rappelés librement. Enfin, le choix des mots indices, des consignes utilisées, ainsi que le contrôle et la cotation des souvenirs produits représentent de sérieux biais méthodologiques. Dans sa forme actuelle, cette méthode comporte de larges périodes de souvenirs prédéterminés, comme l'enfance ou l'âge adulte, et une échelle d'évaluation de la nature épisodique des souvenirs plus précise (80).

8.2- Tests de fluence verbale autobiographique

Ces méthodes cherchent à obtenir une évaluation rapide des aspects sémantiques et épisodiques de la mémoire autobiographique. Dritschel et al. ont, par exemple, proposé une épreuve permettant le recueil d'éléments épisodiques et d'éléments sémantiques sur 3 périodes de vie (enfance, jeune adulte et période récente) en 90 secondes. L'intérêt de cette épreuve réside dans sa brièveté. Cependant, elle ne fournit pas une mesure contrôlée de la mémoire épisodique, car tout souvenir autobiographique n'est pas forcément épisodique, ce qui constitue une limite indéniable (80). En outre, cette méthode peut s'avérer peu spécifique

d'un trouble de la mémoire autobiographique. En effet, une mauvaise performance au test de fluence verbale autobiographique pourrait être le reflet d'une atteinte de la rapidité du traitement cognitif de l'information, d'un trouble de la mise en œuvre des stratégies de récupération, aboutissant à une altération de la fluence verbale. Ces tests de fluence verbale autobiographiques s'avèrent donc peu spécifiques et peu discriminants.

8.3- Questionnaires autobiographiques

Il s'agit de méthodes dont l'inconvénient principal est leur durée de passation (1h30 à 2h). L'utilisation d'un questionnaire semi-structuré nécessite une évaluation neuropsychologique. Le questionnaire de Kopelman & al. en est un exemple. Il comporte une partie de rappel d'informations sémantiques personnelles et une autre partie de rappel d'évènements autobiographiques spécifiques, originaires de trois périodes de vie distinctes : enfance et adolescence, adulte jeune (jusqu'à 30 ans) et la dernière année. Dans la première partie, le questionnaire porte sur des éléments généraux, comme des noms, des adresses ou des dates. Dans la seconde partie, on demandera au sujet d'évoquer trois évènements spécifiques par période de vie, à partir de thèmes généraux. Les rappels d'informations sont cotés à l'aide d'une échelle d'épisodicité prenant en compte la spécificité et la localisation spatio-temporelle de l'évènement. Ce test comporte certaines limites ; résolution temporelle trop imprécise et critères d'épisodicité peu stricts, aboutissant à une possible confusion entre différents niveaux de rappel d'évènements (spécifiques et généraux) (80). Par ailleurs, les données normatives disponibles indiquent, à la passation de ce test, un effet plafond chez les sujets normaux (82).

Borrini et al. ont également développé un questionnaire qui, à la différence du précédent, met en jeu le rappel de souvenirs répétés. Ceux-ci ont donc fini, avec le temps, par acquérir une nature sémantique.

Ces différents outils comportent en commun le défaut de se focaliser sur le contenu, ou l'information en elle-même. Manquent à ces évaluations le contexte d'acquisition de l'information et l'appréciation de l'état de conscience au moment de l'examen, qui attesterait du caractère épisodique du souvenir. Il faut ainsi rechercher si le sujet est capable de se projeter mentalement dans le temps jusqu'à revivre un évènement du passé. On peut, pour préciser ce dernier élément, utiliser le paradigme « *Remember/know* » de Tulving, en demandant au sujet, pour chaque souvenir, s'il se souvient ou s'il sait. Le fait de se souvenir

renvoie à une reconstruction consciente de l'épisode, à la conscience autonoétique et à la mémoire épisodique. Le fait de savoir relève quant à lui d'un sentiment de familiarité, de la conscience noétique qui caractérise la mémoire sémantique (80). De ce fait, un nouvel outil a été développé par Piolino pour l'évaluation de la mémoire autobiographique, visant à pallier aux inconvénients des précédentes méthodes ; le TEMPau. Il s'agit d'un questionnaire semi-structuré évaluant la capacité de récupération de souvenirs épisodiques en fonction de 5 périodes d'encodage : enfance et adolescence, jeune adulte, adulte plus âgé, les 5 dernières années, hormis les 12 derniers mois et enfin les 12 derniers mois. Les 4 premières périodes sont explorées par le biais de 4 thèmes de rappel et la dernière à partir de 8. Les différents éléments alors obtenus sont cotés sur une échelle d'épisodicité. Une deuxième version du test propose en plus une partie d'auto-évaluation de l'état de conscience du sujet à l'évocation de chaque souvenir à partir du paradigme R/K (*Remember/Know*). Ce paradigme permet de distinguer la conscience autonoétique, associée aux réponses R (« je me souviens »), de la conscience noétique, plutôt associée aux réponses K (« je sais »).

Ce test a pu faire l'objet d'adaptations diverses, tant au niveau des périodes testées, de leur bornes ou du contenu des questions. Ces dernières peuvent être complétées à l'aide de différents outils, comme la valence émotionnelle, le degré d'intensité de l'émotion liée au souvenir, son degré de signification personnelle ou encore la perspective visuelle selon laquelle le souvenir est rappelé. Ce dernier élément permet également d'orienter la cotation du souvenir : les souvenirs d'une position d'acteur impliquent plus souvent la conscience autonoétique que ceux rappelés d'une position de spectateur, volontiers associés à une conscience noétique (81).

Le TEMPau apparait donc comme un outil particulièrement performant, adapté et adaptable, dans l'étude de la mémoire autobiographique. Les nombreuses données qu'il permet d'obtenir, au plan de la spécificité épisodique, des détails phénoménologiques ou de la signification du souvenir pour le sujet sont de première importance dans une étude clinique. Pour ces raisons, nous avons choisi ce test, quelque peu modifié, pour notre étude. Nous y reviendrons plus longuement dans la partie consacrée à notre protocole expérimental.

D Neurologie fonctionnelle de la mémoire autobiographique

1- Principe général (68)

Le rappel en mémoire déclarative, et a fortiori en mémoire autobiographique, est un mécanisme complexe, faisant intervenir de multiples fonctions supérieures, comme la mémoire de travail, l'attention sélective, le monitorage des erreurs, la vérification de la réponse ou la compréhension de concepts. Le rappel en mémoire déclarative nécessite un fonctionnement intégré de ces processus cognitifs pour apparaître.

1.1- Encodage, consolidation, reconsolidation

Diverses informations accèdent au cerveau via les organes des sens. Le traitement de ces informations dépend de leur type et du processus mnésique sollicité. En effet, si un processus subconscient comme l'amorçage ne conduit qu'à l'activation unimodale de structures néocorticales, le traitement conscient d'informations complexes requiert l'intervention d'un réseau de structures neuronales plus large. Ce sera notamment le cas pour les mémoires épisodique, sémantique, et a fortiori, autobiographique. L'information passe en premier lieu par les structures limbiques, afin qu'une analyse de son degré de signification social et biologique soit effectuée. Cette information est également comparée aux souvenirs préexistants, avant d'y être intégrée. La consolidation du souvenir s'effectue ensuite au cours du sommeil et peut s'étendre sur plusieurs années. Le stockage est largement permis par le cortex cérébral. Il n'est jamais acquis ou fixé ; de nouvelles informations ou la récupération d'anciennes informations conduisent à une reconsolidation et à un nouveau stockage, dans un contexte alors renouvelé.

1.2- Récupération

La récupération d'évènements mémorisés requiert l'action coordonnée de différents réseaux neuronaux : une portion du système réticulé activateur ascendant, ainsi qu'un réseau néocortical distribué stockant l'information. De manière plus spécifique, pour la mémoire

épisodique, on note également une activation du système limbique (diencéphale, amygdale et hippocampe), donnant au souvenir sa coloration émotionnelle.

2- Détail des mécanismes de la récupération en mémoire autobiographique

La reconstruction d'un souvenir semble impliquer un vaste réseau cérébral, où le lobe frontal tient une position clé. Celui-ci occupe en effet une place centrale dans le mécanisme d'accès aux détails perceptivo-sensoriels et intervient de manière spécifique dans la datation et la chronologie des souvenirs.

Concernant le rappel proprement dit en mémoire autobiographique, les études réalisées par PET-scan et IRMf mettent en avant l'implication d'un vaste réseau cérébral frontal, temporal et postérieur dans le fonctionnement de la mémoire autobiographique. Nous allons à présent décrire le fonctionnement de ce système au cours du rappel de souvenirs autobiographiques épisodiques.

2.1- Rôle du cortex préfrontal

Le processus de reconstruction du souvenir est associé à différentes parties du cortex préfrontal (15):

- La recherche en mémoire implique le cortex préfrontal latéral gauche. La reconstruction d'un souvenir autobiographique est un processus itératif. L'activité du cortex préfrontal latéralisée de manière prédominante à gauche serait le reflet de la contribution d'informations sémantiques dans l'initiation de la reconstruction d'un souvenir autobiographique. L'activation de la zone corticale préfrontale ventrolatérale serait plus spécifiquement en lien avec la mémoire épisodique autobiographique (64).
- Le processus de monitorage des souvenirs épisodiques est un système de contrôle, vérifiant la pertinence des informations rappelées et leur cohérence. Il implique, quant à lui, le cortex préfrontal ventromédial. Ceci est appuyé par l'apparition de confabulations chez les patients lésés au niveau de cette région. Ceci diffère cependant des processus de monitorage qui peuvent être mis en évidence lors de tests en mémoire de laboratoire, où l'on constate une activation du cortex préfrontal

dorsolatéral droit (une lésion de cette région entraine l'apparition de souvenirs sémantiques abondants mais désorganisés, avec intrusion de souvenirs « parasites »). On peut considérer, pour expliquer ceci, qu'il existe deux sortes de processus de monitorage : l'un, en mémoire autobiographique, rapide, intuitif, pré-conscient, reposant sur un sentiment de justesse et l'autre, lors des tests de laboratoire, élaboré et conscient. Ces 2 mécanismes différents reposeraient ainsi sur l'activité de 2 régions corticales différentes.

- Le processus de référence au self entraine un recours au cortex préfrontal médial, qui n'est pas activé lors du rappel d'éléments généraux. Le cortex préfrontal antéromédial aurait pour rôle d'intégrer les informations sensorielles aux informations spécifiques au self (64). Plus particulièrement, l'activation du cortex préfrontal antéromédial gauche, étendue du cingulum antérieur jusqu'au pôle frontal, serait corrélée au traitement d'une information en lien avec une réflexion sur soi (64).
- Les régions du cortex préfrontal latéral passent, pour leur part, pour être organisées hiérarchiquement, avec la région ventrolatérale, dans la spécification des indices et le rappel contrôlé d'informations provenant des régions postérieures. Le cortex préfrontal dorsolatéral interviendrait dans la manipulation de ces informations en mémoire de travail.
- Différentes données cliniques corroborent l'implication des zones corticales préfrontales dans la mémoire autobiographique. Une lésion de la région corticale préfrontale ventrale est liée à une diminution de la spécificité épisodique. Une lésion du cortex préfrontal dorsolatéral affectera, quant à elle, le contrôle et la sélection des souvenirs autobiographiques.

Ces différentes données font de la zone corticale préfrontale une zone d'un intérêt particulier dans les investigations en imagerie portant sur les troubles de la mémoire autobiographique.

- La jonction fronto-temporale antérieure droite jouerait, selon différents auteurs, un rôle important dans l'accès aux souvenirs autobiographiques et plus particulièrement dans l'accès aux souvenirs ayant un contenu émotionnel.

2.2- Rôle du lobe temporal

L'activation hippocampique gauche et droite est corrélée à l'activation des zones néocorticales impliquées dans la formation de souvenirs autobiographiques épisodiques (112).

On retrouve également une activation de zones médiales (gyri fusiforme et parahippocampique) et latérales (gyri temporaux supérieur et médian) du lobe temporal (43 et 112) lors du rappel épisodique autobiographique. Le cortex temporal latéral est, quant à lui, impliqué dans les processus sémantiques (112).

On constate aussi une plus grande activité ainsi qu'un plus grand couplage d'activité en mémoire autobiographique qu'en mémoire sémantique au niveau de l'hippocampe gauche, de l'amygdale gauche et du gyrus frontal inférieur droit (43). On note également une augmentation de l'activité au niveau de la jonction temporo-pariétale gauche et du gyrus cingulaire postérieur (13).

Il ne semble pas exister de corrélation directe entre l'activité du lobe temporal médian et l'activité du cortex préfrontal. Il semble cependant que ces deux régions sont activées de manière concomitante par le biais d'une région connexe, la région temporale latérale (112). Au cours du rappel d'éléments épisodiques autobiographiques, autant de corrélations d'activation intra qu'inter-hémisphériques entre lobes temporaux médians et zones néocorticales sont retrouvées. La modulation des interactions entre le lobe temporal médian et le néocortex pourrait être fonction de la richesse du souvenir en éléments phénoménologiques.

Le pôle temporal (partie la plus antérieure du lobe temporal) agit comme une zone de convergence, intégrant les informations anciennes en provenance des structures hippocampiques et les informations sensorielles en provenance des zones postérieures (112).

2.3- Rôle de l'amygdale

Une fois les processus constructifs parvenus à la production d'un souvenir personnel, entre en jeu l'émotion, précédant l'imagerie visuelle.

- Les souvenirs intégrant une composante émotionnelle tendent à être mieux rappelés que des souvenirs neutres et leur rappel est associé à une activité accrue au niveau de l'amygdale (108).

- En premier lieu, contrastant avec un pattern d'activation latéralisé à gauche pour des souvenirs autobiographiques neutres, on remarque une activation latéralisée à droite pour des souvenirs à forte tonalité émotionnelle. Ceci corrobore des données cliniques où les patients présentant des lésions hémisphériques droites génèrent des souvenirs pauvres en contenu émotionnel.
- Ensuite, l'amygdale semble influencer la qualité du rappel des souvenirs autobiographiques. En effet, les souvenirs autobiographiques émotionnels sont associés à une activation de l'amygdale et à une plus grande activité au niveau de l'hippocampe. Ont également été constatées de plus fortes interactions amygdalo-hippocampiques pour des souvenirs autobiographiques que pour des souvenirs sémantiques. Les effets de l'émotion sur le complexe amygdalo-hippocampique ont été reliés à une amélioration de la qualité du souvenir.
- L'activité de l'amygdale est également fortement corrélée avec celle du cortex préfrontal ventrolatéral, rendant probablement compte d'une interaction entre le contenu émotionnel du souvenir et son processus de reconstruction.
- Si l'activité cérébrale est modulée par l'intensité de l'émotion, elle semble également être influencée par la valence de l'émotion. En effet, les souvenirs à valence émotionnelle positive activeraient le cortex préfrontal médial ainsi que les régions entorhinales et du pôle temporal, alors que les souvenirs à valence émotionnelle négative activeraient préférentiellement les régions temporales droites. Le pattern d'activation retrouvé pour les souvenirs de valence positive ferait sens avec le fait que le cortex préfrontal médial est lié au système des récompenses et aux stimuli excitateurs.

2.4- Intervention des régions postérieures

- Lors des premières phases de la construction d'un souvenir épisodique autobiographique, et de manière similaire à ce qui est constaté pour d'autres processus de rappel en mémoire déclarative, l'activité des régions occipito-temporo-pariétales diminue. Ce sont ces régions qui, d'ordinaire, sous-tendent l'attention aux stimuli sensoriels (13). Ainsi, lors des premières secondes du rappel en mémoire déclarative, on retrouve une diminution de l'activité du gyrus occipital médian gauche, du thalamus droit, du précunéus de manière bilatérale, et des gyri fusiforme (résultat variable en fonction des études) et supramarginal de manière bilatérale (13).

- Dans un deuxième temps, et concernant la vivacité du souvenir, la mémoire autobiographique est étroitement liée à l'imagerie visuelle, résultant de l'activation de régions comme le cuneus, le précuneus et les régions parahippocampiques. On peut noter une corrélation entre le sentiment de vivacité du souvenir et le degré d'activité au niveau du précuneus. L'étude en IRMf met également en évidence une activation hippocampique, d'autant plus bilatérale que les souvenirs sont riches en détails phénoménologiques et contextuels lors de leur reviviscence (83).
- L'inspection des représentations en imagerie visuelle fait intervenir le cingulum postérieur, le cortex retrosplénial et le cortex pariétal médial (64).
- Indiquant une activation postérieure retardée lors de la construction de souvenirs autobiographiques, l'étude par EEG retrouve des changements de potentiels corticaux au niveau frontal gauche lors de la phase d'accès au souvenir. Ces changements atteignent les régions temporales et postérieures plus tardivement, lors de la phase de reconstruction et de reviviscence du souvenir.
- Confirmant ces données, on retrouve, au plan chronologique, une cotation précoce, par les sujets d'études, du degré d'émotion attribué au souvenir, en lien avec l'activité amygdalienne, alors que la cotation du degré de vivacité est plus tardive, en lien avec l'apparition d'une activité au niveau du cortex occipital. A ce sujet, les études manquent, mais il est probable que l'on constate une activation d'autres aires corticales sensorielles lors du rappel de souvenirs liés au goût, à l'odorat ou à l'audition.

Ainsi, on note, de manière retardée par rapport aux phénomènes en lien avec la reconstruction du souvenir, l'apparition d'une activation postérieure, au niveau du cortex visuel, rendant sans doute compte de l'apparition de l'imagerie visuelle permettant de « revivre » le souvenir. Il est primordial, lors de l'étude en imagerie cérébrale fonctionnelle de la mémoire autobiographique, de bénéficier d'un temps d'acquisition d'images supérieur à 10 secondes, sans quoi ces étapes tardives en lien avec le phénomène de reviviscence risquent de ne pas être observées.

De ce fait, si l'émotion contribue à la formation du souvenir, avant qu'un souvenir spécifique soit totalement formé, la vivacité du souvenir n'apparait, elle, que tardivement, en fin du processus hiérarchique de construction du souvenir autobiographique. Il est d'ailleurs, à ce sujet, frappant de constater la cohérence entre la chronologie des activations de zones

cérébrales spécialisées et la chronologie avancée par Conway dans son modèle de construction hiérarchique du souvenir autobiographique.

3- Ancienneté du souvenir, phénomène de répétition et théories de la consolidation

A mesure qu'un souvenir gagne en ancienneté, il est soit oublié, soit stabilisé via un processus de répétition. Cette répétition peut être soit interne, lorsque le sujet repense à l'évènement ou lorsqu'il le raconte, soit externe, lorsque le sujet vit la répétition d'évènements semblables entre eux. Cette répétition externe pourra entraîner une abstraction des représentations, aboutissant à une sémantisation progressive et à la formation de souvenirs génériques, révélant, à ce niveau, un continuum et une transition progressive entre éléments épisodiques et sémantiques. La répétition interne, quant à elle, permettra plus généralement la persistance d'un souvenir vivace, riche en détails. Lors de ces phénomènes de répétition, un mécanisme particulier est à l'œuvre pour permettre la stabilisation du souvenir : la consolidation. Lors de cette phase de consolidation, les caractéristiques des souvenirs sont modifiées, ce qui aboutit, à terme, à une modification du mode de récupération de ces souvenirs.

Dans ce domaine, il existe deux modèles concurrents, assignant soit un rôle temporaire, soit un rôle permanent au lobe temporal interne dans la récupération des souvenirs épisodiques.

Deux théories principales ont ainsi été élaborées quant à la consolidation et au devenir des souvenirs autobiographiques anciens :

- La première, que l'on nommera « **théorie classique** », postule que le souvenir, à mesure qu'il gagne en ancienneté, devient indépendant de l'hippocampe pour ne plus reposer que sur un stockage au niveau d'aires néocorticales. Le rappel de souvenirs récents reposerait ainsi sur une interaction entre le lobe temporal médian et différentes zones néocorticales, puis le lobe temporal médian se désengagerait progressivement au profit des seules zones néocorticales. **Cette théorie semble appropriée pour décrire le devenir des souvenirs autobiographiques de nature sémantique** (15 et 112).

- La seconde, la « **théorie des traces multiples** », postule un rôle permanent de l'hippocampe dans le **rappel des souvenirs vivaces et détaillés** et semble se vérifier en neuro-imagerie pour les **souvenirs autobiographiques épisodiques** (112). Au plan

clinique, l'observation d'une altération des souvenirs épisodiques autobiographiques anciens, en cas de lésion du lobe temporal médian, vient confirmer le postulat de la théorie des traces multiples.

Le lobe temporal médian, et donc les régions hippocampique et parahippocampique, interviendrait ainsi temporairement dans la récupération des informations sémantiques et de manière permanente dans la récupération des éléments épisodiques (82 et 112).

Il faut cependant se garder d'une interprétation allant dans le sens d'une séparation stricte des substrats neuronaux sous-tendant les différents types de mémoire. Comme nous l'avons déjà précisé, les aspects sémantiques et épisodiques sont étroitement imbriqués et il existe des patterns d'activation communs entre les différents types de mémoire déclarative (activation des cortex frontal inférieur, temporal médian, de la jonction temporo-pariétale ou des gyri cingulaires antérieur et postérieur) (13).

En conclusion de cette fastidieuse partie de neuroanatomie fonctionnelle, retenons que la mémoire, phénomène cognitif hautement spécialisé, ne se résume pas qu'à l'activation de régions spécifiques mais résulte de l'interaction entre de nombreuses aires cérébrales fonctionnellement liées. En d'autres termes, les manifestations cognitives de la mémoire sont les propriétés émergentes des interactions neuronales, « le tout est plus que la somme des parties ».

De plus, la plupart des études se focalisent sur l'activation de régions cérébrales et l'établissement de corrélations quantitatives entre ces activités. La prise en compte des variations subtile d'activité ou de l'inactivation de certaines régions pourrait également s'avérer intéressant.

Bien qu'il existe également d'autres régions cérébrales impliquées dans les processus de rappel en mémoire autobiographique, les modifications d'activité des zones citées dans les paragraphes précédents sont les plus régulièrement retrouvées dans les études de neuro-imagerie et constituent la base d'un pattern d'activation cérébrale assez caractéristique de la formation d'un souvenir autobiographique épisodique.

On voit ainsi que des lésions ou des perturbations de l'activité de régions très variées peuvent aboutir à un trouble de la mémoire autobiographique.

4- Mécanismes de la consolidation en mémoire déclarative

4.1- Principes généraux

Le processus de consolidation est une étape primordiale de la constitution d'un souvenir, aux côté des phases d'encodage et de rappel. Il s'agit d'un processus « Hors-ligne », continuant à améliorer les performances, la compréhension et, à terme, les comportements adaptatifs (97).

Au cours de la consolidation, un souvenir subit des changements à la fois quantitatifs et qualitatifs. L'effet de la consolidation peut être mis en évidence par une procédure test-retest, où l'amélioration des performances est un reflet des processus de consolidation.

En fonction du type de mémoire, la consolidation peut être diurne ou nocturne, par le biais de circuits distincts. Par exemple, les éléments de mémoire procédurale peuvent se décomposer en 2 parties : compétences motrices et buts du mouvement. Les compétences motrices sont consolidées durant la journée et font intervenir le cortex moteur et le striatum, cette consolidation se manifeste par des oscillations EEG à haute fréquence. Les buts en lien avec l'activité motrice, quant à eux, sont consolidés au cours de la nuit par l'intervention du cortex préfrontal dorsolatéral, du lobe temporal médian et du lobule pariétal inférieur, la communication au sein de ce réseau cérébral étant facilitée par la présence d'oscillations EEG lentes, présentes au cours du sommeil à ondes lentes (97).

4.2- Rôle et architecture du sommeil humain

Il existe deux grands types de sommeil : le sommeil à ondes lentes, prédominant en première partie de nuit, et le sommeil paradoxal, prédominant en deuxième partie de nuit.

Le sommeil à ondes lentes comprend 4 phases, aux caractéristiques EEG différentes :

- Phase 1, correspondant à la somnolence, se manifestant par des ondes Theta de 3,5 à 7,5Hz
- Phase 2, correspondant au sommeil léger, occupant environ 50% du temps de sommeil total, se manifestant par des ondes Theta, des complexes K et une activité de fuseaux de 12 à 14Hz. L'activité de fuseaux, qu'elle soit lente ou rapide, apparait fortement liée aux processus mnésiques.

- Phases 3 et 4, qui correspondent au sommeil profond, se manifestant par des ondes lentes Delta, de fréquence inférieure à 3,5Hz.

Le sommeil paradoxal, quant à lui, correspond à une activité cérébrale très importante, avec présence de mouvements oculaires rapides et une activité néocorticale proche de celle constatée lors de l'éveil. C'est la phase au cours de laquelle surviennent les rêves, elle se répète toutes les 90 minutes et sa durée augmente à mesure que la nuit progresse, expliquant sa prédominance en deuxième partie de nuit.

4.3- Théories relatives aux mécanismes de consolidation des souvenirs

Deux théories principales ont été élaborées pour expliquer le renforcement des souvenirs par la consolidation.

La première soutient que le signal est augmenté en rejouant « hors-ligne » les éléments liés au matériel à mémoriser. Ceci corrobore des données retrouvant des patterns d'activation comparables lors de l'encodage d'un évènement, puis au cours du sommeil, de manière concomitante à une activation hippocampique. Il semble y avoir un lien causal entre la réactivation neuronale « hors-ligne » et l'amélioration des performances mnésiques.

La seconde théorie, nommée théorie de l'homéostasie synaptique, postule que, plutôt que d'augmenter le signal, les processus « hors-ligne » réduisent le bruit associé au souvenir. Dans ce cas, le bruit se manifeste par de nombreuses connections synaptiques créées sans lien direct avec l'évènement encodé et qui obscurcissent son rappel. Un « élagage » de ces connections synaptiques interviendrait au cours du sommeil à ondes lentes (97).

Il apparait assez vraisemblable que ces théories soient toutes deux valides et que ces deux mécanismes agissent de concert au cours de la consolidation.

4.4- Phénomène de désengagement et interactions entre les systèmes de consolidation

Les différents systèmes de consolidation ne sont pas totalement indépendants les uns des autres, il existe des interactions entre eux. Ainsi, la consolidation diurne des habiletés motrice

est bloquée par l'apprentissage d'éléments du registre déclaratif. En revanche, lors du sommeil, les deux systèmes, déclaratif et moteur, sont indépendants (12 et 97).

Lors de l'éveil, on assiste à une communication réciproque entre l'amygdale et les aires corticales. En revanche, lors du sommeil à ondes lentes, cette communication devient unidirectionnelle, de l'hippocampe vers le cortex, probablement sous la dépendance d'une action de l'acétylcholine au niveau hippocampique (91). Ceci induit, au niveau des cellules pyramidales corticales, une cascade de réactions entrainant une modulation de la plasticité synaptique. De plus, certaines zones cérébrales deviennent, toujours au cours du sommeil à ondes lentes, fonctionnellement isolées. Ceci est la base du phénomène dit de « désengagement nocturne », permettant aux différents systèmes de consolidation de fonctionner indépendamment et de manière simultanée, ce qui, nous l'avons vu, n'est pas le cas au cours de la journée, où plusieurs systèmes de mémoire utilisent des circuits communs. Ce phénomène de désengagement ne surviendrait qu'au cours de la phase 2 du sommeil à ondes lentes (97). Ainsi, lors d'un apprentissage diurne dans un seul domaine (déclaratif ou moteur, par exemple), la consolidation ne serait pas uniquement dépendante du sommeil à ondes lentes. En revanche, cette phase de sommeil devient très utile lorsque des apprentissages qui dépendent simultanément de plusieurs types de mémoires surviennent au cours d'une même journée, ce qui est le cas en conditions écologiques.

Ce double système aurait l'avantage de permettre l'intégration d'éléments de différents types de mémoire les uns aux autres le jour et de réduire les interférences en améliorant le rendement de la consolidation la nuit (97).

La consolidation nocturne requiert donc l'intervention de mécanismes de neuroplasticité et le désengagement des interactions entre les différents systèmes de mémoire. L'interaction diurne entre les différents systèmes de mémoire se déroulant plus sur un plan fonctionnel qu'anatomique, permet le désengagement nocturne. Ceci signifierait qu'un désengagement pourrait survenir de manière diurne en cas de dysfonctionnement neurologique mais aussi que ce désengagement pourrait, toujours en situation de dysfonctionnement, ne pas apparaître au cours de la nuit, perturbant la consolidation mnésique. Il conviendra de garder ces informations présentes à l'esprit lorsque nous aborderons la partie traitant de la consommation de cannabis et des répercussions de celle-ci sur l'architecture du sommeil humain.

4.5- La consolidation en mémoire déclarative

Nous abordons dans cette partie la consolidation générale en mémoire déclarative, faute d'avoir pu trouver des publications spécifiques à la consolidation en mémoire autobiographique. Néanmoins, on peut considérer que ces informations permettent d'approcher ce que peut être la consolidation en mémoire autobiographique, qui est incluse à la mémoire déclarative.

La mémoire déclarative est, comme d'autres systèmes de mémoire, consolidée « hors-ligne », par des mécanismes distincts. En effet, la consolidation d'une simple liste de mots peut avoir lieu au cours de la journée. En revanche, lorsque la mémorisation engage des liens associatifs entre des mots (mémoire associative), la consolidation n'a lieu que de nuit (97). Le fait de former des associations entre des évènements temporellement distants intervient ainsi facilement au cours du sommeil, permettant parfois l'émergence de solutions à des problèmes étudiés au cours de la journée : « la nuit porte conseil ».

La **consolidation d'éléments déclaratifs associatifs** surviendrait préférentiellement au cours des phases 2, 3 et 4 du **sommeil à ondes lentes** (38 et 91), avec, peut-être, un rôle particulier de la phase 2 (103). Ceci semble être confirmé par l'augmentation, au cours du sommeil, de l'activité de fuseaux et des oscillations lentes après une journée d'apprentissage déclaratif intense chez les humains. Cette activité électrique signerait la réactivation de processus néocorticaux mis en œuvre dans la journée, au cours de l'apprentissage (38 et 103). On retrouve également une corrélation entre l'activité de fuseaux et l'apparition d'oscillations à haute fréquence au niveau hippocampique, suggérant un lien entre le système de mémoire hippocampique et le mécanisme générant les fuseaux de sommeil (103).

La période de **sommeil paradoxal** n'apparait cependant pas totalement dénuée d'utilité quant à la consolidation d'éléments associés à la mémoire déclarative autobiographique. La richesse des détails phénoménologiques associés au souvenir semble en majeure partie influencée par cette phase de sommeil (91). La **consolidation des souvenirs en mémoire déclarative possédant une composante émotionnelle** surviendrait donc également au cours du sommeil, et plus précisément au cours du sommeil paradoxal (108 et 91).

Si le sommeil est altéré chez des sujets au cours de la première nuit suivant l'encodage d'un souvenir épisodique ayant une composante émotionnelle, les caractéristiques du rappel en imagerie fonctionnelle à 6 mois sont modifiées par rapport à des individus ayant dormi

normalement. Le rappel sera également de meilleure qualité, après quelques heures, comme après 4 ans, si la phase d'encodage est suivie d'une période de sommeil (108).

Cette réponse de meilleure qualité s'associe, dans un premier temps, à une activation plus importante au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal médian. A 6 mois, on constate, chez les sujets ayant bénéficié d'une période de sommeil post-encodage, le recrutement, en plus du cortex préfrontal médian, de l'amygdale et de zones postérieures (précuneus, gyrus fusiforme du lobe occipital) (108). En revanche, les sujets privés de sommeil ne présentaient qu'une activation isolée du cortex préfrontal médian. La consolidation des souvenirs semble donc jouer sur leur composante émotionnelle, via l'amygdale. On constate en effet une connexion fonctionnelle entre le cortex préfrontal ventro-médial et l'amygdale lors du rappel chez les sujets ayant dormi après l'encodage, alors que ces éléments ne sont pas constatés en cas de privation de sommeil post-encodage (108). On pourrait formuler ici l'hypothèse d'une influence supplémentaire de la consolidation en mémoire déclarative, via un effet sur la composante émotionnelle, connue pour améliorer la rétention d'informations.

La consolidation en mémoire déclarative autobiographique reposerait donc largement sur le sommeil, à ondes lentes en ce qui concerne les éléments épisodiques, paradoxal en ce qui concerne les éléments phénoménologiques et en particulier leur composante émotionnelle.

La prise en compte du rôle du cannabis, vis-à-vis de la consolidation nocturne pourrait constituer une démarche tout à fait intéressante et pertinente. Il semble en effet que la consommation de cannabis modifie l'architecture du sommeil, en diminuant la durée de sommeil paradoxal et la durée de la phase 2 du sommeil à ondes lentes. Ces variations, peu étudiées chez les consommateurs de cannabis, pourraient avoir des implications quant à la consolidation des souvenirs autobiographiques, tant sur son versant strictement épisodique par les modifications constatées au cours du sommeil à ondes lentes, que sur son versant émotionnel, par les modifications des phases de sommeil paradoxal. Nous reviendrons sur ces éléments, concernant le cannabis, dans la partie de notre travail qui lui est consacrée.

4.6- Rôle du cortisol et de l'acétylcholine dans la consolidation en mémoire déclarative

Comme nous allons le voir, l'étude des taux de cortisol et d'acétylcholine au cours de la consolidation mnésique revêt une grande importance. La modification des taux plasmatiques de ces deux substances est en effet nécessaire à la consolidation mnésique et, de surcroit, le cannabis modifie leur profil de libération.

Le sommeil à ondes lentes constituerait une période optimale pour la mise en œuvre de la consolidation mnésique déclarative, via la réduction de l'activation cholinergique et la réduction du feedback corticoïde vers l'hippocampe (38).

- Cortisol

Les glucocorticoïdes sont fortement impliqués dans la régulation de la mémoire à divers niveaux. Ils semblent en effet améliorer la rétention de souvenirs encodés lors de périodes émotionnellement riches mais altèrent le rappel en cas de stress. Ces différents effets liés au stress seraient sous la dépendance de l'activation de la neurotransmission noradrénergique au niveau du complexe amygdalien basolatéral, région en lien avec l'hippocampe et de nombreuses aires néocorticales (26).

La perfusion expérimentale de cortisol au cours des premières phases du sommeil supprime les effets bénéfiques de la consolidation en mémoire déclarative (86). La diminution physiologique du taux de cortisol en soirée et au cours de la nuit apparait donc primordiale pour la mise en place d'une consolidation efficiente en mémoire déclarative.

La prise en compte du rôle du cortisol dans l'étude de la mémoire a son importance dans notre travail, puisque, comme nous le verrons par la suite, le cannabis modifie la sécrétion de cortisol, aussi bien lors de sa consommation aiguë que chez des consommateurs réguliers.

- Acétylcholine

On retrouve également une diminution des performances déclaratives en cas d'administration nocturne de physostigmine, inhibitrice de la cholinestérase, provoquant donc une augmentation du tonus cholinergique. En effet, si l'encodage est associé à une augmentation des niveaux d'acétylcholine, la consolidation lors du sommeil à ondes lentes nécessite la réduction de ces niveaux. Les autres types de mémoire ne sont pas atteints par cette

administration de physostigmine, ils bénéficieraient davantage de mécanismes de consolidation survenant au cours du sommeil paradoxal, où le tonus cholinergique est élevé.

Le déficit en mémoire déclarative induit par l'augmentation du tonus cholinergique est comparable à celui observé chez des sujets totalement privés de sommeil, suggérant qu'une augmentation du tonus cholinergique central altère sévèrement, voire supprime, les mécanismes de consolidation en mémoire déclarative (39).

Au plan de l'architecture du sommeil, l'administration de physostigmine diminue le temps passé en sommeil à ondes lentes. Elle augmente cependant l'activité de fuseaux, ce qui peut sembler paradoxal. En fait, cette activité de fuseaux provient de la région thalamo-corticale et est une condition favorisant la consolidation. L'interruption de la consolidation par l'administration de physostigmine semblerait donc davantage se jouer au niveau hippocampique. En effet, l'acétylcholine passe pour être un modulateur important de la communication hippocampo-néocorticale. Au cours du sommeil, la réduction du tonus cholinergique induit une désinhibition du feedback hippocampique à l'œuvre dans la journée. Ceci a pour effet de permettre à l'activité hippocampique, sous forme d'ondes EEG en pointes de large amplitude, de se propager au néocortex et au cortex entorhinal. Ce processus passe pour sous-tendre l'intégration des nouveaux souvenirs au sein de réseaux néocorticaux déjà existants (39).

A l'instar de ce que nous avons dit concernant le cortisol, la prise en compte des modifications de la libération d'acétylcholine au niveau central est, elle aussi, importante dans ce travail. Il semble en effet que la consommation de cannabis, comme nous le verrons également, puisse modifier sa sécrétion.

La réduction des taux de cortisol et d'acétylcholine au niveau central est donc primordiale pour le bon déroulement de la consolidation en mémoire déclarative au cours de la nuit. On peut ainsi supposer que tout facteur venant perturber l'axe corticotrope ou la libération d'acétylcholine aura une influence sur la qualité de la consolidation.

E Troubles de la mémoire autobiographique

Différentes causes peuvent rendre compte d'une incapacité d'un sujet à reconstruire des souvenirs :

- Déficit des fonctions exécutives
- Trouble de la mémoire de travail, par le biais d'un dysfonctionnement frontal
- Déficit de mémoire sémantique, lié à un dysfonctionnement temporal, entravant à terme l'accès aux détails spécifiques (par perturbation de la première étape de recherche en contexte général)
- Déficit de la mémoire épisodique, en lien avec un dysfonctionnement soit hippocampique, soit des régions impliquées dans la reviviscence des souvenirs dans leur contexte phénoménologique et émotionnel.

Un même déficit mis en évidence par des épreuves psychométriques peut alors rendre compte d'une grande variété de mécanismes neurocognitifs (83).

En outre, des études supplémentaires semblent nécessaires afin de préciser l'implication des phénomènes émotionnels et de l'amygdale dans la reconstruction des souvenirs en mémoire autobiographique.

1- Etude de la mémoire autobiographique au cours du vieillissement normal

Les difficultés de rappel en mémoire épisodique, et a fortiori en mémoire épisodique autobiographique, constituent une plainte fréquente chez les sujets âgés.

Au cours du vieillissement normal, la mémoire du contenu de l'information semble relativement conservée, alors que la mémoire du contexte décline de manière sensible (84). Il apparaît ainsi que les aspects épisodiques (de contexte, donc) de la mémoire autobiographique sont plus sensibles aux effets du vieillissement que les aspects sémantiques. Les éléments épisodiques perdus seraient en quelque sorte remplacés par leur « résumé » en mémoire sémantique, via un processus dit de sémantisation. Un sujet saura ainsi qu'il s'est rendu à tel endroit, à telle date, saura avoir passé un bon moment mais sera incapable de fournir des détails phénoménologiques quant à cet évènement. On peut également considérer que cette

expression accrue des souvenirs sur le versant sémantique reflète le déclin des fonctions exécutives, constaté chez les personnes âgées. En effet, ce déclin ne permettrait plus de conduire à son terme le processus de reconstruction du souvenir autobiographique spécifique, qui s'arrêterait donc aux phases générales, sémantiques (64). Ces modifications de l'expression des souvenirs autobiographiques au cours du vieillissement normal seraient en lien avec des changements au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral. Ces données s'avèrent intéressantes pour notre étude. De nombreux auteurs, comme nous le verrons, ont constaté que les modifications cognitives engendrées par la consommation de cannabis pouvaient évoquer celles qui sont constatées au cours du vieillissement normal.

De plus, dans le vieillissement normal, la loi de Ribot, selon laquelle « l'affaiblissement très marqué de la mémoire est relatif aux faits récents », ne se vérifie pas. On y constate un effet de récence très nettement conservé, contrairement à ce qu'on peut observer dans la maladie d'Alzheimer, par exemple (82). Le nombre de souvenirs rappelés sera ainsi toujours plus important pour la période récente que pour le pic de réminiscence et ce quel que soit l'âge du sujet (84). La conservation de cet effet de récence a également été mise en évidence chez les consommateurs de cannabis. Ceci renforce les liens que l'on peut établir entre les modifications des fonctions supérieures constatées chez les personnes âgées et chez les consommateurs de cannabis.

A partir de 45 à 50 ans, de manière inhérente à l'âge, des modifications des caractéristiques des souvenirs autobiographiques sont notées. Cette donnée doit être prise en compte lors de la mise en place d'études de la mémoire autobiographique chez l'adulte.

Enfin, au-delà de ces éléments qualitatifs et quantitatifs, on constate des modifications du self chez le sujet âgé (84).

Après 60 ans, on note des modifications du concept de soi, s'articulant autour de deux stades. Le premier, appelé « reviviscence du soi » est marqué par une évolution positive des représentations de soi. Le second, nommé « sénescence du soi » se caractérise par une centration sur soi, un retrait social et une moindre importance accordée aux dimensions liées à l'environnement. Un autre élément frappant est la tendance à évaluer comme émotionnellement neutres, voire positifs des évènements passés au caractère négatif. Cet élément semble donc impliquer une régulation émotionnelle via le self.

Encore une fois, ces différents éléments constatés au cours du vieillissement normal soulignent l'aspect dynamique de la mémoire autobiographique et du self, qui ne cessent de se modifier a cours de notre vie.

2- Mémoire autobiographique et psychopathologie

Les caractéristiques de la mémoire autobiographique ont été étudiées dans diverses pathologies. Des modifications ont pu être mises en évidences au cours de plusieurs troubles psychiatriques :

- Les patients schizophrènes présentent un déficit de mémoire autobiographique, retrouvé pour la période « adulte jeune » et pour la période récente. Ceci suggère l'existence d'une perturbation de l'encodage apparaissant de manière simultanée aux troubles schizophréniques.
  Chez ces patients, on note également une moindre spécificité des souvenirs autobiographiques, suggérant une probable altération du mécanisme de remémoration consciente, avec une cohérence altérée de la construction de ces souvenirs (113).
  Un pic de réminiscence plus précoce a également pu être mis en évidence chez ces patients (pic s'étalant de 16 à 25 ans pour les sujets de l'étude, versus 21 à 25 ans pour les sujets contrôles). Ce pic de réminiscence était également plus désorganisé, évoquant une altération des souvenirs autobiographiques concernant les évènements ayant pris place au cours des dernières étapes du développement de l'identité personnelle (23).

- Les patients présentant des idées délirantes de persécution (58), rapporteraient une moindre proportion de souvenirs spécifiques en comparaison aux souvenirs génériques, sémantisés. Les auteurs ont, à ce sujet, formulé une hypothèse intéressante. Cette « sur-sémantisation » des souvenirs pourrait être en lien avec l'évitement de la remémoration de souvenirs trop précis en lien avec des évènements traumatisants. A un niveau moindre, des éléments similaires ont été constatés chez des sujets déprimés (58).

- Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, ont une capacité d'évocation des détails phénoménologiques et spatio-temporels, liés au contexte d'encodage du souvenir très déficitaire. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, les souvenirs autobiographiques sémantiques semblent s'effacer, en commençant par les plus récents, jusqu'aux plus lointains. On remarque, en parallèle, une atteinte massive et sans gradient pour le rappel strictement épisodique. La relative préservation des souvenirs du passé lointain concerne donc essentiellement des données sémantisées, se répartissant donc conformément au gradient de Ribot. Cet état de fait a pour corollaire la constitution d'un passé, chez ces patients, de plus en plus impersonnel à mesure que progresse la maladie. L'interaction entre self conceptuel et self phénoménologique, fondant le sentiment de cohérence du soi dans le temps, est rompue, les patients ne peuvent plus établir de lien entre les connaissances qu'ils ont d'eux-mêmes et les expériences qu'ils ont vécues. La perte d'identité devient massive à un stade évolué de la maladie, lorsque le déficit touche autant le versant sémantique qu'épisodique de la mémoire autobiographique (83).

- Les caractéristiques de la mémoire autobiographique ont également été étudiées chez des sujets atteints de syndrome de stress post-traumatique. On retrouve une réduction de la spécificité des souvenirs autobiographiques (surgénéralisation), en lien avec une altération de la mémoire épisodique autobiographique, aux plans verbal et non-verbal. On constate également, aux côtés de cette atteinte, un déficit en attention soutenue, un déficit de plusieurs fonctions exécutives et de la mémoire de travail (60). La surgénéralisation des souvenirs autobiographiques pourrait constituer un mécanisme d'évitement cognitif, évitant la remémoration de détails phénoménologiques anxiogènes (72). L'effet de surgénéralisation s'étendrait, chez ces patients, à la mémoire autobiographique sémantique et aux connaissances sur le self. On remarque également un parallèle entre la sévérité de la symptomatologie post-traumatique et la réduction de spécificité des mémoires autobiographiques sémantique et épisodique (72).

- Les adultes ayant subi des traumatismes durant leur enfance présentent une perturbation des souvenirs autobiographiques relatifs à cette période, avec amnésie dissociative sélective. A ce niveau, un rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire a été suspecté, via une influence des sécrétions de glucocorticoïdes liées au stress sur le développement normal de l'hippocampe ou de l'amygdale. Une diminution de volume de ces structures a ainsi pu être mise en évidence chez des femmes victimes d'abus sexuel dans leur enfance (11 et 68).

- Chez les patients déprimés, l'expression des souvenirs autobiographiques revêt également certaines particularités. On note une surgénéralisation des souvenirs, ainsi que la fréquente survenue de souvenirs intrusifs. Ces souvenirs intrusifs, sont, au plan de leur valence émotionnelle, congruents à l'humeur dépressive (63). Au cours d'un épisode dépressif, les patients rappellent davantage d'éléments spécifiques de valence émotionnelle négative que de souvenirs de valence positive, qui sont fréquemment surgénéralisés, ce qui s'inverse lors de la rémission de l'épisode dépressif. Globalement, le rappel contrôlé de souvenirs spécifiques est réduit au profit de souvenirs généraux, moins émotionnels. Chez les patients déprimés, la restriction du rappel contrôlé aux éléments généraux s'associe à un manque de flexibilité cognitive. Il s'agit ici, encore une fois, d'un résultat intéressant, puisque les consommateurs de cannabis semblent, selon certaines études, présenter une diminution de flexibilité cognitive, ainsi qu'une surgénéralisation des souvenirs autobiographiques. Il s'avèrerait utile de vérifier si cette surgénéralisation est corrélée à la diminution de flexibilité. Nous reviendrons plus amplement sur ce sujet dans la partie traitant du cannabis.

3- <u>Surgénéralisation des souvenirs autobiographiques</u>

La surgénéralisation est un processus qui concerne le rappel des souvenirs autobiographiques épisodiques. Dans ce cas, ils manquent de spécificité et se rapportent à des éléments généraux, sans expression de détails phénoménologiques.

De nombreuses études se sont intéressées à cet aspect particulier du rappel en mémoire autobiographique : chez les patients déprimés, atteints de syndrome de stress post-traumatique, ou, plus récemment, présentant un abus de substances. La surgénéralisation des souvenirs autobiographiques, a des caractéristiques variables en fonction des pathologies. Les sujets atteints de syndrome de stress post-traumatique présentent davantage de réponses surgénéralisées génériques en réponse à des indices positifs. Les sujets déprimés, quant à eux, rapportent des souvenirs génériques, quelle que soit leur valence, positive ou négative (70 et 109). Cet état de fait persiste en dehors des épisodes dépressifs si le sujet a présenté plus de 3 épisodes dépressifs. On constate également un phénomène de surgénéralisation dose-dépendant chez des consommateurs réguliers de cannabis (40).

Globalement, on peut distinguer **deux types principaux de surgénéralisation** :

- Le premier est constitué par les **souvenirs génériques**, qui sont en fait la **synthèse de plusieurs souvenirs semblables, relatifs à des expériences similaires** (par exemple : « je me souviens des jours où j'allais manger chez ma grand-mère, c'était les mercredis… »). Ce type de souvenirs surgénéralisés est celui qui serait le plus fréquemment rencontré au cours des troubles anxieux ou dépressifs et il constituerait un facteur de vulnérabilité quant à l'apparition d'une décompensation dépressive (70). Cet élément est important, car les consommateurs de cannabis présenteraient un mode d'accès général aux souvenirs autobiographiques. De plus, les fumeurs de cannabis souffrent fréquemment de syndromes dépressifs. On peut, ici, se poser la question de l'implication de ce mode d'accès particulier aux souvenirs autobiographiques dans la genèse de troubles de l'humeur chez ces sujets.
- Le second type est relatif aux **souvenirs étendus**, souvenirs se référant à un évènement **ayant eu lieu sur une plage temporelle de plus d'un jour** (par exemple : « pendant les mois d'hiver… »).

Plusieurs hypothèses explicatives ont été échafaudées au sujet de la surgénéralisation (40).

En premier lieu, elle pourrait constituer une stratégie d'évitement cognitif. Elle viserait à ne pas être confronté à un affect négatif associé à un souvenir en interrompant la reconstruction de ce souvenir avant son terme, à un stade général, sémantique.

Deuxièmement, il semblerait y avoir un effet de « capture » chez les patients sujets aux ruminations centrées sur le self. Cet effet interrompt la formation du souvenir et le ramène aux éléments généraux à propos de soi, sujets des ruminations.

Enfin, la surgénéralisation pourrait être le reflet de fonctions exécutives déficientes, insuffisantes pour mener à son terme la reconstruction du souvenir autobiographique.

Ces 3 théories ne sont pas exclusives et il est tout à fait probable que la surgénéralisation relève d'une intrication de ces différents facteurs.

Quoi qu'il en soit, la réduction de spécificité de la mémoire autobiographique serait associée à d'autres modifications importantes du fonctionnement cognitif : difficulté marquée dans la gestion et la résolution des problèmes sociaux, difficulté à anticiper en simulant mentalement des évènements à venir.

En outre, la surgénéralisation serait un marqueur cognitif stable de la dépression, prédictif de rechutes dépressives ultérieures. De plus, elle allongerait le délai de guérison à la suite de troubles anxieux ou de troubles de l'humeur (45).

4- Interventions thérapeutiques et mémoire autobiographique

Comme nous venons de le décrire, il existe des modifications, à la fois qualitatives et quantitatives, de la mémoire autobiographique au cours de divers troubles psychiatriques. Ces modifications apparaissent réversibles par le biais d'un traitement, ciblant spécifiquement les atteintes de la mémoire autobiographique.

A l'issue d'un protocole de traitement en thérapie cognitive et comportementale du syndrome de stress post-traumatique, il a été retrouvé une amélioration de la spécificité des souvenirs autobiographiques avec, en particulier, une réduction du nombre de réponses génériques à des indices positifs (109). Cette amélioration de l'accès à des souvenirs positifs détaillés ne se résume pas à un épiphénomène de la rémission symptomatologique, mais pourrait constituer un levier puissant, en favorisant l'accès à des expériences personnelles sécurisantes.

La surgénéralisation des souvenirs autobiographiques constitue un marqueur cognitif de la dépression. Traitements médicamenteux et psychothérapie permettent d'améliorer la

spécificité de ces souvenirs. On constate une efficacité supérieure, dans ce domaine, d'une thérapie cognitive et comportementale par rapport à un antidépresseur (70).

Enfin, des programmes de traitement basés sur les techniques de « mindfulness » ont démontré une efficacité dans la réduction de la survenue de souvenirs surgénéralisés chez des sujets recrutés en population générale. L'amélioration de la spécificité du rappel en mémoire autobiographique était corrélée à l'amélioration de fonctions exécutives comme la flexibilité mentale ou la capacité à inhiber une réponse (45).

II Le cannabis

A Les chiffres de la consommation de cannabis européenne

Selon les données de l'OFDT, 3 à 10% de la population européenne âgée de 15 à 16 ans a fumé du cannabis au cours du dernier mois, chiffres variant de 1 à 23%, selon les pays (22% en France). Les chiffres de l'expérimentation au cours de la vie entière se situent, en Europe, entre 10 et 40% et n'ont cessé d'augmenter au cours des dernières décennies.

Parallèlement, on assiste à une modification des caractéristiques du cannabis consommé, qui n'a, à ce jour, plus grand-chose en commun avec le cannabis consommé il y a une trentaine d'années. On constate en effet une forte augmentation du taux de Delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), principal principe actif du cannabis, dans les échantillons d'herbe ou de haschich actuellement en circulation (entre 0,3 et 15% de THC). Ceci constitue une donnée importante et a, comme nous le verrons, une répercussion sur les effets provoqués chez les consommateurs. L'augmentation des taux de THC dans les échantillons consommés en France ne semble pas relever simplement du mythe : la plus forte teneur constatée dans les échantillons saisis en 1995 était ainsi de 8,7%, alors qu'en 2000, 3% des échantillons d'herbe et 18% des échantillons de haschich dépassaient les 15% de THC (74). De manière exceptionnelle, on peut également trouver des échantillons de haschich dont la composition avoisine les 30% de THC. Cette tendance ne semble pas devoir s'inverser, la production de plants de cannabis toujours plus concentrés en THC, par croisements de différentes variétés, sophistication des conditions de culture, semble être actuellement devenue la règle. Cette évolution est également constatée au niveau mondial, puisque des études américaines et australiennes ont également mis en évidence cette augmentation des taux de THC dans les échantillons saisis.

Simultanément aux modifications de la composition du cannabis, on remarque, en Europe, la modification des habitudes de consommation : son début est plus précoce, durant l'adolescence et les consommations massives sont plus fréquentes. Ces derniers éléments auraient des conséquences sanitaires plus délétères que les seules modifications du taux de THC.

B Le système endocannabinoïde (44)

Dans le corps humain, des récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes sont présents à la surface de nombreux types de cellules. Ils sont les sites de fixation des endocannabinoïdes, molécules synthétisées par l'organisme. L'ensemble récepteurs-endocannabinoïdes forme le « système endocannabinoïde ».

Le système endocannabinoïde semble avoir émergé de manière précoce au plan de la phylogenèse, puisque nous le partageons avec les mammifères, les oiseaux, les poissons mais aussi les oursins, les mollusques ou les sangsues (44).

1- Les récepteurs aux cannabinoïdes

Deux principaux types de récepteurs aux cannabinoïdes ont été identifiés à ce jour ; il s'agit des récepteurs CB1, essentiellement situés au niveau du système nerveux central, et des récepteurs CB2, plus largement distribués au niveau des tissus périphériques. Il existerait un troisième type de récepteur aux cannabinoïdes, ne possédant pas d'affinité pour le THC. Ce récepteur reste mal connu à ce jour (93).

L'activation des récepteurs aboutit à une inhibition de l'adénylate cyclase, ce qui limite la transformation d'ATP (adénosine triphosphate) en AMPc (adénosine monophosphate cyclique). On note également un effet au niveau de plusieurs canaux ioniques.

CB1 et CB2 appartiennent à la famille des récepteurs liés à la protéine G. Les récepteurs CB1 sont parmi les plus abondants de ces récepteurs et sont largement répartis dans le cerveau. L'existence d'autres sous-types de récepteurs aux cannabinoïdes est soupçonnée, tant au niveau central que périphérique, mais les études à ce sujet restent encore peu nombreuses.

1.1- Récepteurs CB1 (CB1r)

On retrouve beaucoup de récepteurs CB1 sur les cellules nerveuses du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs périphériques. Ils sont également présents au niveau cardiaque,

splénique, comme au niveau des glandes salivaires ou endocrines, des leucocytes, du système reproducteur et des systèmes urinaire et digestif.

Au niveau nerveux, les CB1r sont essentiellement présents aux terminaisons nerveuses, ayant un rôle inhibiteur sur la libération de neurotransmetteurs divers, qu'ils soient inhibiteurs ou excitateurs. **Les CB1r semblent donc avoir ici un rôle au plan de la neuromodulation**.

Au plan de leur répartition cérébrale, on trouve les CB1r en grande densité au niveau de **noyaux de la base** (globus pallidus et pallidum ventral surtout, absents de la majeure partie du striatum), du cortex cérébelleux, des régions limbiques et plus particulièrement de l'**hippocampe**, de l'**amygdale** (et notamment de son complexe baso-latéral), du cortex entorhinal et des gyri parahippocampiques. On les retrouve également au niveau du **cortex cérébral, surtout frontal**, de la moelle épinière et de la substance grise périaqueducale (89). Leur quasi-absence au niveau du bulbe rachidien explique l'absence d'effets létaux du cannabis, même à doses massives (44). Au niveau hippocampique, les régions du gyrus denté, ainsi que les régions CA1 et 3, par lesquelles les informations entrent dans l'hippocampe, sont les plus riches en récepteur CB1 (91).

L' activation du CB1r entraîne une inhibition des canaux calciques voltage-dépendants, une stimulation des canaux potassiques et une activation de la voie des MAP-kinases.

Par ces biais, **le CB1r est à même de mettre en jeu plusieurs systèmes de transduction et d'induire, en conséquence, une multitude de phénomènes intracellulaires**.

1.1 Récepteurs CB2 (CB2r)

Ces récepteurs se trouvent essentiellement au niveau des cellules immunitaires (leucocytes), dans la rate et les amygdales. Ces récepteurs sont impliqués dans la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires et sont assez peu significatifs quant aux effets cognitifs des cannabinoïdes.

2- Les endocannabinoïdes

Les endocannabinoïdes sont les ligands endogènes de récepteurs CB1 et 2. Ils dérivent d'acides gras polyinsaturés et plusieurs d'entre eux ont été identifiés à ce jour. Citons ainsi l'anandamide (N-arachidonoyléthanolamide), le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), le 2-éther d'arachidonoylglycéryl, la virodhamine (O-arachidonoyléthanolamine) et la N-arachidonoyldopamine (NADA).

Anandamide et 2-AG sont les 2 premiers composés à avoir été découverts et sont donc, à ce jour, les mieux connus.

Les endocannabinoïdes ne sont pas stockés à l'intérieur des neurones mais produits en cas de besoin à partir de leurs précurseurs et immédiatement libérés. Ils sont ensuite rapidement recaptés par les neurones, désactivés et catabolisés par hydrolyse enzymatique (44). A la différence des endocannabinoïdes, le THC échappe à ce catabolisme rapide.

3- Activité du système endocannabinoïde

Lorsque des antagonistes des CBr sont administrés, on assiste à l'apparition d'une action agoniste inverse et non d'un blocage du système. **Ce système semble donc présenter une tonicité basale à activité variable (44), qui pourrait s'accompagner d'une libération permanente d'endocannabinoïdes et/ou d'une activité constante d'une partie des CBr**. Cette activité tonique se retrouve par exemple au niveau du circuit de la douleur, où l'on voit une élévation du taux d'endocannabinoïdes lors d'un stimulus douloureux, ou au niveau de l'amygdale, où l'on assiste à un phénomène similaire lors d'un stimulus émotionnel.

Grâce aux différents mécanismes d'action intracellulaires liés aux récepteurs CB, les endocannabinoïdes jouent un **rôle modérateur au niveau neuronal**, par plusieurs biais (2). D'abord, ils peuvent réduire la libération de neurotransmetteurs, par inhibition des canaux calciques. Ensuite, l'inhibition de l'adénylate cyclase au niveau présynaptique active les canaux potassiques, inhibant l'effet du potentiel d'action présynaptique et atténuant la dépolarisation induite par un potentiel d'action postsynaptique.

Au niveau du système nerveux, seules quelques fonctions physiologiques du système endocannabinoïde sont, à ce jour, connues (2).

En premier lieu, il **régule l'activité motrice** impliquant le cortex et le cervelet. Pour ce faire, le système endocannabinoïde induit une inhibition de la neurotransmission glutamatergique. Il diminue également l'activité motrice impliquant les noyaux de la base, par inhibition dopaminergique et glutamatergique ainsi que par renforcement GABAergique.

Ensuite, le système endocannabinoïde agit sur l'**axe hypothalamo-hypophysaire**, via une stimulation dopaminergique et une inhibition noradrénergique.

De plus, on note une modulation, via le système endocannabinoïde, de l'activité du **système neurovégétatif** parasympathique par inhibition de la libération d'acétylcholine et du système sympathique par inhibition de la libération de noradrénaline.

Enfin, on note une implication du système endocannabinoïde dans la **régulation de fonctions supérieures**. En effet, il module les processus cognitifs impliquant le système limbique et le cortex. Il intervient également au niveau de la fonction mnésique hippocampique par modulation des neurotransmissions glutamatergique et cholinergique.

Le fonctionnement du système endocannabinoïde est complexe, reposant sur les récepteurs CB1 et 2, mais également sur les récepteurs vanilloïdes, auxquels l'anandamine et la NADA peuvent se fixer, et certainement sur d'autres récepteurs qui restent à préciser.

4- Fonction du système endocannabinoïde au niveau de la mémoire

Le rôle du système endocannabinoïde à ce niveau semble n'être qu'une facette, parmi d'autres, de l'action globale du système. Les hypothèses formulées à ce sujet restent encore prudentes, car récentes, mais semblent promettre d'intéressantes avancées dans bien des domaines.

Le système endocannabinoïde semble faciliter l'extinction de comportements appris, jouant un rôle clé dans la suppression d'informations stockées dans la mémoire à long terme. Peut-être les endocannabinoïdes font-ils ainsi partie d'un vaste système prévenant la mémorisation immédiate de tous les souvenirs afin de ne pas saturer le cerveau en informations non essentielles (91). Le corollaire de cette information serait alors le fait que les cannabinoïdes exogènes, par leur action sur le système endocannabinoïde, pourraient modifier les souvenirs récents.

Au niveau hippocampique, les CB1r sont situés préférentiellement au niveau des zones contenant des interneurones GABAergiques, passant pour être les organisateurs d'oscillations EEG gamma, à l'origine de la synchronisation de l'activité des cellules pyramidales. Ces oscillations lieraient ensemble les perceptions sensorielles et joueraient un rôle dans la cognition. Ainsi, l'activation des CB1r présynaptiques, par un agoniste comme le THC, réduit la libération GABA des interneurones, désynchronisant potentiellement l'activité des cellules pyramidales et interférant avec les fonctions associatives (91).

Le système endocannabinoïde intervient également dans la plasticité synaptique en agissant sur la dépression et la potentialisation à long terme des neurones hippocampiques des régions CA1 et CA3. Alors que la potentialisation à long terme est importante au plan de l'encodage d'informations, la dépression à long terme pourrait être particulièrement importante pour l'effacement d'anciennes traces mnésiques.

Le système endocannabinoïde intervient dans l'apparition du sommeil, qui, comme nous l'avons vu, joue un rôle déterminant dans la réorganisation et la consolidation de la trace mnésique. L'anandamide contribue à augmenter la libération cérébrale d'adénosine, substance promotrice du sommeil. De plus, les CB1r interviendraient également dans la modulation des rythmes circadiens, par inhibition des systèmes excitateurs, contribuant à l'apparition du sommeil (8 et 22).

Dans son ensemble, en plus de son rôle au niveau du sommeil, le système endocannabinoïde permettrait donc de réguler le flot d'informations au niveau cérébral, modulant, par rétro-signal, la neurotransmission excitatrice et inhibitrice. Il permettrait, en outre, la modulation de la dépression et de la potentialisation neuronale à long terme, cruciales pour la plasticité synaptique, et, par ce biais, interviendrait dans les processus d'apprentissage, de mémoire et d'autres fonctions cognitives supérieures (105).

5- Rôle du système endocannabinoïde dans la modulation de l'extinction des souvenirs

« *Nul bonheur, nulle sérénité, nulle espérance, nulle fierté, nulle jouissance de l'instant présent ne pourrait exister sans faculté d'oubli.* »

Friedrich Nietzsche

5.1- Etude de l'administration systémique de cannabinoïdes

L'étude de la réaction d'animaux à l'administration d'antagonistes et d'agonistes des récepteurs CB1 (CB1r) a permis d'orienter les recherches vers une éventuelle nouvelle fonction du système endocannabinoïde. En effet, l'inhibition du fonctionnement de ce système par un antagonisme des CB1r empêcherait l'extinction de la réponse conditionnée dans des modèles de peur apprise chez les souris (94 et 69).

Hormis le fait de retarder l'extinction des souvenirs aversifs, cet antagonisme accélère l'apparition de la réaction de « freezing » (réponse conditionnée à un stimulus conditionnel sonore couplé à un stimulus inconditionnel aversif) et contribue à généraliser cette réponse de « freezing » à d'autres stimuli. L'antagoniste des CB1r produirait cet effet, qu'il soit administré lors de l'acquisition de la réponse ou lors du rappel, avec un effet cumulatif pour certains auteurs (94). D'autres études ne trouvent pas d'effet de l'antagoniste des CB1r au plan de l'acquisition de la réponse, mais uniquement au plan du rappel (69 et 1). Ainsi, pour ces études, le rôle de l'antagoniste des CB1r se situerait uniquement au niveau des phases de désensibilisation (présentation du stimulus conditionnel seul) et non au niveau de l'acquisition. Ainsi, il faudrait, pour que la réponse conditionnée ne s'éteigne pas, malgré des séances de désensibilisation, que l'antagoniste soit administré précisément au cours de ces séances, ce qui semble plaider pour une **fonction particulière des CB1r au niveau de l'extinction des souvenirs** (69). Dès que l'antagoniste n'est plus administré au cours des séances de désensibilisation, un phénomène d'extinction de la réponse apparait.

Une autre information intéressante, à mettre en parallèle avec l'extinction des souvenirs aversifs, est le fait que les récepteurs CB1, et plus largement le système endocannabinoïde, ne semblent pas impliqués dans l'extinction de souvenirs en lien avec des stimuli positifs (47). **Les récepteurs CB1, pierre angulaire du fonctionnement du système endocannabinoïde**

cérébral, pourraient donc être impliqués de manière préférentielle dans l'extinction de souvenirs en lien avec des éléments émotionnels aversifs.

5.2- Etude de la perfusion hippocampique en cannabinoïdes

Selon De Oliveira Alvares et al. (24), la perfusion, au niveau de la région hippocampique CA1 de rats, d'un antagoniste des CB1r après réactivation d'un souvenir aversif favoriserait la reconsolidation d'un souvenir aversif et bloquerait la consolidation de l'extinction de la réponse. La perfusion d'anandamide (agoniste des CB1r) bloquerait la reconsolidation du souvenir aversif. En cas de perfusion simultanée d'agoniste et d'antagoniste, la réponse ne varie pas vis-à-vis des témoins. La région CA1 hippocampique semblerait donc impliquée dans le phénomène de reconsolidation, modulé par le système endocannabinoïde. Il est, de plus, intéressant de noter que ni les agonistes, ni les antagonistes des CB1r ne produisent un effet s'ils sont administrés en dehors des séances où le souvenir aversif est réactivé. Ces produits n'influenceraient donc pas intrinsèquement la peur conditionnée mais moduleraient la réponse à un stimulus.

L'administration d'un agoniste des CB1r, au niveau de la région hippocampique CA1 de rongeurs, facilite l'extinction de la réponse conditionnée apprise mais ne semble pas jouer de rôle lors de l'acquisition de cette réponse (1). En revanche, les récepteurs CB1 au niveau du cortex préfrontal médial semblent fortement impliqués dans la modulation de l'apprentissage émotionnel et seraient essentiels pour son acquisition et son expression.

Potententialisation à long terme (LTP) et dépression à long terme (LTD), jouant un rôle déterminant dans la plasticité synaptique, seraient aussi modulées par diverses actions au niveau des CB1r. La LTP, au niveau de la région CA1, serait altérée à la fois par un agoniste, un antagoniste des CB1r ou par un inhibiteur de la recapture des endocannabinoïdes. L'administration de ce dernier composé provoque également une facilitation de la LTD (1).

Ces résultats, bien qu'encore dispersés, soulignent le rôle important joué par le système endocannabinoïde au niveau hippocampique.

5.3- Etude de la perfusion de cannabinoïdes au niveau amygdalien

D'autres régions cérébrales seraient impliquées dans ces phénomènes de reconsolidation (66). La reconsolidation en lien avec la présentation d'un stimulus aversif semble également bloquée par perfusion d'agonistes des CB1r au niveau de l'amygdale ou du cortex insulaire. Cependant, les antagonistes ne produisent pas d'effets s'ils sont perfusés au niveau de cette dernière région, ce qui doit nous mettre en garde contre une interprétation binaire de ces résultats.

On peut également noter que lors de la phase de désensibilisation, et donc lors de la phase d'extinction de la réponse de peur conditionnée, on retrouve des niveaux élevés d'endocannabinoïdes (anandamide et 2-arachidonoylglycerol) au niveau du complexe amygdalien basolatéral. Cette région est connue pour être impliquée dans l'extinction des souvenirs, les endocannabinoïdes y agissent en diminuant le contrôle inhibiteur GABAergique. Cette notion semble être de première importance, puisqu'elle suggère que **l'apport de cannabinoïdes exogènes pourrait, au moins en partie, modifier les caractéristiques des souvenirs, par l'intermédiaire d'une action sur les processus émotionnels qui leur sont liés.**

Ainsi, les auteurs des différentes études concluent à un **rôle probable du système endocannabinoïde hippocampique dans un mécanisme de bascule, choisissant entre maintien et reconsolidation d'un souvenir, ou extinction du souvenir et promotion d'un nouvel apprentissage**. De ce fait, les endocannabinoïdes prémuniraient l'individu de l'expression et de la rétention de réponses inappropriées ou généralisées et faciliteraient la création de nouveaux souvenirs. Ils joueraient un **rôle dans l'extinction des souvenirs aversifs, phénomène mettant en jeu un circuit neuronal spécifique, différent des circuits liés à l'apprentissage et à la consolidation**. **La reconsolidation des souvenirs serait également modulée par ce système**. La région hippocampique a fait l'objet de nombreuses investigations, mais il semble que le phénomène de reconsolidation, modulé par le système endocannabinoïde, relève de l'interaction de cette zone avec des régions cérébrales distribuées, comme l'amygdale ou le cortex insulaire.

Il s'agit cependant là d'orientations et le fonctionnement subtil et intégré de ce système endocannabinoïde reste, pour une très large part, à préciser et ne peut s'interpréter de manière dichotomique. De plus, les régions cérébrales impliquées et l'effet des antagonistes des CB1r

dans l'acquisition et l'extinction de la réponse conditionnée varient en fonction des études et des types de stimuli utilisés (61). Malgré ces variations, ces conclusions, tirées de l'expérimentation animale, font songer aux troubles anxieux chez l'humain, où la réponse en lien avec un stimulus aversif peut se pérenniser de manière inappropriée où se généraliser. Ces éléments pourraient également éclairer, au moins de manière partielle, l'appétence démontrée de sujets atteints de syndrome de stress post-traumatique pour le cannabis, et plus particulièrement pour son principal composé actif, le Delta-9-tetrahydrocannabinol, agoniste des CB1r (9).

C Cannabinoïdes exogènes (44)

Les phytocannabinoïdes, provenant de la plante de Cannabis Sativa et certains cannabinoïdes de synthèse se fixent également au niveau des récepteurs CB1 et CB2. Le chanvre contient environ 600 composés différents, parmi lesquels plus de 60 cannabinoïdes, comme le cannabigerol, le cannabichrome, le cannabidiol, le delta-9-tetrahydrocannabinol ou le cannabinol.

Les taux de ces différents composés varient énormément d'une espèce de chanvre à l'autre et même au sein d'une même plante, en fonction des conditions de culture ou de la partie de la plante considérée. Seuls 3 à 4 des cannabinoïdes ont une concentration dépassant 0,1% dans les plants de cannabis.

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (**THC**) est le composé du cannabis doté de la plus forte activité pharmacologique, sous forme d'un **agonisme partiel des récepteurs CB1 et 2**, avec toutefois une efficience plus marquée au niveau des CB1 (44). C'est également le cannabinoïde dont l'action a été la plus étudiée. Il est responsable de l'essentiel des effets psychoactifs du cannabis. Son métabolite actif, le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol, ressemble, aussi bien par son profil cinétique que par ses effets, au THC. Le 11-nor-9-carboxy-tétrahydrocannabinol est le principal métabolite inactif du THC.

On connait moins le cannabidiol (**CBD**), précurseur du THC, qui apparait dénué d'effets psychotropes, mais semble faire preuve de propriétés intéressantes au plan pharmacologique (anti-inflammatoire, antalgique, anxiolytique, voire antipsychotique) (44). L'action du CBD est multiple et réside dans un **antagonisme aux récepteurs CB1 et CB2**, dans l'activation

des récepteurs 5-HT1A (118), dans l'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase 2 et dans l'inhibition des enzymes du cytochrome P450 (diminuant par là le métabolisme du THC et de nombreux médicaments) (101). Le CBD, par son effet antagoniste au niveau des récepteurs CB1 et 2, a des effets opposés au THC sur la fonction cérébrale et peut bloquer les effets psychoactifs de ce dernier. Le CBD semble en effet avoir des propriétés stimulant la vigilance et la mémoire, à l'opposé du THC (77).

1- Pharmacologie clinique du THC (10)

Voici une liste des principaux effets du THC chez les humains :

- Effets psychologiques : euphorie ou dysphorie, anxiolyse ou anxiogenèse (en fonction de la dose), dépersonnalisation, facteur précipitant ou aggravant dans la psychose. L'effet anxiogène du THC à forte dose pourrait être médié par une diminution de la densité des CB1r, soit par un découplage CB1r/protéine G (94).
- Perception : augmentation de la perception sensorielle, distorsion de l'espace et du temps, perceptions erronées, hallucinations à fortes doses.
- Sédation : dépression du SNC, endormissement, somnolence.
- Cognition : fragmentation de la pensée, obnubilation, troubles de la mémoire, baisse d'efficience particulièrement visible pour les tâches complexes.
- Motricité : accroissement bref de l'activité motrice, suivi d'inertie, d'ataxie, de dysarthrie, de tremblements et de faiblesse musculaire.
- Analgésie : analgésie de niveau comparable à celle obtenue par la codéine, bien que le THC agisse par un mécanisme différent.
- Régulation du système digestif : appétit accru, effet antiémétique.
- Système cardio-vasculaire : tachycardie en usage aigu, bradycardie chez les consommateurs chroniques, vasodilatation, hyperhémie conjonctivale, hypotension orthostatique, modifications du débit sanguin cérébral variable en fonction de la zone considérée.
- Système respiratoire : Ventilation stimulée à faibles doses, déprimée à fortes doses, bronchodilatation, pathologie obstructive des voies respiratoires en usage chronique.
- Réduction de la pression intraoculaire.

- Système immunitaire : trouble de l'activité bactéricide des macrophages pulmonaires et spléniques chez les usagers chroniques.
- Système reproducteur : antiandrogène, réduction du nombre et de la mobilité de spermatozoïdes chez l'homme, suppression de l'ovulation, modifications de la sécrétion de prolactine chez la femme.

Lors de la consommation aiguë de cannabis fumé, l'euphorie apparait de manière quasi-immédiate, suivie des effets cardiovasculaires, bronchopulmonaires, oculaires, psychologiques et psychomoteurs. L'euphorie est maximale 15 minutes après la consommation et les effets psychologiques atteignent un plateau qui peut durer plusieurs heures (101).

Lors de la consommation chronique de THC, apparait une tolérance à la plupart des effets du produit. Un syndrome de sevrage a pu être décrit chez des sujets dépendants consommant d'importantes quantités quotidiennes de cannabis. Ce syndrome associe troubles du sommeil, perte d'appétit, agitation, irritabilité et sudation.

En raison de sa forte lipophilie, le THC persiste très longtemps dans l'organisme, par un mécanisme de stockage adipeux.

2- Effets du THC sur le taux de cortisol

La consommation aiguë de THC induit une augmentation dose-dépendante du taux de cortisol plasmatique (90). Le taux de cortisol de base est identique chez des sujets abusant du cannabis et chez les sujets contrôles. Il diffère, en revanche, chez des sujets dépendants. En effet, ces usagers présenteraient une altération du taux de base de cortisol (49), ainsi qu'une atténuation des effets aigus du THC sur le taux de cortisol (augmentation moins importante, en comparaison à des sujets contrôles). Cependant, il reste à déterminer l'origine de ces modifications. On peut en effet postuler l'existence de deux mécanismes plausibles pour les expliquer. En premier lieu, il se peut que les usagers réguliers de cannabis présentent constitutionnellement une diminution des taux de base de cortisol et une moindre réponse à la stimulation surrénale par l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui a été relié à un comportement de recherche de sensations et donc un plus grand risque de développer une addiction. En second lieu, il se peut que ces modifications soient en lien avec une

accoutumance aux effets du THC, se manifestant, à ce niveau, par une réponse hypothalamique moins marquée lors de l'exposition aiguë au produit. En dehors de ces mécanismes d'accoutumance, le THC produit un effet robuste au niveau de l'axe corticotrope, avec libération importante de CRH (corticotropin-realising hormone), puis d'ACTH (adrenocorticotropic hormone) et enfin de cortisol. Cette stimulation de l'axe corticotrope passe pour être déclenchée par l'activation des récepteurs CB1 dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et dans la tige pituitaire.

Ainsi, le THC semble interférer avec le cycle physiologique du cortisol. Ce cycle prend normalement la forme d'une courbe décroissante : le taux de cortisol plasmatique est maximal le matin, puis décroit progressivement au cours de la journée pour être à son plus bas seuil au cours de la nuit. Le THC altèrerait donc la décroissance diurne du cortisol, aboutissant à des taux plasmatiques de cortisol encore élevés au moment du coucher, potentiellement délétères au plan de la consolidation mnésique (cf. partie « Rôle du cortisol et de l'acétylcholine dans la consolidation en mémoire déclarative »).

.

3- Effet du THC sur la libération d'acétylcholine

De nombreuses études, réalisées chez l'animal, ont montré que le THC induisait une modification de la libération d'acétylcholine au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe. Cependant, leurs résultats sont inconstants, montrant tantôt une augmentation, tantôt une diminution de la libération d'acétylcholine (85 et 41). Chez l'humain, l'implication du système endocannabinoïde dans la régulation de la libération de l'acétylcholine au niveau néocortical a pu être mise en évidence (107). **La libération d'acétylcholine, aussi bien diurne que nocturne, est impliquée de manière cruciale dans les processus mnésiques. L'apport de cannabinoïdes exogènes pourrait modifier ces processus en déséquilibrant les mécanismes de régulation de la libération d'acétylcholine.**

4- Pharmacocinétique du THC

4.1- Cannabis fumé

L'inhalation du cannabis fumé est le principal mode de consommation de ce produit.

Dans ce cas, l'absorption des cannabinoïdes est extrêmement variable et dépend de la qualité de l'échantillon consommé, du pourcentage des différents cannabinoïdes qu'il contient, des produits de coupe auxquels est mélangé le cannabis, du mode de consommation, de la façon de fumer et, enfin, de paramètres somatiques propres à chaque consommateur. La manière de fumer, surtout, change radicalement la quantité de THC retirée d'un joint et dépend elle aussi de nombreux paramètres : capacité vitale, pourcentage de fumée au niveau de l'espace mort pulmonaire, température de combustion, volume des bouffées, profondeur d'inhalation, durée de rétention de la fumée, expérience du sujet dans le titrage de la dose de THC (91).

L'absorption du THC par inhalation est très rapide, avec une biodisponibilité de 18 à 50%. Le pic plasmatique de THC est observé après 3 à 10 minutes, le pic des effets psychotropes apparaissant de manière retardée, après 15 à 30 minutes. Ces effets amorcent leur décroissance après 2 à 3 heures (91).

Le THC, après un seul épisode de consommation, peut être détecté dans le plasma durant une journée. Ce délai s'étend jusqu'à 13 jours après l'arrêt de la consommation chez les fumeurs chroniques (101). Le déclin du taux de THC dans le plasma est multiphasique et les estimations de sa demi-vie terminale ne cessent d'augmenter à mesure que les techniques d'analyse progressent. Il n'y a, à ce sujet, pas de consensus. L'estimation la plus courante l'évalue à une semaine, mais cette demi-vie terminale pourrait être beaucoup plus longue.

4.2- Cannabis par voie orale

Mode de consommation plus anecdotique chez les usagers de cannabis, l'absorption orale reste intéressante à étudier du fait de son utilisation dans certains protocoles d'étude.

Par cette voie, la disponibilité systémique du THC n'est que de 4 à 12%. Les effets psychoactifs se font ressentir après 30 à 90 minutes, pour une durée de 4 à 12 heures. Le pic plasmatique intervient entre 1 et 6 heures après l'ingestion et on peut constater la présence de plusieurs pics consécutifs, comme le constatait cette femme, citée par Baudelaire dans son

ouvrage « les paradis artificiels » : « *on se croit quelquefois débarrassé de l'ivresse, mais ce n'est qu'un calme menteur. Il y a des repos, et puis des reprises* ». On note, de plus, par voie orale, la présence d'un effet de premier passage hépatique important pour le THC.

4.3- Distribution du THC

La liaison du THC aux protéines est d'environ 97%, celle de son métabolite actif est de 99%.

En raison de sa liposolubilité, le THC a un grand volume apparent de distribution. Les études animales réalisées à ce sujet ont d'ailleurs mis en évidence une séquestration de ce produit au niveau des tissus gras et du cerveau. La concentration au niveau du tissu adipeux peut ainsi atteindre 1000 fois celle du plasma (101). Ainsi, la distribution immédiate est élevée dans le foie, mais la rate et le tissu adipeux sont les principaux sites de distribution à 72 heures et représentent des sites de stockage à long terme. Si les concentrations résiduelles liées à cette présence de THC à long terme dans l'organisme ne semblent pas être à l'origine d'effets psychoactifs, on peut se poser la question d'effets à long terme sur le système endocannabinoïde et sur les subtiles fonctions qu'il module. Ainsi, ces doses résiduelles de THC induiraient de discrètes modifications, mais à long terme, de fonctions cognitives supérieures.

5- Métabolisme et excrétion

Le métabolisme du THC a lieu au niveau hépatique et implique l'oxydation allylique, l'époxydation, la décarboxilation et la conjugaison. Les 2 métabolites principaux du THC sont le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol, composé actif, et le 11-nor-9-carboxy-tétrahydrocannabinol, inactif et excrété au niveau urinaire.

65% du THC et de ses métabolites sont éliminés dans les selles, 20% dans les urines. Après 5 jours, 80 à 90% de la dose totale est éliminée. Les métabolites restent détectables dans les urines plusieurs semaines après la consommation aiguë.

D Etudes expérimentales des répercussions mnésiques du cannabis

Qu'ils soient étudiés à partir de la consommation d'extraits végétaux de chanvre ou après absorption de THC ou de CBD seuls, les effets mnésiques du cannabis ont été amplement étudiés. Il apparait cependant extrêmement difficile d'en réaliser une synthèse cohérente, puisque varient, d'une étude à l'autre, les protocoles expérimentaux, les modes de consommation, les échantillons de cannabis ou les cannabinoïdes administrés, les sujets et les témoins. Il convient donc d'interpréter les résultats de ces études avec prudence.

Globalement, deux grands types d'études se distinguent: étude de l'intoxication aiguë, chez un sujet intoxiqué au moment des tests, et études de l'intoxication chronique, chez un sujet abstinent au moment des tests. Cependant, du fait d'une demi-vie très élevée du THC, le distinguo entre effets subaigus et séquelles d'une consommation chronique antérieure, chez des patients abstinents, semble relever d'une gageure. Allant dans le sens d'une confusion entre éventuelles séquelles et effets résiduels, la plupart des études réalisées chez des consommateurs de cannabis chroniques trouvent des modifications au niveau de l'encodage, du stockage, de la manipulation et du rappel des informations en mémoire similaires à celles constatées en intoxication aiguë. Des études à plus long terme semblent, dans ce domaine, nécessaires.

Néanmoins, et quelle que soit la méthode adoptée (tests neuropsychologiques, neuro-imagerie fonctionnelle ou électroencéphalogrammes), certaines tendances se dégagent de ces études. Nous allons à présent les examiner.

1- Abord neuropsychologique des conséquences de la consommation de cannabis

1.1- Intoxication aiguë

Plusieurs éléments se recoupent au sein de ces études, quant à l'atteinte, lors de la consommation de cannabis, de la mémoire de travail, de l'encodage et du rappel, dans une certaine mesure.

- **Mémoire de travail** : c'est le sous-type de mémoire qui a été le plus étudié dans ce contexte. Elle semble altérée par la consommation de cannabis, ce qui entraînerait des difficultés dans de nombreux autres domaines, comme la mémoire épisodique et, a

fortiori, autobiographique, où intervient la mémoire de travail. Le maintien et la manipulation de l'information en mémoire de travail semblent altérés, faisant suspecter une influence du cannabis au niveau du cortex préfrontal ventral et dorsolatéral, respectivement.

- **Encodage** : le cannabis altère le rappel à court terme libre et indicé d'une liste de mots, conduisant à incriminer ce produit dans un trouble de l'encodage. De plus, l'effet apparait plus marqué si plusieurs listes de mots sont apprises. Alors, on constate également une disparition de l'effet de primauté (qui consiste en une meilleure rétention des premiers mots d'une liste, par exemple), associée à un respect de l'effet de récence, suggérant une perturbation du transfert de l'information en mémoire à long terme, voire un trouble de la consolidation précoce. Cependant, du fait de la longue demi-vie du THC, les protocoles expérimentaux peinent à distinguer les effets du THC au niveau de l'encodage et ceux au niveau de la consolidation (91).
- **Rappel** : s'il est consommé de manière aiguë, le cannabis ne semble pas altérer le rappel d'informations apprises à un moment où le sujet n'a pas consommé. A court terme, le cannabis ne perturbe pas le rappel d'une information déjà encodée. Une étude a également retrouvé un meilleur rappel d'informations apprises sous l'effet du cannabis, à 4 jours de distance, chez les sujets ayant consommé. Ceci suggère un mode d'apprentissage « état-dépendant » (91).

  De plus, plusieurs études semblent confirmer l'existence de différences entre sujets non consommateurs et sujets consommateurs réguliers, dans le sens d'une adaptation aux troubles engendrés par le cannabis. En effet, si le THC altère le rappel d'éléments verbaux et visuels à une semaine chez des sujets non consommateurs, ces déficits ne sont pas constatés chez des consommateurs occasionnels ou réguliers (91). En outre, on constate, lors d'une consommation aiguë, une altération plus marquée de la mémoire déclarative chez des sujets ayant un usage modéré du cannabis en comparaison à des sujets abuseurs ou dépendants, suggérant une neuroadaptation chez les usagers les plus anciens (3).

  Ceci peut être mis en parallèle avec le fait qu'au niveau du fonctionnement hippocampique, l'apparition d'une tolérance à l'effet perturbateur des cannabinoïdes a été démontrée chez l'animal. Il semble donc exister des mécanismes d'adaptation à l'exposition chronique au cannabis. Des idées similaires ont été formulées suite à des études en neuro-imagerie, comme nous le verrons dans la partie qui lui est consacrée.

La consommation aiguë de cannabis semble également être à l'origine d'un plus grand taux d'intrusion d'erreurs dans les réponses des sujets aux divers tests proposés, ainsi qu'à l'origine d'un plus grand nombre de réponses prématurées (91). Ceci pourrait être rattaché à l'augmentation de l'activité cérébrale associative sous l'effet du cannabis, conduisant à l'apparition d'associations d'idées sans lien avec la tâche en cours.

Ces effets constatés par différentes études restent cependant à considérer avec prudence, au regard de la grande variabilité de la composition du chanvre consommé. Pour illustrer cela, retenons que la consommation orale de THC, à la dose de 15mg, altère la mémoire déclarative verbale, alors que la même dose, associée à 15mg de CBD, ne provoque aucune modification au plan mnésique (77).

1.2- Intoxication chronique

On retrouve, de manière similaire à ce qui est constaté lors d'une intoxication aiguë, des troubles de la mémoire de travail et de l'encodage en mémoire épisodique. On note également l'altération de diverses fonctions exécutives, ainsi que la présence de difficultés d'encodage en mémoire épisodique. Ces troubles dépendent, de manière très variable selon les études, de la durée, la fréquence, l'âge de début de la consommation ou de la quantité totale de cannabis consommée au cours de la vie des sujets (105). La réversibilité des atteintes des fonctions supérieures liées au cannabis reste, quant à elle, sujette à débat.

- **Fonctions exécutives** : les sujets dépendants au cannabis présenteraient une réduction des fonctions exécutives attentionnelles, se manifestant par une diminution de la flexibilité mentale, de plus nombreuses persévérations et des capacités d'apprentissage réduites. Ces déficits, stables 7 jours après sevrage, s'améliorent à plus long terme (87). Du fait de l'atteinte des fonctions exécutives, il semblerait logique que les tâches requérant un haut niveau de contrôle exécutif comme l'élaboration de souvenirs autobiographiques spécifiques, soient dégradées par la consommation régulière de cannabis. De plus, on peut noter que les déficits mnésiques constatés, notamment en mémoire de travail, augmentent avec la charge de travail ou la sollicitation de l'attention sélective (53).

- **Mémoire épisodique** : en mémoire épisodique, on peut, dans certains cas, retrouver une altération dose-dépendante des performances (52). Il a également pu être retrouvé des scores en mémoire épisodique identiques aux témoins chez des consommateurs occasionnels et chez des sujets abuseurs (40). En revanche, le rappel immédiat apparait plus difficile pour des sujets dépendants (40). Quant au rappel différé, une fois les listes de mots parfaitement apprises, on ne constate pas de différence entre consommateurs occasionnels, abuseurs ou sujets dépendants, suggérant qu'une fois l'encodage des informations difficilement acquis, le cannabis n'influence pas le rappel des informations, fait étayé par plusieurs études (4). Cette information reste cependant à vérifier pour des tâches mnésiques représentant une forte charge de travail, tel que le rappel de souvenirs épisodiques autobiographiques.

  Venant souligner les difficultés initiales d'encodage, on retrouve une perte de l'effet de primauté lors de l'apprentissage de listes de mots chez les fumeurs de chanvre chroniques. L'effet de récence, semblant, en revanche, augmenté, on peut effectivement suspecter la présence d'un encodage déficient (6).

  Au plan de la consolidation, certaines études (71), réalisées à partir de tests de reconnaissance visuelle, retrouvent un rappel immédiat conservé chez les consommateurs de cannabis, en lien avec l'effet de récence et un rappel différé dégradé, suggérant une atteinte des processus de consolidation.
- **Facteurs influençant les atteintes mnésiques** : De manière variable en fonction des études, ces diverses modifications sont attribuées à la durée d'usage du produit, à la fréquence ou à la dose cumulée consommée sur la vie entière (105). En effet, parmi des patients aux profils de consommation similaires, de moins bonnes performances verbales sont retrouvées chez les fumeurs anciens. En revanche, si la dépendance est récente, ces performances ne diffèrent guère des sujets contrôles (104). Ceci semble indiquer que la durée d'usage (ou la dose cumulée) importe plus que la fréquence de consommation. De plus, on constate la présence de déficits cognitifs plus marqués chez les patients ayant entamé une consommation quotidienne de cannabis de manière précoce, à l'adolescence, alors que toutes les étapes de maturation cérébrale ne sont pas achevées (105).
- **Réversibilité supposée des effets du cannabis** : si certaines études (7) notent la persistance de déficits mnésiques et des fonctions exécutives à 28 jours de sevrage chez des consommateurs de cannabis réguliers, cet élément reste sujet à discussion. En effet, d'autres études (87) notent une réversibilité des atteintes des fonctions

mnésiques déclaratives après 28 jours d'abstinence. De surcroit, on remarque une corrélation négative entre le taux de métabolites urinaires du THC initialement présents et les performances en mémoire déclarative. Ceci irait dans le sens de troubles induits par la consommation chronique de cannabis, associés à une exposition récente au produit et, au final, réversibles.

En plus de ces informations, notons la présence d'un déficit de fluence verbale chez des consommateurs réguliers de cannabis, abstinents depuis 24 heures (71). Cette information a son importance, car des tests de mémoire autobiographique basés sur la fluence verbale seraient biaisés chez des sujets consommateurs de chanvre.

2- Etude EEG des effets du cannabis

2.1- Intoxication aiguë

La consommation aiguë de cannabis atténue les ondes lentes liées à la mémoire de travail et à la reconnaissance des mots. Elle atténue, en outre, les potentiels évoqués N100 et P300, éléments passant pour être associés à la phase d'encodage.

L'EEG de sommeil montre que la consommation de THC est à l'origine d'une réduction de la durée du sommeil paradoxal et d'une augmentation de la durée du sommeil à ondes lentes (8). Comme nous l'avons déjà évoqué, ceci pourrait être source de modifications de la consolidation des éléments phénoménologiques, et notamment émotionnels, des souvenirs épisodiques autobiographiques.

L'administration concomitante, par voie orale, de THC et de CBD réduit la durée de la phase 3 du sommeil à ondes lentes de manière significative et tend à réduire la durée de sommeil paradoxal (77).

La consommation aiguë de cannabis modifie donc l'architecture du sommeil humain, touchant les phases de sommeil paradoxal et à ondes lentes, cruciales au plan des phénomènes de consolidation mnésique.

2.2- Intoxication chronique

On retrouve, chez les patients régulièrement intoxiqués par le cannabis, une réduction de la différence entre les potentiels évoqués par des mots déjà appris et par des distracteurs. Ceci suggère une interruption des mécanismes sous-tendant la mémorisation (105), puisque les réactions cérébrales en réponse à un mot appris se rapprochent de celles déclenchées par un mot inconnu.

L'étude du complexe électroencéphalographique SME (pour « *subsequent memory effect* »), qui nait au niveau hippocampique et signe un encodage réussi, apporte des éléments capitaux. Lorsqu'il est associé à une tâche verbale chez les usagers anciens (17 ans d'usage en moyenne), ce complexe est altéré, évoquant une réponse cérébrale moins efficiente et un défaut d'encodage chez les sujets abuseurs ou dépendants au cannabis (3). L'exposition chronique au cannabis modifierait donc le fonctionnement des structures hippocampiques et parahippocampiques, impliquées de manière cruciale dans la mémoire déclarative.

Lors de la réalisation d'un EEG de sommeil, les consommateurs chroniques de cannabis sevrés depuis 24 à 48 heures présentent une diminution de la durée de sommeil à ondes lentes. Cette diminution s'aggraverait au cours des 2 semaines suivant le sevrage (8).

3- Neuro-imagerie de la consommation de cannabis

1.1- Intoxication aiguë

De très nombreuses modifications de l'activité cérébrale ont pu être constatées en imagerie chez les sujets ayant consommé du cannabis. Nous nous cantonnerons à l'examen, déjà conséquent, des principales zones impliquées dans le fonctionnement de la mémoire, comme le cortex préfrontal, l'hippocampe, l'amygdale ou le cingulum antérieur.

- **Cortex préfrontal**

On note, de manière similaire à ce qui peut être constaté au cours de diverses addictions, l'activation des neurones dopaminergiques du système de récompense au niveau de l'aire tegmentale ventrale et mésocorticolimbique. La stimulation de la libération dopaminergique,

au niveau mésofrontal, entraine en retour une surstimulation dopaminergique au niveau du cortex préfrontal qui pourrait expliquer les effets du cannabis sur la mémoire de travail. De plus, en inhibant la libération de GABA par les interneurones, les cannabinoïdes favoriseraient une stimulation aspécifique du cortex préfrontal. Cette stimulation interrompt le traitement normal du signal, résultant en une intégration appauvrie des entrées (91).

Chez le consommateur de cannabis, on peut mettre en évidence, durant la consommation, une vasodilatation des artérioles cérébrales (2) et une augmentation globale de l'activité corticale marquée par une augmentation de la perfusion sanguine corticale. Pour certaines études, cette augmentation apparait plus marquée au niveau de l'hémisphère droit et des lobes frontaux (89).

- **Hippocampe**

La consommation ponctuelle de cannabis induit une inhibition de la libération de GABA et de cholécystokinine au niveau de l'hippocampe, perturbant le traitement de l'information, l'apprentissage et la mémoire (2).

Les résultats concernant l'activité hippocampique sont dispersés, rendant difficile l'élaboration d'une conclusion à son sujet (89). Au plan de la plasticité synaptique hippocampique, la LTP (potentialisation à long terme) semble être augmentée par les agonistes des récépteurs CB1, ce qui perturbe les apprentissages, plus par augmentation du bruit que par réduction du signal (95).

- **Amygdale**

Le CBD, antagoniste des récepteurs CB1, induit, lorsqu'il est administré, une diminution d'activité au niveau de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur et postérieur (37). La réduction d'activité amygdalienne engendrée par le CBD pourrait être en relation avec les vertus anxiolytiques de ce composé. Le THC, quant à lui, réduit, de manière significative, la réaction de l'amygdale à des signaux menaçants (57). Il augmente cependant l'activité amygdalienne pour des stimuli neutres.

- **Cingulum antérieur**

Le cingulum antérieur, impliqué dans les processus mnésiques, cognitifs, comportementaux et moteurs, présente une augmentation de son activité lors de la consommation aiguë de cannabis.

- **Insula**

On note, enfin, des modifications d'activité de zones en relation fonctionnelle avec les aires cérébrales précédemment citées. L'insula, par exemple, se trouve en relation fonctionnelle avec l'hippocampe, l'amygdale, le cingulum antérieur et les lobes frontaux.. Elle est impliquée dans le contrôle et l'intégration des informations sensorielles et présente une augmentation de son activité métabolique après administration de THC (89).

3.2- Intoxication chronique

Les examens de neuro-imagerie ont pu mettre en évidence de nombreuses modifications, structurales ou fonctionnelles, au niveau des régions intervenant dans l'encodage ou le rappel. Plutôt que de détailler ces modifications zone par zone, nous les décrirons aux plans vasculaire, structural et fonctionnel, afin d'obtenir une vision globale, plus parlante.

- **Modifications vasculaires**

Le phénomène de tolérance, qui apparait au cours de l'intoxication chronique, entraine une diminution de la densité et/ou de la sensibilité des récepteurs CB1. Ce phénomène serait à l'origine d'une réduction du flux sanguin par absence de vasodilatation des artérioles cérébrales normalement induite par l'anandamide, au niveau du cervelet et de l'hippocampe (2). Ces modifications pourraient être ubiquitaires au plan cérébral. Ainsi, on retrouve une augmentation des résistances cérébrovasculaires et de la vélocité du flux systolique chez les consommateurs de cannabis, persistante à un mois chez des sujets dépendants sevrés. Ces changements seraient donc en lien avec des modifications vasculaires, induites par la consommation de cannabis (46).

- **Modifications structurales**

Des modifications structurales ont pu être mises en évidence, de manière toutefois exceptionnelle. Elles pourraient prendre la forme d'une réduction dose-dépendante des volumes de l'hippocampe et de l'amygdale chez des fumeurs chroniques massifs, consommant plus de 5 joints par jours depuis 20 ans en moyenne (neurotoxicité hippocampique démontrée en expérimentation animale) (117). En outre, on retrouverait, chez

les fumeurs de cannabis qui ont débuté avant 17 ans, un volume cérébral moindre, associé à un pourcentage plus faible de matière grise (105).

Cependant, les auteurs de l'étude mettent en garde contre une interprétation rapide de ces résultats volumétriques, dont on ignore s'ils sont dus à une perte neuronale ou gliale, à un changement de volume des cellules ou à une réduction de la densité synaptique. De plus, l'essentiel des sujets de l'étude étaient par ailleurs fumeurs de tabac, substance potentiellement à l'origine d'anomalies hippocampiques ou de diminution de volume de la substance grise (105).

On peut également citer la présence, chez certains consommateurs réguliers, d'une perte d'intégrité neuronale et axonale au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (105).

- **Modifications d'activité**

Au repos, et après 26 heures d'abstinence, on retrouve une baisse d'activité du cortex préfrontal dorsolatéral et de la région parahippocampique (6). Dans les mêmes conditions, chez des fumeurs de cannabis dépendants, depuis peu abstinents, la perfusion du lobe frontal droit est diminuée, de même que celle du cingulum antérieur (89). Certains auteurs ont formulé l'hypothèse selon laquelle l'hypoactivation corticale reflétait un effet subaigu du cannabis (6).

De nombreuses études constatent, chez des fumeurs chroniques modérés, non dépendants, l'absence de modification des performances mnésiques en comparaison aux sujets témoins. En revanche, malgré cette apparente similarité, l'imagerie cérébrale diffère, mettant en évidence une hausse de l'activité de certaines zones cérébrales (55).

Ainsi, l'activation cérébrale est plus importante et plus diffuse chez les sujets fumeurs de cannabis lors d'une tâche en mémoire de travail, au niveau de régions habituelles, comme le cortex frontal ou le cingulum antérieur. On constate, de surcroit, le recrutement de zones inhabituellement activées lors de ces tâches, comme les ganglions de la base (25). Les auteurs font l'hypothèse d'une compensation des déficits attentionnels par une suractivation cingulaire antérieure, expliquant partiellement ces résultats.

Toujours au cours de tâches mnésiques, on note une plus grande activation du cortex préfrontal chez les fumeurs réguliers, qui ont également besoin de plus de temps pour en

compléter la réalisation. Ceci est interprété comme un besoin accru de contrôle exécutif pour parvenir à produire une réponse correcte (89).

D'autres études ont pu retrouver des troubles de la latéralisation de l'activité hippocampique chez les fumeurs de cannabis réguliers (6).

Au cours de l'apprentissage, parmi des usagers quotidiens de cannabis depuis 2ans et abstinents depuis 15 heures, l'activité cérébrale au niveau des gyri temporal supérieur droit, frontal supérieur droit, frontal médian droit et frontal supérieur gauche est plus faible (75). Ces sujets présentent également une hyperactivité des régions parahippocampiques au cours de l'apprentissage (75 et 4). En revanche, lors du rappel, l'activité de ces régions n'apparait pas modifiée en comparaison aux sujets témoins. Selon les auteurs, à ce niveau, ceci plaide pour une influence du cannabis sur les processus d'encodage et non sur les mécanismes de rappel.

A contrario, une autre étude (55) retrouve une hypoactivité des régions parahippocampiques et préfrontales dorsolatérales, au cours d'un apprentissage associatif. Ces informations contradictoires peuvent reposer sur des protocoles expérimentaux différents, tant au plan des caractéristiques des sujets étudiés que des tâches mnésiques qui leur étaient proposées. Cependant, cette dernière étude, réalisée chez des consommateurs réguliers abstinents depuis 7 jours, semble moins susceptible que les précédentes de refléter un effet subaigu du cannabis. Ces données nécessitent d'être affinées, mais **quelle qu'en soit l'action exacte, il apparait que la consommation chronique de cannabis modifie l'activité des zones liées à l'encodage**.

4- Etude animale des effets du cannabis

4.1- Intoxication aiguë

Les études centrées sur l'hippocampe, chez les animaux, suggèrent que l'effet des cannabinoïdes prédomine sur l'encodage (4). Leur effet sur la consolidation se jouerait au niveau de l'amygdale, structure impliquée dans la consolidation, l'extinction et l'oubli des souvenirs (91).

Chez le rat, l'administration de THC réduit les oscillations EEG Thêta au niveau de l'hippocampe. Cette réduction est corrélée à la diminution des fonctions mnésiques hippocampo-dépendantes. Il semblerait donc que les agonistes des récepteurs CB1 interrompent la coordination temporelle de l'activité électrique de zones cérébrales distribuées en lien avec les processus mnésiques (96).

L'administration aiguë de cannabis induit également une augmentation de l'activité cholinergique centrale (106).

4.2- Intoxication chronique

On constate une neurotoxicité hippocampique du THC chez les rongeurs, lorsque celui-ci leur est administré de manière précoce et quotidienne. On note alors des changements morphologiques, semble-t-il sous-tendus par un mécanisme apoptotique. Ces modifications hippocampiques s'accompagnent d'une baisse de volume des neurones, d'une diminution de la densité neuronale et synaptique et d'un raccourcissement des dendrites des neurones pyramidaux CA3 (17 et 9).

5- Effets des cannabinoïdes sur la mémoire émotionnelle

Chez les fumeurs de cannabis, la perception des stimuli sensoriels et de leur saillance émotionnelle est fréquemment modifiée (61).

La formation de souvenirs émotionnels au niveau du cortex préfrontal médial, en relation avec le complexe amygdalien basolatéral, est modifiée par l'activation ou le blocage des récepteurs CB1.

La régulation de la fonction du système endocannabinoïde apparaît complexe. Chez l'animal, l'effet des endocannabinoïdes agonistes au niveau des récepteurs CB1 favorise la potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe et les processus mnésiques, alors que l'effet agoniste de cannabinoïdes exogènes aboutit à l'effet inverse (61). Il se pourrait, à ce niveau, qu'une stimulation large et aspécifique des récepteurs CB1 par des cannabinoïdes exogènes aboutisse au fait que des stimuli d'ordinaire neutres au plan émotionnel deviennent saillants, entraînant une augmentation du bruit et des difficultés d'encodage des éléments émotionnels.

Chez l'humain, l'action des cannabinoïdes au niveau amygdalien est également documentée. Il a en effet été prouvé que le THC réduisait, de manière significative, la réaction de l'amygdale à des signaux menaçants (visages menaçants) (57). Le THC augmente également l'activité amygdalienne pour des stimuli neutres, ce qui rappelle des éléments constatés en expérimentation animale, où une stimulation aspécifique des CB1r rend saillants des stimuli neutres (61). Ces modifications d'activation de l'amygdale lors de la présentation de stimuli menaçants chez les consommateurs de THC pourraient constituer une manifestation significative au plan de la mémoire. En effet, le fonctionnement normal de l'amygdale est primordial au plan de l'acquisition et de la consolidation de souvenirs chargés en émotion, ce qui est souvent le cas pour les souvenirs épisodiques autobiographiques.

6- Limites des études chez les consommateurs de cannabis

On noterait, en imagerie cérébrale fonctionnelle, des différences au niveau de l'activité des lobes frontaux, du cingulum antérieur (diminution chez les usagers chroniques abstinents, augmentation en consommation aiguë). Ces disparités sont cependant retrouvées chez les consommateurs d'autres produits et pourraient rendre compte de processus neuronaux aspécifiques au cours du phénomène d'addiction via le système de récompense (89).

L'interprétation de ces études doit donc rester très prudente, et ce pour de nombreuses raisons.

La plupart des effets constatés chez des fumeurs réguliers abstinents pourraient ne représenter que des effets subaigus du cannabis, liés à la persistance de THC dans l'organisme. Le THC est stocké au niveau des tissus graisseux chez l'être humain. L'impact sur les fonctions cognitives de faibles doses de ce composé, relarguées dans la circulation sanguine, reste à étudier avec précision. Lorsque la consommation est très importante, il pourrait ainsi s'avérer nécessaire d'attendre plusieurs mois à plusieurs années avant de constater une amélioration des troubles cognitifs attribués à la consommation (105 et 59).

De plus, la comparaison d'études effectuées à des époques différentes ou dans des lieux différents implique l'évaluation des effets de produits différents. Le cannabis est en effet un produit « mouvant », dont la composition varie très fortement en fonction des époques, des variétés de cannabis ou de leurs conditions de culture.

Par ailleurs, les consommateurs de cannabis ayant un faible QI présentent des altérations cognitives proportionnellement plus marquées que les sujets ayant un QI élevé, pour lesquels les différences de performance avec les sujets contrôles sont moins nettes (105). Deux hypothèses peuvent être avancées : soit les sujets au QI élevé compensent plus facilement les déficits, soit ils sont moins sensibles aux effets délétères du cannabis. Certains génotypes constitueraient un facteur de risque d'apparition de troubles cognitifs ou mnésiques à long terme chez les consommateurs de cannabis réguliers. Ce facteur représente également une limite notoire à l'appréhension globale des répercussions cognitives de la consommation de cannabis.

Dans le registre environnemental, les études retrouvent chez les sujets dépendants des différences sociodémographiques en comparaison aux sujets témoins ou aux sujets faisant un usage modéré du cannabis (niveau d'étude inférieur, plus faible niveau socioéconomique, par exemple). Ces éléments constituent d'importants facteurs confondants dans l'interprétation des résultats obtenus.

Même si beaucoup l'évoquent, peu d'études traitent de l'impact négatif joué par l'atteinte des facteurs attentionnels ou motivationnels sur les performances mnésiques des usagers de cannabis. Ceci constitue un biais indéniable.

Les facteurs influençant l'importance des troubles mnésiques et des modifications en imagerie cérébrale doivent être considérés avec prudence. En effet, si la durée totale d'intoxication est souvent mise en avant, celle-ci se confond forcément avec l'avancée en âge, responsable, elle

aussi, de nombreuses modifications des capacités mnésiques. En outre, la fréquence de consommation, prise isolément, ne constitue pas un bon facteur prédictif d'atteintes mnésiques . Sans être associée à une estimation de la dose consommée lors de chaque épisode, l'évaluation de cette fréquence est sans valeur. L'estimation de la dose consommée apparait, elle aussi, hautement subjective, du fait de la grande variabilité de la qualité du cannabis et de son mode de consommation. Enfin, l'âge de début de consommation régulière, s'il a souvent été épinglé comme un facteur de risque du développement de troubles plus importants, se confond nécessairement avec de nombreux autres problèmes et facteurs psychosociaux ayant contribué au développement d'une addiction précoce chez un adolescent.

En outre, la plupart des auteurs interprètent, en imagerie cérébrale, la réduction d'activité d'une région comme un déficit et l'augmentation d'activité d'une région comme une compensation de déficit. Cette explication est séduisante pour rendre compte de modifications de l'activité cérébrale sans retentissement nécessaire au plan des performances. Cependant, cette vision mécaniciste et pour le moins simplificatrice doit être nuancée, tant le jeu des interactions entre les différentes aires cérébrales est complexe et devrait être considérée dans une perspective holiste plutôt que parcellaire. Hormis cela, les modifications d'activité cérébrales pourraient être le reflet de modifications de perfusion aspécifiques, dues à l'effet du cannabis sur la perméabilité artérielle cérébrale (46). La différence d'activation pourrait également être en lien avec une altération de la vigilance. Ces questions restent donc largement à préciser.

La plupart des études réalisées à propos des consommateurs de cannabis ne peut exclure des effets liés à la consommation de tabac, fréquemment associée à celle de cannabis. Certaines études ont aussi retrouvé des altérations cognitives chez les consommateurs de tabac, réversibles à l'arrêt de cette consommation (35), une induction de potentialisation à long terme au niveau amygdalien par la nicotine (48) ou des modifications régionales (augmentation ou diminution) du flux sanguin cérébral au niveau de régions comme le cortex occipital, l'amygdale ou l'hippocampe (30). Il serait donc très intéressant de recourir à des protocoles expérimentaux utilisant systématiquement des populations témoins consommatrices de tabac au côté de populations témoins ne consommant ni tabac, ni cannabis.

Enfin, un point commun à l'inhalation de fumée de cannabis ou de tabac est l'intoxication chronique par le monoxyde de carbone. Il se pourrait que ce facteur soit également à prendre

en compte vis-à-vis des résultats obtenus aux tests neuropsychologiques ou en imagerie cérébrale. Une exposition chronique au CO est délétère au plan de la mémoire déclarative, de la lecture, de l'écriture, associée à un dysfonctionnement des lobes frontaux au niveau médian (28). D'autres études retrouvent des altérations du rappel en mémoire déclarative, associées à des lésions hippocampiques (64) ou des lésions des gyri parahippocampiques et des lobes temporaux et pariétaux (111). Si ces lésions franches peuvent être observées dans le cas d'une exposition massive ou prolongée au CO, il est possible que l'exposition chronique à de faibles doses de CO qu'induit la fumée de tabac et de cannabis puisse, elle aussi, engendrer a minima des anomalies potentiellement attribuées au cannabis seul.

7- Addictions et émotions : une piste intéressante ?

Peu d'études ont, à ce jour, traité ce sujet. De surcroît, très peu l'abordent concernant le cannabis et, pour l'heure, aucune n'a traité des modifications mnésiques en lien avec une influence de ce produit sur les processus émotionnels. Cet angle de vue s'avère intéressant, puisque l'expression et la reconnaissance des émotions jouent un rôle important chez tout sujet et que les processus émotionnels sont intimement liés à l'encodage, à la consolidation et au rappel d'informations. Une étude a pu mettre en évidence une altération de la reconnaissance des expressions faciales d'émotions négatives, comme la peur, la colère, le dégoût ou la tristesse, chez des sujets addictés polyconsommateurs. Ce déficit était corrélé à la durée d'usage de produits et à leur quantité consommée et, de manière frappante, épargnait la reconnaissance des émotions positive ou neutre comme la joie et la surprise (34).

On constate également un parallèle entre l'altération de la reconnaissance des émotions d'autrui et le ressenti de ses propres émotions et de leur expression comportementale. Cette constatation fait sens au sein de la théorie de la simulation, postulant que, pour que l'expression d'une émotion soit reconnue chez un tiers, il faut pouvoir générer un état similaire chez soi-même, en quelque sorte en miroir. Ce serait donc l'altération du ressenti des émotions qui sous-tendrait les divers déficits constatés (34). Ces déficits de reconnaissance des émotions sont associés à de plus nombreuses rechutes lors des tentatives de sevrage ainsi qu'à de plus grandes difficultés au plan des relations interpersonnelles. D'autres éléments liés à l'addiction, comme la dépression, l'alexithymie, pourraient influencer la reconnaissance des émotions. La réalisation d'études similaires chez les patients uniquement consommateurs de

cannabis et l'analyse d'éventuels liens entre altération des processus émotionnels et troubles de la mémoire déclarative autobiographique pourrait s'avérer extrêmement intéressante.

E Mémoire autobiographique et cannabis

1- Un champ d'investigation récent

Après s'être intéressée aux modifications de la mémoire de travail et de la mémoire déclarative en conditions de laboratoire chez les fumeurs de cannabis, il semble naturel que la recherche s'oriente vers une étude plus écologique de la mémoire dans sa fonction la plus complexe et peut-être la plus passionnante : la mémoire autobiographique. Cette approche est très récente et seul un article a été publié à ce sujet (40), les précédents traitant essentiellement de la composante strictement épisodique de la mémoire autobiographique, sans s'intéresser à ses composantes phénoménologiques.

Suite à la constatation d'une surgénéralisation des souvenirs autobiographiques dans divers troubles anxieux ou dépressifs, les investigations se sont naturellement orientées vers les stratégies de surgénéralisation des souvenirs autobiographiques chez les consommateurs de cannabis (40). La première donnée intéressante de cette étude est le fait que, malgré des résultats aux tests de mémoire épisodique comparables aux sujets témoins, **les consommateurs de cannabis présentent davantage de souvenirs autobiographiques surgénéralisés à la fois pour les valences positives et négatives**. La surgénéralisation est habituellement expliquée par une altération des fonctions exécutives, aboutissant à une interruption prématurée, à un stade général sémantique, de la reconstruction du souvenir épisodique et, a fortiori, autobiographique. Dans ce cas, comment expliquer la préservation du versant épisodique chez les fumeurs de cannabis? Il se peut, simplement, que le rappel d'un souvenir épisodique représente une charge de travail moindre que le rappel d'un souvenir épisodique autobiographique. La forte charge de travail représentée par les éléments sémantiques, épisodiques, émotionnels et par la mise en branle de nombreuses fonctions exécutives au cours du rappel en mémoire autobiographique pourrait simplement rendre ce type de souvenirs plus sensible à des altérations exécutives. Cependant, l'hypothèse d'une altération des processus émotionnels, qui sous-tendent les souvenirs autobiographiques et s'expriment par la valence émotionnelle, pourrait constituer, dans ce domaine, un sujet

d'investigation tout à fait pertinent, que nous développerons dans notre partie « hypothèses et objectifs ».

La fraction de souvenirs surgénéralisés au sein des souvenirs autobiographiques semble augmenter de concert avec la consommation de cannabis, quelle que soit la valence émotionnelle des souvenirs (40). On considère classiquement que la stratégie d'évitement cognitif des émotions négatives, primum movens des stratégies de surgénéralisation, aboutit à un mode de récupération généralisé pour tous les souvenirs, quelle que soit leur valence. Une atteinte aspécifique des processus émotionnels, dans cette situation de consommation de cannabis, ne pourrait-elle pas constituer une explication séduisante, aux côtés d'une atteinte des fonctions exécutives ?

2- Cannabis et syndrome de stress post-traumatique

L'étude de cette association trouve sa place dans le cadre du travail traitant des troubles de la mémoire autobiographique et du cannabis. En effet, qu'est ce qu'un syndrome de stress post-traumatique (SSPT) sinon un accès douloureux, involontaire et récurrent aux souvenirs autobiographiques traumatiques, chargés d'émotions négatives ? On peut également constater, au cours du SSPT, la présence de stratégies de surgénéralisation des souvenirs autobiographiques, que l'on retrouve aussi chez les consommateurs de cannabis.

Un lien entre l'occurrence d'un SSPT et le développement d'un abus de substance n'est pas rare, en particulier pour le cannabis, dont la consommation augmente parallèlement à la sévérité de la symptomatologie traumatique initiale (9). Chez les adolescents, on retrouve une corrélation statistique entre la sévérité de la symptomatologie du SSPT et l'abus de cannabis. Le risque relatif de présenter une dépendance au cannabis est 3 fois supérieur chez des adultes atteints de SSPT en comparaison à des sujets témoins (21).

Il semblerait, chez ces sujets atteints de SSPT qui consomment, que le cannabis leur soit d'une aide précieuse dans la gestion de la symptomatologie du SSPT, et en particulier pour la symptomatologie d'hypervigilance (9).

En interrogeant les sujets consommateurs de cannabis présentant une symptomatologie traumatique sur leurs motifs de consommation, on retrouve la notion de volonté de régulation

symptomatologique, le désir d'introspection ou la nécessité de mettre en place une stratégie d'adaptation aux symptômes (9).

Le cannabis pourrait également être utilisé par ces patients comme un régulateur à court terme des émotions ou pour atténuer des états thymiques ou cognitifs désagréables (9).

On voit ici poindre la notion de régulation de l'expression des émotions par le cannabis, dans le sens d'une atténuation des émotions négatives liées à la reviviscence des souvenirs traumatiques. De plus**,** il se pourrait que le cannabis, dans le cadre du SSPT représente une stratégie d'adaptation par son effet au niveau de la surgénéralisation des souvenirs. **Il semble en effet que ce mode d'accès aux souvenirs soit lié à une amélioration de la symptomatologie chez les patients atteints de SSPT, constituant une stratégie d'évitement cognitif**.

F Cannabis et mémoire : synthèse

- Le cannabis semble être à l'origine de **nombreux troubles cognitifs**, a priori réversibles après une durée d'abstinence variable, selon la durée d'intoxication. Certains éléments, mis en évidence durant les tests de laboratoire en **mémoire déclarative** sont désormais bien connus, comme les troubles de l'**encodage**, voire de la **consolidation**. Les résultats des tests réalisés en **mémoire épisodique** demeurent disparates, retrouvant tantôt une diminution des performances chez les consommateurs, tantôt une absence de modification. Les **fonctions exécutives** ont également été étudiées : des altérations de la flexibilité mentale, des fonctions attentionnelles ou de l'inhibition ont été retrouvées. Ces altérations ne sont pas sans conséquences au plan mnésique et sont potentiellement sources d'un plus grand nombre d'intrusion d'erreurs dans les réponses des sujets consommateurs.
  Plus récemment, des atteintes de la **mémoire prospective** ont pu être mises en évidence.
- En **neuro-imagerie**, des modifications structurales et fonctionnelles de zones impliquées de manière cruciale dans la mémoire sont retrouvées chez les consommateurs de cannabis. **Cortex préfrontal dorsolatéral** ou **médian**, **hippocampe**, plusieurs **gyri temporaux**, **amygdale** et **cortex cingulaire** présentent

ainsi des modifications de leur activité chez ces sujets. Ces résultats ont cependant été obtenus par le biais de tâches mnésiques différentes et peuvent concerner plusieurs étapes du processus mnésique (encodage, consolidation, rappel immédiat ou différé). Cela en rend la synthèse délicate. Malgré cela, les nombreuses données similaires dans la littérature constituent un faisceau d'arguments pour impliquer les cannabinoïdes et le système endocannabinoïde dans la modulation des processus mnésiques.

- Dans ce domaine de la **modulation des processus mnésiques par les cannabinoïdes**, l'**expérimentation animale** a mis le focus sur les processus d'extinction et de consolidation d'éléments associés à une charge émotionnelle. Ceci serait une piste prometteuse chez l'humain, pour lequel des modifications de l'activation amygdalienne ont été mises en évidence au cours de la consommation de cannabis. L'étude de l'impact de ces modifications au plan mnésique reste, très largement, à mettre en œuvre.

- La réalisation d'**EEG de sommeil** chez l'humain a permis de montrer une modification de l'architecture du sommeil induite par les cannabinoïdes. La durée et la qualité des phases de sommeil paradoxal et à ondes lentes (phases 2 et 3) sont modifiées. C'est au cours de ces phases de sommeil qu'une part importante de la mémoire autobiographique est consolidée. Ceci renforce les hypothèses impliquant les cannabinoïdes dans un trouble de la consolidation en mémoire autobiographique.

Afin de réaliser la synthèse et l'étude de ces différentes données, la mémoire épisodique autobiographique apparaît comme un matériau de premier choix. En effet, l'élaboration de souvenirs autobiographiques requiert la mobilisation d'importantes ressources exécutives. Ceci permet de mettre en évidence de manière sensible l'éventuelle implication d'un déficit exécutif dans les troubles de la mémoire autobiographique chez les consommateurs de cannabis. De plus, ce type de mémoire, testée dans des conditions écologiques, donne l'occasion d'étudier la répartition et la qualité des souvenirs sur la vie entière, ce que ne permettent pas, ou peu, des tests centrés sur la mémoire épisodique simple. Enfin, la richesse de la mémoire autobiographique est également constituée par ses détails phénoménologiques associés, et notamment ses détails émotionnels. Un intérêt plus particulier pour ce domaine émerge ces dernières années, car il influence directement la qualité de l'encodage, de la

consolidation et, in fine, du rappel des éléments de mémoire autobiographique. Son étude plus précise, par le biais de tests adaptés, comme le TEMPau, voire par des études en neuro-imagerie ou par EEG s'avèrerait hautement intéressante.

Ainsi, la mise au point d'un protocole d'étude neuropsychologique de la mémoire autobiographique chez les consommateurs de cannabis pourrait permettre d'évaluer les divers éléments sus-cités. Nous allons à présent nous atteler à la description d'un tel protocole, visant à évaluer les fonctions exécutives, la mémoire de travail, la mémoire autobiographique et ses composantes phénoménologiques chez des sujets fumeurs de cannabis.

III Protocole d'étude

Cette partie va décrire la mise en place d'un protocole d'étude cas/témoins pilote visant à évaluer les effets de la consommation de cannabis sur la mémoire autobiographique. Nous avons, pour la partie centrale du protocole, choisi d'utiliser l'outil permettant de tester cette mémoire dans les conditions les plus écologiques : le TEMPau, test développé par Pascale Piolino (84).

La passation de ce test sera complétée par plusieurs évaluations cognitives et un dépistage d'éventuels troubles psychiatriques, éléments que nous détaillerons après avoir précisé les caractéristiques de notre population d'étude.

A Justification de l'étude

La mise en place de ce protocole étudiant la spécificité des souvenirs autobiographiques épisodiques nous apparait importante pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, ce sujet précis a été, jusqu'alors, peu exploré.

La mémoire autobiographique, ensuite, est un système très important, permettant aux individus de forger leur identité et d'anticiper l'avenir. Il nous semble donc que l'étude de facteurs pouvant influencer ce système présente un grand intérêt en neuropsychiatrie.

L'étude de la mémoire autobiographique permet, en outre, d'aborder le fonctionnement intégré de plusieurs systèmes (mémoire de travail, fonctions exécutives, émotion, mémoires épisodique et sémantique). Cette approche nous semble plus intéressante que des tests de laboratoires centrés sur l'un ou l'autre de ces systèmes. Ainsi, l'étude de la mémoire autobiographique peut nous permettre d'accéder à une meilleure connaissance des subtiles interactions existant entre divers processus cognitifs.

Le cannabis est un produit très largement consommé, aussi bien en France que dans le monde. Il nous semble donc important d'en étudier les effets, afin de mieux comprendre son action, d'adapter notre discours vis-à-vis des patients consommateurs et d'informer le public.

De plus, l'étude des effets cérébraux du cannabis et l'étude de la mémoire s'enrichissent mutuellement. L'étude du fonctionnement cérébral particulier d'un sujet sous l'influence de ce produit peut, en effet, nous éclairer sur l'activité physiologique du système endocannabinoïde, que l'on connait encore peu.

Enfin, la meilleure connaissance du fonctionnement de ce système pourrait nous permettre, à terme, de développer des thérapeutiques intervenant spécifiquement à ce niveau.

B Hypothèses et objectifs

Après lecture d'une partie de l'abondante littérature traitant des rapports entre la consommation de cannabis et la mémoire, les fonctions exécutives, les facultés émotionnelles et le sommeil, nous avons formulé **plusieurs hypothèses**.

- Les cannabinoïdes semblent altérer la consolidation mnésique. La consolidation, serait également bloquée en expérimentation animale par un agoniste des récepteurs CB1. S'il en était de même pour les consommateurs de cannabis, ils devraient présenter des souvenirs autobiographiques relatifs à la période d'intoxication, voire précédant le début de l'intoxication, de spécificité moindre. En effet, les souvenirs autobiographiques, stockés à très long terme, sont tributaires de nombreux passages en reconsolidation, au gré des remémorations. Ils seraient donc très sensibles à une modification des capacités de consolidation et de reconsolidation. Ainsi, l'étude de la mémoire autobiographique constitue un excellent matériau pour confirmer l'influence du cannabis sur ces phénomènes. **Si l'hypothèse d'une altération de la consolidation par le cannabis se vérifiait, on devrait assister à une réduction de la spécificité des souvenirs autobiographiques formés après le début de l'intoxication, en comparaison à des sujets témoins. Il serait alors également possible que la spécificité des souvenirs antérieurs aux premières consommations soit réduite chez les fumeurs de cannabis, par le biais d'une action de ce dernier sur la reconsolidation.**

- Les résultats obtenus en expérimentation animale démontrent une intervention du système endocannabinoïde au niveau de l'extinction des souvenirs émotionnels aversifs, les résultats obtenus chez l'humain attestent d'une activité des cannabinoïdes au niveau amygdalien. La question d'une modification de la spécificité des souvenirs autobiographiques, via une modification des processus émotionnels, peut donc être posée. Cela pourrait expliquer la surgénéralisation constatée des souvenirs autobiographiques chez les consommateurs de cannabis. De plus, le fait de séparer et de systématiquement explorer souvenirs à valence négative et souvenirs à valence positive peut permettre la mise en évidence d'un effet différent du cannabis sur la mémoire épisodique autobiographique en fonction de la valence de l'émotion associée. Compte tenu des résultats obtenus en expérimentation animale, où un agoniste des récepteurs CB1 entraîne une extinction accélérée des souvenirs aversifs, **nous formulons l'hypothèse que les souvenirs à valence émotionnelle négative, chez les fumeurs de cannabis, seront moins nombreux, moins intense et plus généralisés que les souvenirs à valence positive, en comparaison à des sujets témoins**.

- Plusieurs études ont souligné le fait que l'altération de la spécificité des souvenirs épisodiques était parallèle à l'atteinte des fonctions exécutives. A fortiori, ceci devrait se vérifier pour la dimension autobiographique de la mémoire épisodique. Certaines fonctions exécutives ont régulièrement été citées comme éléments déterminant la qualité du rappel en mémoire autobiographique épisodique. Il s'agit, en particulier, de la flexibilité mentale, de la fonction d'inhibition, de la mise à jour en mémoire de travail. Il s'avère donc intéressant de tester ces fonctions chez les fumeurs de cannabis, en parallèle de la mémoire autobiographique. Si l'hypothèse d'une modification des caractéristiques des souvenirs épisodiques autobiographiques parallèle à la modification des fonctions exécutives se vérifiait, on constaterait des corrélations au niveau des résultats de plusieurs tests. **Nous chercherons donc à vérifier que le degré de spécificité des souvenirs autobiographiques épisodiques produits par les sujets au cours de l'étude est corrélé aux performances réalisées au TMT B, au Stroop Test et au PASAT.**

Les objectifs principaux de notre étude seront donc :

- La mise en évidence, chez les sujets consommateurs de cannabis, d'une réduction plus marquée de la spécificité des souvenirs autobiographiques pour les périodes de vie suivant le début de la consommation régulière que pour celles la précédant.
- De montrer qu'il existe, chez les sujets fumeurs de cannabis, une réduction plus importante de la spécificité des souvenirs à valence émotionnelle négative, en comparaison aux souvenirs à valence positive.

L'objectif secondaire sera de mettre en évidence une corrélation entre la réduction de spécificité des souvenirs autobiographiques et une altération des fonctions exécutives testées dans notre protocole.

C Population étudiée

Notre étude est une **étude cas/témoins**. Nous allons à présent décrire les critères d'inclusion et de non-inclusion des sujets consommateurs de cannabis et des sujets témoins.

1- Critères d'inclusion

Pour être inclus dans cette étude pilote, les sujets, de sexe masculin ou féminin, doivent être de **langue maternelle française**, consommateurs de cannabis réguliers, au moins 5 jours par semaine. Il s'agit ici d'une manière de recruter préférentiellement des sujets faisant un **usage chronique du cannabis**, afin d'homogénéiser l'imprégnation en cannabinoïdes au sein de la population étudiée. Les différents patients recrutés répondent aux critères diagnostiques de l'usage nocif ou de la dépendance, pour le cannabis.

Concernant leur âge, les sujets de l'étude doivent avoir **entre 25 et 50 ans**, afin de ne pas biaiser les résultats du test de mémoire autobiographique par des modifications mnésiques inhérentes à l'avancée en âge.

L'abstinence cannabique au moment du test n'est pas requise pour participer à l'étude, puisque la consommation aiguë de cannabis ne semble pas interférer de manière significative avec la récupération d'informations déjà encodées. De plus, du fait que le TEMPau ne

comporte pas de durée de passation limitée, la réduction de fluence verbale ou le déficit attentionnel provoqués par la consommation récente de cannabis ne constituent pas un obstacle.

La **consommation moyenne d'alcool** doit, quant à elle, se situer en dessous de 14 verres standards par semaine pour les femmes et sous 21 verres standards par semaine pour les hommes.

La consommation de tabac étant, de manière quasi-systématique, associée à la consommation de cannabis, ce facteur ne constitue pas un obstacle à l'inclusion d'un sujet dans l'étude.

Enfin, évidemment, les sujets participant à l'étude doivent être **volontaires**, avoir été **informés des objectifs** de recherche et avoir donné un **accord de participation par écrit**.

2- Critères de non inclusion

Ne peuvent être inclus dans cette étude des sujets atteints de toute **pathologie affectant le système nerveux central** ou maladie de nature à perturber les évaluations neuropsychologiques.

Au plan psychiatrique, les sujets inclus dans l'étude ne doivent pas actuellement présenter, ni avoir d'antécédents, de **troubles psychiatriques** inventoriés dans le MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview).

Tout sujet actuellement traité par un **médicament psychotrope** ne peut être inclus dans l'étude.

Un sujet ayant eu, au cours de sa vie, des **antécédents de dépendance à un autre produit** psychotrope ne peut être inclus dans l'étude. Il est également demandé aux sujets de ne pas avoir consommé d'autres substances psychoactives que le cannabis, hormis tabac et alcool, au cours du dernier mois.

Compte tenu de la nature perceptivo-visuelle et auditive de certaines épreuves cognitives, les patients présentant des **déficiences sensorielles** (vision et audition) non corrigées ne seront pas inclus dans l'étude.

D Population témoin

Afin de dégager d'éventuelles modifications des performances mnésiques chez les sujets consommateurs de cannabis, nous avons comparé leurs résultats à ceux obtenus auprès d'une population témoin.

1- Critères d'inclusion

Les sujets témoins sont **appariés un à un** avec les sujets consommateurs de cannabis, pour le sexe et pour l'âge, à +/- 2 ans. Leur âge est néanmoins compris **entre 25 et 50 ans**.

Les autres critères d'inclusion sont semblables à ceux requis pour les sujets consommateurs, à savoir : **langue maternelle française**, **information** quant à l'étude, **accord écrit** de participation fourni par le sujet.

La **consommation d'alcool moyenne** des sujets témoins doit également se situer sous 14 verres par semaine pour les femmes et sous 21 verres par semaine pour les hommes.

2- Critères de non-inclusion

Ils sont identiques aux critères de non-inclusion mis en place pour les sujets consommateurs de cannabis, à savoir la présence d'un **trouble neurologique**, la prise actuelle d'un **traitement psychotrope,** la **consommation de produits psychotropes** au cours du dernier mois (à l'exception du tabac et de l'alcool), la présence d'un **trouble psychiatrique** actuel ou passé ou d'une **déficience sensorielle**.

De plus, ces sujets ne doivent évidemment pas présenter de critères de **dépendance, actuelle ou passée, au cannabis ou à tout autre produit psychotrope**.

E Tests

1- Evaluation clinique

1.1- Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

Cette étape préalable de l'évaluation est importante, afin de ne pas voir les résultats des tests ultérieurs biaisés par la présence d'antécédents psychiatriques ou de troubles mentaux évolutifs. En effet, comme nous l'avons vu, des troubles tels qu'un épisode dépressif, un syndrome de stress post-traumatique ou une psychose modifient les caractéristiques des souvenirs autobiographiques épisodiques.

Le MINI, développé en 1992 puis remis à jour en 94 et 98 par Sheehan et Lecrubier, constitue un entretien diagnostic structuré, d'une durée de passation d'une quinzaine de minutes et explorant de manière standardisée les principaux troubles de l'axe I du DSM-IV, ainsi que la personnalité dyssociale.

Sa passation permet donc de faire le point sur d'éventuelles pathologies associées à la consommation de cannabis, modifiant pour leur propre compte les caractéristiques des souvenirs autobiographiques.

1.2- Evaluation de la consommation de cannabis et de tabac

Cet item est évalué de manière assez simple, par le relevé des principales caractéristiques significatives de la consommation :

- Date du début de la consommation de cannabis.
- Date du début de la consommation régulière, c'est-à-dire plus de 5 jours par semaine.
- Type de produit actuellement consommé (haschich, herbe, huile, autre).
- Modalité de consommation (joint, pipe, pipe à eau, ingestion, autre).
- Fréquence de la consommation quotidienne de cannabis (nombre de joints, de pipes, de « douilles » par jour).
- Estimation de la consommation hebdomadaire en grammes.
- Effet recherché.

- Evaluation de la consommation de tabac associée, en paquets/année et en fréquence de consommation quotidienne actuelle.

On relève ainsi les caractéristiques de la consommation de cannabis que diverses études ont incriminé dans l'apparition de modifications des fonctions mnésiques : âge d'initiation, fréquence de consommation, durée d'usage, estimation de la quantité totale de cannabis consommée. La consommation de tabac est également relevée, dans l'idée de comparer ultérieurement notre population de fumeurs de cannabis à une population de fumeurs de tabac aux consommations similaires.

1.3- Echelle de dépression de Beck

Cette échelle, développée en 1997 par Aaron Beck, est ajoutée à l'évaluation clinique afin de mettre à jour plus finement la présence d'items dépressifs, qui, bien que pouvant être modérés, sont fréquemment constatés chez les consommateurs de cannabis. L'analyse ultérieure des données devra prendre en compte cet éventuel facteur modifiant les caractéristiques des souvenirs autobiographiques. Le score de cette échelle ne constitue pas un critère de non-inclusion, puisque nous nous basons sur le MINI pour dépister les épisodes dépressifs. Cette échelle ne fournit donc qu'un score de dépression « sub-syndromique ».

2- Bilan neuropsychologique

2.1- Test de vocabulaire

Ce test se compose de 33 mots, énoncés au sujet afin qu'il en donne la définition. En fonction de la justesse de la définition proposée, la réponse est cotée 0, 1 ou 2. Le score maximal est donc de 66. Ce test vise, avec les suivants, à avoir une idée approximative du niveau intellectuel des sujets de l'étude, afin de les apparier, par la suite, à une population témoin.

2.2- Test de substitution symbole-chiffre (Digit Symbol Substitution Test ou DSST)

Ce test mesure la célérité psychomotrice ainsi que les performances en mémoire de travail. Il se compose d'une grille où le sujet doit faire concorder des symboles avec des chiffres, selon une correspondance établie. Il s'agit d'un test chronométré, d'une durée de 120s, le but étant de compléter la grille de substitution en allant le plus loin possible et en faisant le moins d'erreurs possibles. Dans le cadre de notre protocole, ce test sert également à apparier sujet consommateurs de cannabis et sujets témoins sur le plan des performances cognitives.

2.3- Test des similitudes

Il s'agit d'un test mesurant l'aptitude à former des concepts. Il s'agit donc d'une mesure des capacités de conceptualisation, qui font partie des fonctions exécutives. Il s'agit pour le sujet, au cours de ce test, de donner le ou les points communs entre les deux mots énoncés. Le test comprend 19 paires de mots, de difficulté croissante. La cotation est réalisée comme suit : 2 points lorsque la réponse reflète une généralisation abstraite entre les deux items (exemple : cuiller et fourchette : « ce sont des couverts »), 1 point lorsque la réponse porte sur un attribut commun aux deux items (exemple : cuiller et fourchette : « faites de métal ») et 0 point lorsque le sujet ne donne pas la bonne réponse. Ce test sert, lui aussi, à apparier sujets consommateurs de cannabis et sujets témoins quant à leurs performances cognitives.

2.4- Test d'information

Ce test se constitue de 28 questions, de la plus simple à la plus compliquée, reflétant le niveau de culture générale du sujet. On lui demande par exemple de définir un thermomètre dans les premières étapes ou d'expliquer ce qu'est un copte dans les dernières. Ce test est le dernier des 4 tests de notre batterie visant à apparier les sujets consommateurs de cannabis à un groupe de sujets témoins au plan des capacités cognitives.

2.5- Epreuve des symboles

Cette épreuve mesure les capacités d'attention visuelle et de balayage visuel, ainsi que les performances en mémoire de travail. Le sujet doit déterminer si un, au moins, parmi 2 symboles est présent dans une suite de 5 symboles. Le test se compose de 4 pages de 15 lignes de symboles. Il est chronométré et dure 120 secondes. Le but est d'arriver le plus loin tout en faisant le moins d'erreurs possibles. Ce test permet donc d'évaluer, en plus de la mémoire de travail, les capacités attentionnelles des sujets. L'évaluation de cette dimension a également son importance, au moment de l'analyse des résultats, puisque les troubles de l'attention, potentiellement présents chez les sujets consommateurs de cannabis, peuvent jouer un rôle dans la modification des résultats obtenus au test de mémoire autobiographique (intégration incomplète des consignes, oubli de la période de vie testée, difficulté de maintien d'une attention soutenue au cours des épreuves, par exemple).

2.6- Mémoire des chiffres

Ce test permet d'évaluer l'empan en mémoire de travail. Le test comporte deux parties. La première nécessite de répéter, dans le même ordre que l'énoncé, des suites de chiffres de longueur croissante. Ceci met en œuvre la boucle phonologique de la mémoire de travail et évalue donc l'empan direct. La deuxième partie du test nécessite de répéter des suites de chiffres de taille progressivement croissante cette fois dans l'ordre inverse de leur énoncé. Cette partie du test active l'administrateur central de la mémoire de travail et augmente donc la charge en mémoire de travail. D'ordinaire, et de manière logique, l'empan inverse est donc inférieur à l'empan direct. Le test est interrompu, pour les deux parties, en cas d'échecs successifs aux 2 essais d'un même item.

Il est important d'évaluer, dans le cadre de cette étude, les capacités des sujets en mémoire de travail. Certains auteurs ont en effet incriminé une altération de la mémoire de travail, en plus d'altérations des fonctions exécutives, dans la genèse des modifications des caractéristiques des souvenirs épisodiques chez les consommateurs de cannabis. Il s'avère donc intéressant de vérifier la validité de cette hypothèse en conditions écologiques.

2.7- Séquence lettres-chiffres

Il s'agit d'une épreuve où une suite de lettres et de chiffres, dans un ordre aléatoire, est énoncée au sujet. Ce dernier doit ensuite les trier et restituer cette suite en énonçant d'abord les chiffres par ordre croissant, puis les lettres par ordre alphabétique. La longueur des suites énoncées est progressivement augmentée tout au long du test. Le test est interrompu en cas de 3 échecs successifs pour un même item. Ce test évalue les capacités de maintien et de manipulation de l'information en mémoire de travail. Ces deux dimensions sont particulièrement importantes à évaluer, dans le cadre de notre étude, puisqu'elles interviennent dans la reconstruction des souvenirs épisodiques autobiographiques spécifiques.

2.8- Trail making test (TMT) A et B

Cette épreuve se décompose en 2 sous-parties. Le TMT A, d'abord, consiste à relier des points numérotés entre eux, au stylo, par ordre croissant. Le TMT B, ensuite, repose sur un principe similaire, mais il s'agit cette fois de relier des points numérotés et des points porteurs de lettres. Le but est de les relier par ordre croissant et ordre alphabétique, en intercalant une lettre après chaque chiffre (1-A-2-B-3-C…). Cette épreuve est chronométrée et le nombre d'erreurs éventuellement faites est relevé.

Le TMT évalue l'attention visuelle, pour le TMT A, en plus de la flexibilité mentale, pour le TMT B. L'évaluation de cette dernière fonction exécutive est importante chez des consommateurs de cannabis. En effet, comme nous l'avons vu, elle est diminuée pour certains d'entre eux et son apparition, au cours de l'ontogenèse, serait l'un des facteurs permettant l'émergence de la mémoire épisodique autobiographique.

2.9- Stroop test

Ce test constitue une tâche d'évaluation des capacités attentionnelles et d'inhibition, basée sur l'effet d'interférence proposé par J .R. Stroop en 1935. Il consiste en 4 planches successives, où le patient doit effectuer des tâches en étant chronométré. La première tâche consiste à annoncer successivement la couleur de 50 pastilles, le plus rapidement possible. La seconde consiste à lire 50 mots, écrits en noir : ces mots désignent les couleurs rouge, bleu, jaune et

vert. La troisième tâche est identique, mais cette fois les mots sont imprimés dans leur couleur. La quatrième et dernière tâche évalue les capacités d'inhibition en demandant au sujet de donner la couleur dans laquelle sont imprimés les noms de couleurs jaune, rouge, vert et bleu, mais cette fois imprimés dans des couleurs incongruentes.

L'évaluation de l'inhibition a son importance dans notre étude, car cette fonction exécutive semble jouer un rôle dans la reconstruction des souvenirs épisodiques autobiographiques et serait, de surcroit, potentiellement modifiée par la consommation de cannabis. Il s'avèrerait donc intéressant de corréler les scores obtenus en mémoire autobiographique épisodique à ceux obtenus au test de Stroop chez les sujets de l'étude.

2.10- PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)

Elaboré par Gronwald et Sampson en 1974, ce test était initialement utilisé pour évaluer l'attention. Il permet néanmoins de détecter une atteinte des capacités de maintien, de manipulation et de mise à jour en mémoire de travail. Précisément, il sera utilisé pour évaluer les capacités de mise à jour en mémoire de travail chez un sujet ne présentant pas de déficit patent à la passation du test de séquence lettres-chiffres, ce dernier évaluant seulement les capacités de maintien et de manipulation en mémoire de travail. Le PASAT se compose de deux suites de chiffres, énoncés toutes les 3 secondes pour la première et toutes les 2 secondes pour la deuxième. Le sujet doit en permanence effectuer l'addition des 2 derniers chiffres énoncés et annoncer les résultats successifs obtenus. Au cours de ce protocole, nous n'utiliserons que la suite de chiffres énoncés toutes les 3 secondes, qui apparait assez sensible, afin de ne pas surcharger l'évaluation.

L'évaluation de la mise à jour en mémoire de travail, aux côtés de l'évaluation des autres fonctions exécutives comme l'inhibition ou la flexibilité mentale, nous semble judicieuse, puisque ces paramètres interviennent dans la qualité de la récupération d'informations en mémoire épisodique autobiographique.

3- Questionnaire de mémoire autobiographique

Comme nous l'avions vu dans la partie traitant de l'évaluation de la mémoire autobiographique, le questionnaire TEMPau, développé par Pascale Piolino et son équipe, est le questionnaire de mémoire autobiographique le plus à même d'explorer la spécificité des souvenirs autobiographiques épisodiques ainsi que leurs caractéristiques phénoménologiques.

Il s'agit d'un test particulièrement bien adapté à l'étude de la mémoire autobiographique dans des conditions écologiques.

Nous avons donc choisi d'utiliser ce procédé d'évaluation de la mémoire autobiographique en lui apportant toutefois quelques modifications, de nature à faire émerger des éléments nouveaux dans le cadre de notre étude. Ces modifications ont pu être mises en place grâce au précieux concours de Madame le Dr Cuervo-Lombard, neuropsychologue au CHU de Reims.

Dans un premier temps, les bornes d'âge du test original ont été remodelées, afin d'isoler 2 périodes précédant le début de la consommation de cannabis : l'une recouvrant l'enfance, allant de la naissance à l'âge de 9 ans inclus, l'autre allant de l'âge de 10 ans inclus à l'âge de début des consommations régulières de cannabis. Ensuite, 2 périodes suivant le début de la consommation de cannabis ont été isolées : l'une allant de l'âge de début des consommations jusqu'à un an avant la date de passation du test, l'autre recouvrant la dernière année, à l'exclusion de la dernière semaine. Pour les sujets témoins, la borne entre la deuxième et la troisième période est l'âge de début des consommations du sujet qui leur est apparié.

Ce découpage temporel permet, d'une part, de comparer les caractéristiques des souvenirs autobiographiques avant et après le début de la consommation de cannabis, afin d'évaluer un éventuel effet du produit sur la spécificité des souvenirs. D'autre part, il permet rechercher une différence entre les souvenirs anciens et récents, au sein de la période d'intoxication, permettant ainsi de faire émerger un éventuel effet du cannabis au plan de l'expression des souvenirs autobiographiques, en fonction de leur durée de rétention.

Afin d'explorer de manière plus précise la possible influence de la valence émotionnelle sur l'expression détaillée de souvenirs autobiographiques, une modification a été apportée au test TEMPau original : pour chaque question posée et au sein de chaque période testée, il est demandé au sujet de récupérer un souvenir de valence émotionnelle positive et un souvenir de valence émotionnelle négative. Cette méthode a été mise en place afin de détecter un éventuel

effet valence-dépendant du cannabis sur la spécificité phénoménologique des souvenirs autobiographiques.

Afin de mieux quantifier les caractéristiques du souvenir en lien avec l'émotion, il a également été demandé aux sujets participants à l'étude de coter, sur une ligne de 10 cm allant de « peu intense » à « très intense », l'intensité de l'émotion, positive ou négative, en lien avec le souvenir relaté. L'intensité émotionnelle liée à un souvenir est connue pour moduler la qualité de sa rétention et les caractéristiques phénoménologiques de son expression, il nous apparaît donc important d'étudier ce qu'il en est chez les consommateurs de cannabis.

De plus, le degré de signification personnelle, relatif au self actuel du sujet, a également été évalué par une méthode similaire, le sujet cotant sur une ligne de 10 cm allant de « insignifiant » à « très important ».

Aux côtés de l'émotion, la perspective visuelle constitue une caractéristique phénoménologique importante des souvenirs autobiographiques épisodiques. Elle a donc systématiquement été évaluée, en demandant aux sujets si le souvenir rappelé l'était d'une position d'acteur, de spectateur ou des deux. Aucune étude, à notre connaissance, n'a évalué le rôle du cannabis quant à la perspective visuelle des souvenirs autobiographiques. Etant donné qu'une étude a retrouvé une surgénéralisation des souvenirs autobiographiques chez les consommateurs de cannabis, il pourrait s'avérer intéressant de vérifier si cette surgénéralisation s'accompagne d'un rappel plus fréquent en position de spectateur. Si cette hypothèse se vérifiait, l'appétence pour le cannabis des sujets atteints de syndrome de stress post-traumatique, et l'efficacité subjective dans la gestion de ses symptômes pourraient trouver un début d'éclaircissement.

Enfin, chaque souvenir élaboré a été évalué par le biais du paradigme Remember/Know, afin de préciser davantage le caractère épisodique de chaque souvenir. Il a ainsi été demandé au sujet, après chaque production de souvenir, s'il se souvenait, s'il savait ou s'il supposait que l'épisode relaté s'était produit.

Ainsi, grâce à cette version modifiée du TEMPau, nous chercherons à évaluer, au sein de ce protocole, l'effet de la consommation régulière de cannabis sur :

- la spécificité des souvenirs autobiographiques épisodiques,
- la qualité de la rétention des souvenirs, en fonction de leur durée de rétention,

- la qualité phénoménologique de l'expression du souvenir, en fonction de sa valence et de son intensité émotionnelle,
- la perspective visuelle à partir de laquelle les souvenirs autobiographiques sont reconstruits.

F Résultats

Avant toute chose, précisons que les données qui vont suivre restent sujettes à caution, du fait du faible effectif de sujets pour le moment inclus dans l'étude.

En effet, comme nous l'expliquerons dans notre partie traitant des limites de l'étude, le recrutement de sujets consommateurs de cannabis n'est pas aisé.

Sur les 7 sujets consommateurs de cannabis interviewés à ce jour, 4 correspondaient effectivement aux critères d'inclusion et ont donc pu intégrer l'étude. 4 sujets témoins leur ont été appariés. Nous allons à présent exposer les données recueillies auprès de ces deux populations et en examiner les différences. Celles-ci, bien que non significatives du fait du faible effectif, peuvent d'ores et déjà nous conduire à esquisser quelques pistes de réflexion.

1- Caractéristiques générales

L'âge moyen des sujets consommateurs de cannabis inclus est de 37,25 ans. Trois d'entre eux ont un niveau d'étude correspondant au passage du baccalauréat, le quatrième un niveau bac+2. Leur consommation de cannabis a débuté en moyenne à 17,5 ans, pour devenir régulière un an plus tard. En moyenne, ces sujets fument 4 joints par jours, pour une quantité cumulée de 5 grammes d'herbe ou de haschich par semaine. Un sujet présente une dépendance au cannabis, alors que les 3 autres sujets remplissent les critères diagnostiques de l'usage nocif. La consommation tabagique moyenne, dans cette population, est de 7 cigarettes par jour, pour un tabagisme évalué à 6 paquets/année.

L'âge moyen des sujets témoins est de 35,5 ans. Leur niveau d'étude est plus élevé que les sujets consommateurs de cannabis, avec 2 sujets ayant un niveau supérieur à bac+5, un ayant un niveau bac+2 et un niveau baccalauréat. Ces 4 sujets ont déjà expérimenté le cannabis,

sans jamais avoir présenté de consommation régulière. Au plan de la consommation tabagique, un sujet est fumeur, à 5 cigarettes par jour, 2 sont d'anciens fumeurs et le dernier n'a jamais fumé.

2- Niveau global

Voici un tableau présentant les moyennes obtenues par nos deux populations aux tests visant à les apparier quant au niveau intellectuel :

	DSST		Vocabulaire	Similitudes	Informations
	N.cases	N.erreurs			
Sujets *(moyenne)*	82,25	0	29,33	18,5	18,75
Témoins *(moyenne)*	73,5	0,5	35,25	22	20,75

De manière globale, on constate de moins bonnes performances aux tests verbaux chez les sujets consommateurs de cannabis. Cet état de fait pourrait être le reflet du niveau d'études moindre dans cette population. Le recrutement ultérieur devra donc tenir compte de cette donnée et essayer d'homogénéiser les niveaux d'étude entre les deux populations.

En revanche, au DSST, les sujets fumeurs de cannabis réalisent de meilleures performances que les sujets témoins. Cette donnée restera à confirmer sur des échantillons de population plus vastes. Il semble cependant que les sujets consommateurs de cannabis jusqu'alors inclus ne présentent pas d'altérations majeures de la célérité psychomotrice. Ce test est intéressant, car, à l'inverse des tests verbaux, il ne dépend pas des facteurs environnementaux (études, éducation, milieu social). Ainsi, même si les niveaux d'études diffèrent fortement entre nos deux populations, l'écart constaté aux tâches verbales ne reflèterait pas le niveau intellectuel non verbal.

3- Echelle de dépression

Contrairement à ce que l'on aurait pu attendre après examen de la littérature, les sujets consommateurs de cannabis présentent un score plus faible à la passation de l'échelle de dépression de Beck que les sujets témoins. Si ce résultat venait à se confirmer avec l'augmentation d'effectif de l'étude, nous pourrions avancer une explication. En effet, il est

possible que la prévalence des items dépressifs, parmi la population générale des consommateurs de cannabis, soit élevée mais que les particularités du recrutement de cette étude, excluant les sujets déprimés ou anxieux, expliquent ce résultat.

4- Mémoire de travail

Voici un tableau reprenant les résultats moyens obtenus par nos deux populations aux tests évaluant les différents aspects de la mémoire de travail :

	Symboles		**Mémoire des chiffres**			**Lettres/ Chiffres**	**PASAT**
	nb d'items	erreurs	ordre direct	ordre indirect	Total		
Sujets *(moyenne)*	45,25	1,75	10,25	7,25	17,5	13,5	52,5
Témoins *(moyenne)*	47	2	11,5	8,25	19,75	13,5	51,25

Le test des symboles retrouve une discrète différence entre les deux populations, ne permettant pas de tirer de conclusions pour le moment.

Au plan de la mémoire des chiffres, on note des résultats globalement moins bons chez les consommateurs de cannabis, pour l'empan direct ou inverse. Ces résultats semblent cohérents, en lien avec l'abondante littérature ayant mis en évidence des atteintes de la mémoire de travail chez les consommateurs de cannabis. L'augmentation de l'effectif de nos deux populations devrait permettre d'affiner ces résultats en mettant éventuellement en lumière un plus grand écart de performance entre les deux populations à l'empan inverse, lorsque la charge de travail augmente.

Le test de séquence lettres/chiffres ne met pas en évidence, pour le moment, de différence entre nos deux populations. Si ces résultats se maintiennent en l'état avec une augmentation d'effectif, cela signerait l'absence de modification de la manipulation de l'information en mémoire de travail chez les sujets consommateurs de cannabis.

Le PASAT, quant à lui, ne met pas, non plus, de différence en évidence. Il faudra cependant vérifier cette donnée après augmentation de l'effectif, car les données semblent très dispersées chez les sujets témoins. Nous ne pouvons donc, pour le moment, avancer de piste quant à une modification de la mise à jour en mémoire de travail dans notre population de fumeurs de cannabis.

5- Fonctions exécutives

Voici à présent un tableau regroupant les tests mesurant les fonctions exécutives ciblées par notre protocole (flexibilité mentale, mise à jour en mémoire de travail et capacités d'inhibition) :

	TMT		PASAT	Stroop			
	a	b		A	B	C	D
Sujets *(moyenne)*	29	55	52,5	26,5	19,75	19	43,75
Témoins *(moyenne)*	26	58,75	51,25	23	18,75	17,75	43,75

Les résultats obtenus au TMT A et au TMT B diffèrent peu. Si ces résultats restaient en l'état à l'avenir, cela signifierait l'absence de déficit d'attention visuelle et de flexibilité mentale chez les sujets consommateurs de cannabis, en comparaison aux sujets témoins.

De même, les résultats obtenus par nos deux populations au PASAT diffèrent très peu, ce qui pourrait, toujours si ce résultat se confirmait, signifier une absence d'altération de la mise à jour en mémoire de travail chez les sujets consommateurs de chanvre.

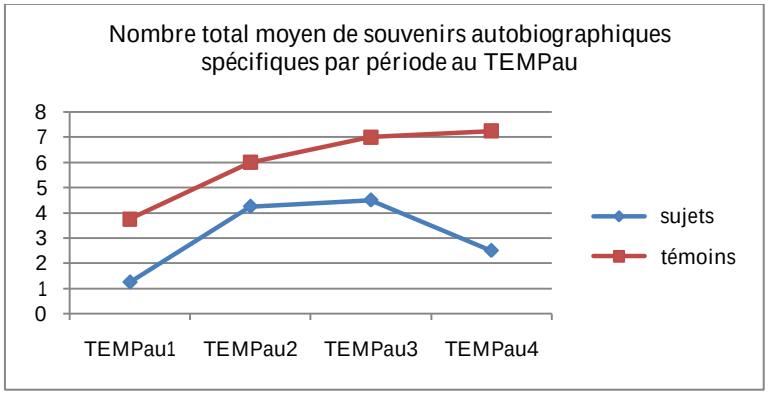
Enfin, les résultats obtenus à l'item D du Stroop Test sont similaires dans les deux populations. Si ce résultat venait à se confirmer dans la suite de notre étude, on pourrait conclure à une absence d'altération manifeste des capacités d'inhibition chez les sujets consommateurs de cannabis. Les résultats obtenus par les sujets consommateurs de cannabis aux items A, B et C du Stroop test sont légèrement inférieurs à ceux des sujets témoins. Ceci est probablement en lien avec la réduction de fluence verbale, classiquement rapportée chez les fumeurs de chanvre.

Les fonctions exécutives des fumeurs de cannabis, testées dans notre protocole, apparaissent donc pour le moment intactes, en comparaison aux sujets témoins.

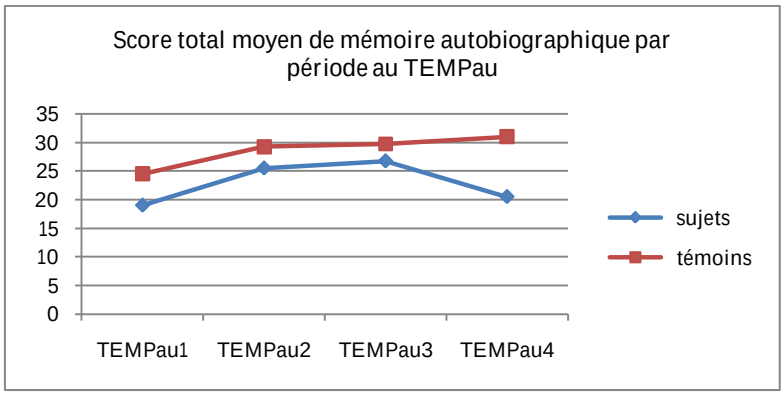
6- Mémoire autobiographique

En premier lieu, et malgré un effectif faible, on constate une réduction de spécificité globale, assez marquée, des souvenirs autobiographiques chez les sujets consommateurs de cannabis. Ce résultat confirme la surgénéralisation des souvenirs autobiographiques mise à jour par la première étude publiée à ce sujet (40). Ainsi, les scores de souvenirs autobiographiques spécifiques (*graphique 1*) ainsi que les scores totaux de mémoire autobiographique (*graphique 2*) apparaissent diminués chez les sujets consommateurs de cannabis. Ces résultats s'observent quelle que soit la période considérée et quelle que soit la valence émotionnelle considérée. L'écart entre les deux populations est surtout flagrant pour la période récente.

Graphique 1, rendant compte de l'écart entre le nombre moyen de souvenirs autobiographiques épisodiques spécifiques, entre sujets et témoins, en fonction des périodes de vie testées :

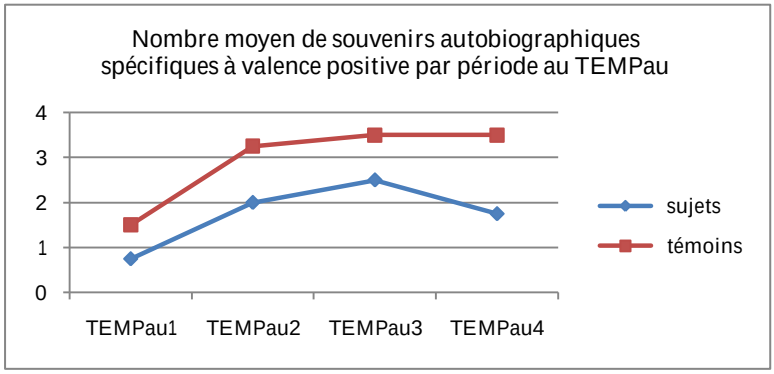


Graphique 2, rendant compte de l'écart entre les moyennes des scores totaux de mémoire autobiographique, entre sujets et témoins, en fonction des périodes de vie testées :

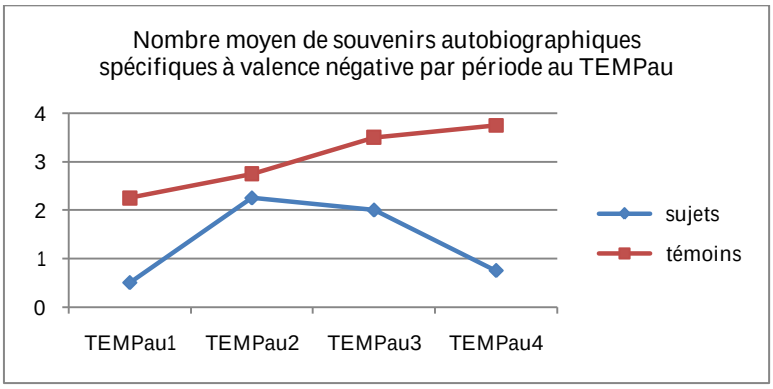


Concernant les valences émotionnelles, on constate des différences au niveau de la surgénéralisation des souvenir, en fonction de leur valence, chez les fumeurs de cannabis. Ainsi, s'ils sont globalement surgénéralisés (*graphiques 1 et 2*), les souvenirs semblent d'autant moins spécifiques que leur valence est négative (*graphiques 3 à 6*). Ceci se vérifie surtout pour la période de l'enfance et pour les deux périodes faisant suite au début de la consommation de cannabis. Cet élément n'est pas retrouvé chez les témoins. Cependant, il convient de rester prudent et de vérifier à nouveau ces éléments lorsque l'effectif de nos deux populations sera plus important.

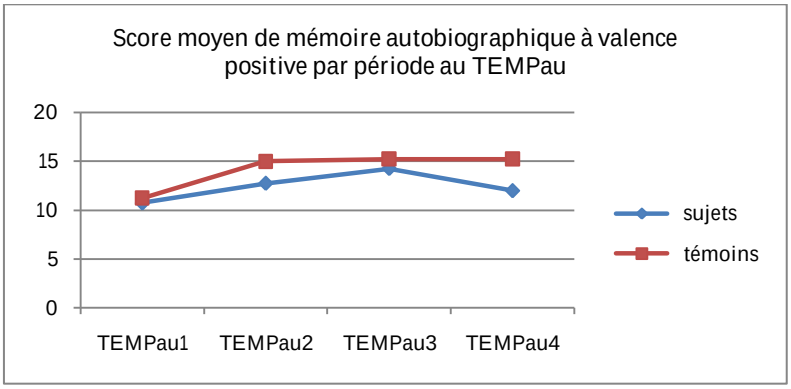
Graphique 3, rendant compte de l'écart entre le nombre moyen de souvenirs autobiographiques épisodiques spécifiques de valence positive, entre sujets et témoins, en fonction des périodes de vie testées :



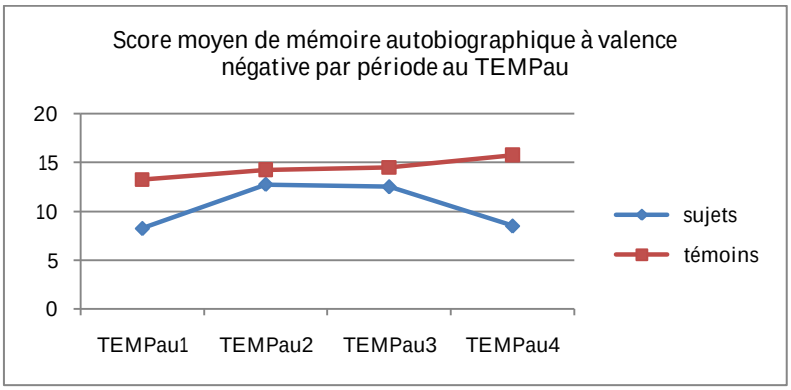
Graphique 4, rendant compte de l'écart entre le nombre moyen de souvenirs autobiographiques épisodiques spécifiques de valence négative, entre sujets et témoins, en fonction des périodes de vie testées :



Graphique 5, rendant compte de l'écart entre les moyennes des scores totaux de mémoire autobiographique à valence positive, entre sujets et témoins, en fonction des périodes de vie testées :

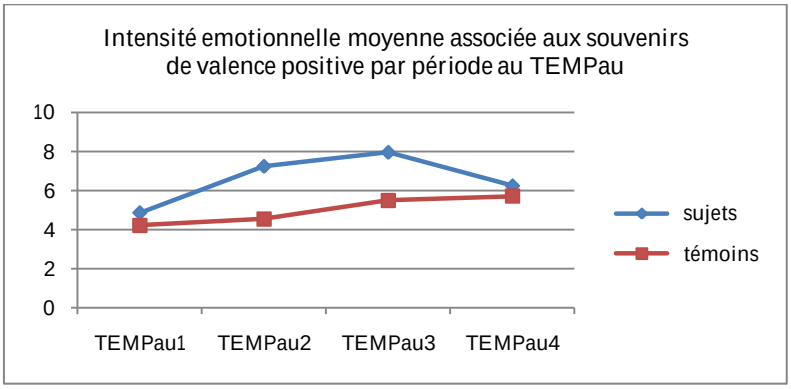


Graphique 6, rendant compte de l'écart entre les moyennes des scores totaux de mémoire autobiographique à valence négative, entre sujets et témoins, en fonction des périodes de vie testées :

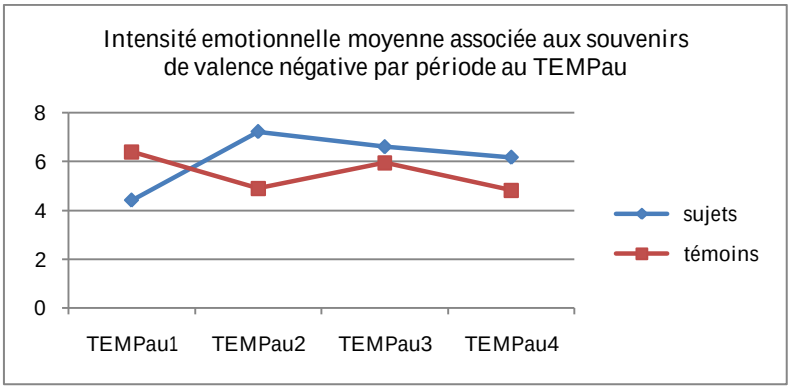


De plus, le vécu émotionnel apparait plus intense lors de la remémoration chez les fumeurs de cannabis, quelle que soit la valence émotionnelle ou la période de vie considérée, à l'exception de l'enfance pour les souvenirs de valence négative (*graphiques 7 et 8*). Ce résultat sera à confirmer au cours du développement de notre étude. S'il venait à se maintenir, il serait interprété comme une contradiction vis-à-vis des résultats de la littérature retrouvant une diminution de l'activité amygdalienne chez les consommateurs de cannabis.

Graphique 7, rendant compte de l'écart entre les intensités émotionnelles associées aux souvenirs de valence positive, chez les sujets et les témoins, en fonction des périodes de vie testées :



Graphique 8, rendant compte de l'écart entre les intensités émotionnelles associées aux souvenirs de valence négative, chez les sujets et les témoins, en fonction des périodes de vie testées :



En l'état actuel de notre travail, on ne retrouve pas de différences flagrantes entre les 2 populations au plan des perspectives visuelles à partir desquelles le souvenir est rappelé. A ce propos, il est difficile d'avancer des conclusions ou des hypothèses, les résultats étant très dispersés.

G Interprétations

De manière générale, on peut dégager plusieurs éléments des premiers résultats obtenus par le biais de notre protocole.

Tout d'abord, les sujets consommateurs de cannabis n'apparaissent pas plus déprimés, à un niveau sub-syndromique, que les sujets témoins.

Il ne semble, ensuite, pas y avoir d'atteinte des fonctions exécutives testées (capacités d'inhibition, flexibilité mentale, attention ou mise à jour en mémoire de travail) chez les consommateurs de cannabis recrutés.

Pour suivre, il semble que le fonctionnement de la mémoire de travail soit perturbé chez les fumeurs de cannabis. Bien que manipulation et mise à jour de l'information en mémoire de travail ne semblent pas modifiées, il convient de rester prudents dans nos conclusions et de vérifier la persistance de cette donnée lorsque l'effectif de nos populations d'étude aura augmenté.

Enfin, au plan de la mémoire autobiographique, la réduction de spécificité des souvenirs chez les sujets consommateurs semble se confirmer, de manière d'autant plus importante que ceux-ci sont récents. Cette réduction pourrait, en outre, davantage concerner les souvenirs de valence négative. Si ces résultats venaient à se confirmer avec l'augmentation des effectifs, plusieurs mécanismes pourraient être avancés pour les expliquer.

En premier lieu, la réduction de spécificité des souvenirs autobiographiques des fumeurs de cannabis ne peut être attribuée à un syndrome dépressif. En effet, bien que leur score de dépression soit supérieur, les sujets témoins relatent des souvenirs bien plus précis.

En second lieu, l'explication d'une altération de la reconstruction des souvenirs autobiographiques par réduction du contrôle exécutif ne semblerait pas convenir pour les fumeurs de cannabis, les fonctions exécutives testées étant comparables dans les deux populations.

En revanche, l'hypothèse d'une atteinte de la mémoire de travail, perturbant la reconstruction des souvenirs autobiographiques pourrait se confirmer. En effet, si des tâches comme les épreuves d'empan, représentant une charge de travail modérée, sont perturbées par la consommation de cannabis, on imagine que le processus de reconstruction des souvenirs

autobiographiques, représentant une forte charge pour la mémoire de travail, le soit également.

Cette dernière donnée ne rendrait cependant pas compte de la réduction plus importante de la spécificité des souvenirs récents, formés après le début de la consommation de cannabis. Il est donc probable que ce produit modifie également l'encodage et/ou la consolidation des souvenirs autobiographiques. Ces modifications pourraient survenir par le biais de l'intervention du cannabis sur l'architecture du sommeil ou par un effet sur les éléments émotionnels du souvenir. De plus, un effet du cannabis sur la reconsolidation des souvenirs antérieurs au début de la consommation ne peut être exclu. Cet effet aboutirait, comme l'atteinte de la mémoire de travail, à réduire la spécificité de ces souvenirs. Cependant, il sera difficile de distinguer la part de surgénéralisation due à chacun de ses effets par le biais de notre protocole. Cette question a cependant son importance. Dans le cas d'un effet du cannabis sur la mémoire de travail, la réduction de spécificité des souvenirs serait rapidement réversible au sevrage. En revanche, la surgénéralisation serait relativement fixée si elle était due à un effet sur la reconsolidation. L'étude de la spécificité de la mémoire autobiographique chez des fumeurs de cannabis réguliers sevrés pourrait, à l'avenir, apporter un éclairage de cette question.

Enfin, si ces résultats venaient à se confirmer, il semblerait que la consommation de cannabis engendre une surgénéralisation accrue des souvenirs de valence négative. Cet élément pourrait constituer le pendant humain de ce qui est observé en expérimentation animale, où le système endocannabinoïde intervient dans l'extinction de souvenirs aversifs. Il s'agit, certes, d'un raccourci. Ceci fournirait cependant une explication intéressante quant à l'appétence des sujets atteints de syndrome de stress post-traumatique pour le cannabis, produit riche en THC, agoniste des récepteurs CB1.

Ainsi, pour synthétiser, le cannabis réduirait la spécificité des souvenirs autobiographiques épisodiques par divers mécanismes : modifications de l'encodage et de la consolidation, modification des facteurs émotionnels et réduction des ressources en mémoire de travail intervenant dans la reconstruction des souvenirs.

H Perspectives

Ces résultats, s'ils se confirment avec l'inclusion de nouveaux sujets dans l'étude, peuvent conduire à de futurs protocoles, à-même d'affiner notre connaissance des effets du cannabis sur la mémoire.

Tout d'abord, pour préciser l'implication du cannabis dans des troubles de la consolidation, il serait intéressant de mettre en place une étude cas-témoins comparant l'architecture EEG du sommeil de sujets consommateurs de cannabis et de témoins. En couplant l'analyse de ces tracés à des tests de mémoire autobiographique concernant des souvenirs encodés la veille de leur enregistrement, d'intéressantes corrélations pourraient sans doute être faites.

Ensuite, afin de tester l'implication de facteurs émotionnels dans les modifications de la mémoire autobiographique chez les consommateurs de cannabis, des études en neuro-imagerie pourraient s'avérer utiles. En effet, l'étude de l'activité amygdalienne au cours du rappel de souvenirs, corrélée à des dosages sanguins en THC et aux performances en mémoire autobiographique pourrait nous éclairer sur le rôle complexe que jouent les cannabinoïdes au niveau amygdalien.

Il nous apparaitrait également très intéressant d'appliquer notre protocole d'étude aux sujets ayant présenté une consommation régulière de cannabis durant plusieurs années et actuellement sevrés. Ceci nous permettrait de distinguer les effets du cannabis lors de l'encodage ou de la consolidation d'effets sur le rappel via une atteinte de la mémoire de travail. Dans le premier cas, les éléments de surgénéralisation resteraient présents malgré le sevrage alors que dans le deuxième, ceux-ci auraient tendance à s'estomper.

Enfin, l'éventuel impact du cannabis sur les souvenirs autobiographiques de valence négative pourrait être étudié par le biais d'études de sujets atteints de syndrome de stress post-traumatique consommateurs de cannabis versus sujets atteints non consommateurs. L'étude spécifique de l'évolution des souvenirs traumatiques, dans les deux groupes, pourrait nous éclairer sur l'éventuel rôle du THC dans la modification des souvenirs de valence négative.

I Limites et difficultés rencontrées au cours de l'étude

Comme souvent, notre étude comporte de nombreuses limites.

Les tests neuropsychologiques présentent les avantages d'une certaine souplesse d'usage, d'un coût financier, sinon chronologique, nul ainsi que d'une large palette d'investigations possibles. Cependant, ils constituent forcément un biais subjectif. En effet, si la cotation de tests comme le Stroop test ou le PASAT ne présentent pas de difficultés majeures, celle du TEMPau est bien plus complexe. Délicate, elle demande l'établissement d'une grille de recueil et de lecture la plus stricte possible, ne pouvant malgré tout pas éliminer une certaine part de subjectivité liée à la manière de coter la spécificité des souvenirs autobiographiques par l'examinateur. Le fait de faire réaliser tous les tests et toutes les cotations par une même personne nous apparait cependant comme la manière la plus simple d'homogénéiser le recueil et la cotation des résultats.

Le temps de passation de la batterie de tests reste long, avoisinant les 2H30 dans le meilleur des cas. Ce temps peut constituer une difficulté supplémentaire pour recruter des sujets volontaires pour participer à l'étude. Un dédommagement financier pour le temps passé à répondre aux différents tests devrait pouvoir améliorer ces difficultés de recrutement.

La durée de la session de test peut également conduire le patient à fournir des réponses plus lacunaires en fin de test, sans lien avec un trouble spécifique de la mémoire épisodique, malgré la prise régulière de pauses au cours de la passation.

De plus, les critères d'inclusion et de non-inclusion assez stricts nous ont conduit à ne pas inclure de nombreux sujets à l'étude, notamment en raison de la présence, actuelle ou passée, de troubles psychiatriques comme la dépression ou le syndrome de stress post-traumatique. A ce sujet, il apparait que le recrutement de sujets en centre de consultation en addictologie et plus délicat que celui en milieu ouvert, en raison de la plus fréquente présence de ces troubles chez les sujets consommateurs de cannabis en demande de soins. En revanche, le milieu ouvert présente l'inconvénient d'un recrutement fastidieux, par le bouche-à-oreille, progressant par à-coups. Nous comptons cependant sur une progression exponentielle du nombre d'inclusions à mesure de la progression du recrutement.

Toujours au plan de l'inclusion des sujets, il semble qu'il faille affiner notre dépistage clinique d'inclusion, reposant actuellement uniquement sur le MINI. En effet, il nous semble

que ce questionnaire, relativement exhaustif, comporte néanmoins deux défauts. Tout d'abord, il recherche la notion de syndrome psychotique franc mais laisse de côté le dépistage des personnalités schizoïde et borderline, qui nous sembleraient susceptibles de présenter des troubles de la mémoire autobiographique. Ensuite, le MINI ne dépiste pas le trouble déficit de l'attention/hyperactivité de l'adulte, qui, s'il était présent, biaiserait sérieusement les résultats recueillis. En effet, il s'associe à de sérieuses difficultés de concentration et de mobilisation des ressources exécutives, rendant délicate la passation d'une batterie de tests aussi longue que la nôtre et mettant en œuvre d'importantes ressources cognitives.

L'absence de consommation d'autres produits psychotropes au cours du dernier mois et l'absence d'antécédents de dépendance à un autre produit sont également difficiles à vérifier de manière objective.

Au plan de la consommation de cannabis, nous pouvons faire état de plusieurs limitations. En premier lieu, l'estimation de la consommation reste très approximative, du fait de la variabilité des consommations des sujets d'un jour à l'autre. Ensuite, la qualité des produits consommés varie fortement d'un échantillon à l'autre, rendant toute tentative d'estimation de la consommation de THC caduque. Enfin, le cannabis contenant de multiples cannabinoïdes aux effets très différents sur la mémoire, les résultats obtenus rendent compte de l'action d'un cocktail de cannabinoïdes et non d'un seul principe actif. L'étude isolée des effets du THC ou du CBD sur la mémoire autobiographique semble, de ce fait, actuellement difficile à mettre en œuvre.

Conclusion

L'étude de la mémoire autobiographique est un sujet qui a connu un développement certain au cours des dernières années. Son examen au cours du vieillissement ou lors de troubles psychiatriques a permis d'avancer dans la connaissance de ses mécanismes de fonctionnement.

En parallèle, les connaissances à propos de l'action du cannabis et du mode de fonctionnement du système endocannabinoïde sont en pleine expansion.

Nous avons vu que ces deux domaines de recherche, loin d'être exclusifs, s'enrichiraient mutuellement en étant associés.

En effet, le système endocannabinoïde intervient dans la modulation très fine de nombreux processus mnésiques, émotionnels et perceptifs. L'étude des effets du cannabis sur un phénomène aussi riche et complexe que la mémoire autobiographique apportera assurément des perspectives innovantes à propos du fonctionnement intégré de la mémoire humaine.

Notre protocole d'étude a permis la mise en évidence des répercussions de la consommation chronique de cannabis sur l'encodage et la consolidation en mémoire épisodique autobiographique. Selon les résultats préliminaires, il semble que la consommation de cannabis puisse modifier la qualité du stockage mnésique à long terme. En outre, les conséquences de la consommation de cannabis au niveau de la consolidation nocturne et des processus émotionnels nous semblent être de prometteuses pistes de recherche. Leur approfondissement pourrait nous permettre de progresser dans nos connaissances du fonctionnement de la mémoire à long terme et des modes d'action du cannabis sur celle-ci.

Même s'ils restent à interpréter avec prudence du fait du faible effectif des deux populations jusqu'alors constituées, nos résultats pourraient nourrir d'intéressantes réflexions thérapeutiques. De cette manière, si la diminution de spécificité des souvenirs de valence négative chez les fumeurs de cannabis se confirmait, cela ouvrirait le champ de fertiles investigations. En effet, si les données concernant l'extinction des souvenirs aversifs mises à jour en expérimentation animale étaient transposables à l'homme, la recherche pharmaceutique pourrait s'en inspirer afin de proposer des traitements des troubles anxieux, et

notamment du syndrome de stress post-traumatique, entités nosographiques aux répercussions invalidantes.

Nous espérons que la poursuite de nos investigations permettra, par le biais d'un recrutement plus large, d'apporter une validité statistique à nos premières constatations.

Bibliographie

1- Abush H and Akirav I, « Cannabinoids modulate hippocampal memory and plasticity ». Hippocampus 2010 ; 20 : 1126-38

2- Bartoloami S, Cours à propos du cannabis, université de Montpellier 2

3- Battisti R A, Roodenrys S, Johnstone S J, Respondek C, Hermens D F, Solowij N, « Chronic use of cannabis and poor neural efficiency in verbal memory ability ». Psychopharmacology 2010 ; 209 : 319-30

4- Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank, Spuentrup E, Daumann J, « Altered parahippocampal functionning in cannabis user sis relate to the frequency of use ». Psychopharmacology 2010 ; 209 : 361-74

5- Bhattacharyya S, Morrison P D, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O'Carroll C M, Seal M, Allen P, Mehta M A, Stone J M, Tunstall N, Giampietro V Kapur S, Murray R M, Zuardi A W, Crippa J A, Atakan Z, McGuire P K, « Opposite Effects of Δ-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology". Neuropsychopharmacology 2010 ; 35 : 764–774

6- Block R I, O'Leary D S, Hichwa R D, Augustinack J C, Boles Ponto L L, Ghoneim M M, Arndt S, Hurtig R R, Watkins G L, Hall J A, Nathan P E, Andreasen N C, « Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow ». Pharmacol Biochem Behav 2002 ; 72 : 237-50

7- Bolla K L, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet J L, « Dose-related neurocognitive effects of marijuana use ». Neurology 2002 ; 59(9) : 1337-43

8- Bolla K I, Lesage S R, Gamaldo C E, Neubauer D N, Funderburk F R, Cadet J L, David P M, Verdejo-Garcia A, Renbrook A R, « Sleep disturbance in heavy marijuana users ». Sleep 2008 Feb ; 31(6) : 901-8

9- Bonn-Miller M O, Vujanovic A A, Feldner M T, Bernstein A, Zvolensky M J, « Posttraumatic stress symptom severity predicts marijuana use coping motives among traumatic event-exposed marijuana users » Journal of Traumatic Stress 2007 Aug ; 20(4) : 577-86

10- Britisch Medical Association, « Therapeutic uses of cannabis », CRC press, 1997, p.19

11- Brown D W, Anda R F, Edwards V J, Felitti V J, Dube S R, Giles W H, « Adverse childhood experiences and childhood autobiographical memory disturbance ». Child Abuse and Neglect 2007 ; 31 : 961-9

12- Brown R M and Robertson E M, « Off-line processing : reciprocal interactions between declarative and procedural memories ». The Journal of Neuroscience, September 26, 2007 ; 27(39) : 10468-75

13- Burianova H, McIntosh A R, Grady C L, « A common functional brain network for autobiographical, episodic and semantic memory retrieval ». Neuroimage 2010 ; 49 : 865-74

14- Cabeza R, LaBar K S, « Cognitive neuroscience of emotional memory ». Nature 2006 Jan ; 7 : 54-64

15- Cabeza R and St-Jacques P, « Neuroimaging of autobiographical memory ». Trends in Cognitive Sciences 2007 ; 11(5) : 219-27

16- Calder A J, Young A W, « Understanding the recognition of facial identity and facial expression ». Nat Rev Neurosci 2005 ; 6 : 641-51

17- Chan GC, Hinds T R, Impey S, Storm D R, « Hippocampal neurotoxicity of Delta-9-tetrahydrocannabinol », J Neurosci 1988 ; 18(4) : 5322-32

18- Conway MA, "Autobiographical knowledge and autobiographical memories", In: Rubin DC, "Remembering our past: studies in autobiographical memories". Cambridge University Press, 1996: 67-93

19- Conway M A, Pleydell-Pearce C W, « The construction of autobiographical memories in the self-memory system" . Psychol Rev 2000; 107: 261-88

20- Conway M A, « Memory and the self". J Mem Lang. 2005; 53: 594-628

21- Cornelius J R, Kirisci L, Reynolds M, Clark D B, Hayes, J, Tarter R, « PTSD contributes to teen and young adult cannabis use disorders ». Addictive behaviors 2010 ; 35 : 91-94

22- Cota D, Steiner M-A, Marsicano G, Cervino C, Hermann J P, Grübler Y, Stalla J, Pasquali R, Lutz B, Stalla G K, Pagotto U, « Requirement of cannabinoid receptor type 1 for the basal modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function ». Endocrinology 2007 ; 148(4) : 1574-81

23- Cuervo-Lombard C, Jovenin N, Hedelin G, Rizzo-Peter L, Conway M A, Danion J-M, "Autobiographical memory of adolescence and early adulthood events: an investigation in schizophrenia". J Int Neuropsychol Soc 2007 Mar; 13(2): 335-43

24- De Oliveira Alvares L, Pasqualini Genro B, Diehl F, Molina V A, Quillfeldt J A, « Opposite action of hippocampal CB1 receptors in memory reconsolidation and extinction ». Neuroscience 2008 ; 154 : 1648-55

25- D'Souza D C, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu Y-T, Braley G, Gueorguieva R, Krystal J H, « The psychotomimetic effects of intaveinous delt-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals : implications for psychosis ». Neuropsychopharmacology 2004 ; 29 : 1558-72

26- De Quervain D J, Aerni A, Schelling G, Roozendaal B, « Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease ». Front Neuroendocrinol 2009 Aug ; 30(3) : 358-70

27- Degiorgio C, Fery P, Polus B, Watelet A, « Comprendre les fonctions exécutives », CRFNA

28- Devine S A, Kirkley S M, Palumbo C L, White R F, « MRI and neuropsychological correlates of carbon monoxide exposure : a case report ». Environ Health Perspect 2002 Oct ; 110(10) : 1051-5

29- Diekelmann S, Landolt H-P, Lahl O, Born J, Wagner U, « Sleep loss produces false memories ». Plos One 2008 Oct ; 3(10) : e3512

30- Domino E F, Ni L, Xu Y, Koeppe R A, Guthrie S, Zubieta J K, « Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes ». Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004 Mar ; 28(2) : 319-27

31- Eustache F et Desgranges B, « Vers un modèle unifié de la mémoire ». Cerveau et psycho 2008 ; 28 : 1-9

32- Duval C, Eustache F, Piolino P, « Self multidimensionnel, mémoire autobiographique et vieillissement ». Psychol NeuroPsychiatr Vieil 2007 ; 5(3) : 179-82

33- Eustache F, dans « La mémoire autobiographique : théorie et pratique ». Neuropsychologie, Ed Solal 2000

34- Fernandez-Serrano M J, Lozano O, Perez-Garcia M, Verdejo-Garcia A, « Impact of severity of drug use on discrete emotions recognition in polysubstance abusers ». Drug and Alcohol Dependence 2010 ; 109 : 57-64

35- Fried P A, Watkinson B, Gray R, « Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults – A comparison with pre-drug performance ». Neurotoxicol Teratol 2006 Aug ; 28(4) : 517-25

36- Fuentemilla L, Càmara E, Münte T F, Krämer U M, Cunillera T, Marco-Pallares J, Tempelmann C, Rodriguez-Fornells A, « Individual differences in true and false memory retrival are related to white matter brain microstructure ». 2009, July ; 29(27) : 8698-8703

37- Fusar-Poli P, Crippa J A, Bhattacharyya S, Borgwardt S J, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze S A, O'Carol C, Atakan Z, Zuardi A W, McGuire P K, « Distinct effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing ». Arch Gen Psychiatry 2009 Jan ; 66(1) : 95-105

38- Gais S and Born J, « Declarative memory consolidation : mechanisms acting during human sleep ». Learning and Memory 2004 ; 11 : 679-85

39- Gais S and Born J, « Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation ». PNAS 2004 Feb ; 101(7) : 2140-44

40- Gandolphe M-C, Nandrino J-L, « Stratégies de surgénéralisation des souvenirs autobiographiques chez les consommateurs de cannabis et les polyconsommateurs de substances psychoactives ». L'Encéphale, août 2010, sous presse, disponible en ligne

41- Gessa G L, Casu M A, Carta G, Mascia M S, « Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocapus, reversal by SR141716A ». Eur J Pharmacol 1998 ; 355(2-3) : 119-124

42- Grant I, Gonzalez R, Carey C L, Natarajan L, Wolfson T, « Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use : a meta-analytic study. J Int Neuropsychol Soc 2003 ; 9 : 679-89

43- Greenberg D L, Rice H J, Cooper J J, Cabeza R, Rubin D C, LaBar K S, « Co-activation of the amygdala, hippocampus and inferior frontal gyrus during autobiographical memory retrival ». Neuropsychologia 2005 ; 43 : 659-74

44- Grotenhermen F, « Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes ». Cannabinoids 2006 ; 1(1) : 10-15

45- Heeren A, Van Broeck N, Philippot P, « The effects of mindfulness on executive processes and autobiographical memory specificity ». Behaviour Research and Therapy 2009 ; 47 : 403-9

46- Herning R I, Better W E, Tate K, Cadet J L, « Cerebrovascular perfusion in marijuana users during o month of monitored abstinence ». Neurology 2005 Feb ; 64(3) : 488-93

47- Holter S M, Kallnik M, Wurst W, Marsicano G, Lutz B, Wotjak C T, « Cannabinoid CB1 receptor is dispensable for memory extinction in an appetitively motivated learning task. Eur J Pharmacol 2005 ; 510 : 69-74

48- Huang Y Y, Kandel E R, Levine A, « Chronic nicotine exposure induces a long-lasting and pathway-specific facilitation of LTP in the amygdala ». Learn Mem 2008 Aug ; 15(8) : 603-10

49- Huizink A C, Ferdinand R F, Ormel J, Verhulst F C, « Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and early onset of cannabis use ». Addiction 2006 ; 101 : 1581-88

50- Hurlemann R, Wagner M, Hawellek B, Reich H, Pieperhoff P, Amunts K, Oros-Peusquens A-M, Shah N J, Maier W, Dolan R J, « Amygdala control of emotion-induced forgetting and remembering : evidence from Urbach-Wiethe disease ». Neuropsychologia 2007 ; 45 : 877- 84

51- Hyman I E, Loftus E F, « Errors in autobiographical memory ». Clinical Psychology Review 1998 ; 18(8) : 933-47

52- Indelkofer F, Piechatzek M, Daamen M, Glasmacher C, Lieb R, Pfister H, Tucha O, Lange K W, Wittchen H U, Schütz C G, « Reduced memory and attention performance in o population-based sample of young adults with a moderate lifetime use of cannabis, ecstasy and alcohol ». J Psychopharmacol 2009 Jul ; 23(5) : 495-509

53- Jacobsen L K, Mencl W E, Westerveld M, Pugh K R, « Impact of canabis use on brain function in adolescents ». Ann N Y Acad Sci 2004 ; 1021 : 384-90

54- Jacobsen L K, Pugh K R, Constable R T, Westerveld M Menel W E, « Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users ». Biol Psychiatry 2007 ; 61 : 31-40

55- Jager G, Kahn R S, Van den Brnk W, Van Ree J M, Ramsey N F, « Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention : an fMRI study. Psychopharmacology 2006 ; 185 : 358-68

56- Jager G, Van Hell H H, De Win M M, Kahn R S, Van Den Brink W, Van Ree J M, « Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task ». Eur Neuropsycho-pharmacol 2007 ; 17(4) : 289-97

57- Jhuan Phan K, Angstadt M, Golden J, Onyewuenyi I, Popovska A, De Wit H, « Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threay in humans ». The Journal of Neuroscience, March 5, 2008 ; 28(10) : 2313-19

58- Kaney S, Bowen-Jones K, Bentall R P, « Persecutory delusions and autobiographical memory ». Br J Clin Pathology 1999 ; 38 : 97-102

59- Karschner E L, Schwilke E W, Lowe R H, Darwin W D, Pope H G, Herning R, Cadet J L, Huestis M A, « Do Delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations indicate recent use in chronic cannabis users ? ». Addiction 2009 Dec ; 104(12) : 2041-8

60- LaGarde G, Doyon J, Brunet A, « Memory and executive dysfunctions associated with acute posttraumatic stress disorder ». Psychiatry Research 2010 ; 177 : 144-49

61- Laviolette S R and Grace A A, « Cannabinoids potentiate emotional learning plasticity in neurons of the medial prefrontal cortex through basolateral amygdala inputs ». The Journal of Neuroscience, June 14, 2006 ; 26(24) : 6458-68

62- Lemogne C, Piolino P, Friszer S, Claret A, Girault N, Jouvent R, Allilaire J-F, Fossati P, « Episodic autobiographical memory in depression : specificity, autonoetic consciousness, and Self-perspective ». Cons Cog 2006 ; 15 : 258-68

63- Lemogne C, Piolino P, Jouvent R, Allilaire J-F, Fossati P, « Mémoire autobiographique épisodique et dépression ». L'Encéphale 2006 ; 32 : 781-8

64- Levine B, « Autobiographical memory and the self in time : brain lesion effects, functionnal neuroanatomy, and lifespan development ». Brain and cognition 2004 ; 55 : 54-68

65- Mahmoud O, Mestour M, Loualidi M, « Intoxication au monoxyde de carbone et amnésie antérograde ». L'Encéphale 2009 Juin ; 35(3) : 281-5

66- Lin H C, Mao S C, Gean P W, « Effects of intra-amygdala infusion of CB1 receptor agonists on the reconsolidation of fear-potentiated startle. Learn Mem 2006 ; 13(3) : 316-21

67- Lyons M J, Bar J L, Panizzon M S, Toomey R, Eisen S, Xian H, Tsuang M T, « Neuropsychological consequences of regular marijuana use : a twin study ». Psychol Med 2004 ; 34 : 1239-50

68- Markowitsch H J, « Autobiographical memory : a biocultural relais between subject and environnement ». Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008 ; 258(5) : 98-103

69- Marsicano G, Wotjak C T, Azad S C, Bisogno T, Rammes G, Cascio M-G, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Di Marzo V, Lutz B, « The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories ». Nature 2002 Aug : 418 : 530-34

70- McBride C, Segal Z, Kennedy S, Gemar M, « Changes in autobiographical memory specificity folowing cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for major depression ». Psychopathology 2007 ; 40 : 147-52

71- Mc Hale S and Hunt N, « Executive function deficits in short-term abstinent cannabis users ». Hum Psychopharmacol Clin Exp 2008 ; 23 : 409-15

72- Moradi A R, Herlihy J, Yasseri G, Shahraray M, Turner S, Dalgeish T, « Specificity of episodic and semantic aspects of autobiographical memory in relation to symptoms of posttraumatic stress disorder ». Acta Psychologica 2008 ; 127 : 645-53

73- Morgan J-A C, Rothwell E, Atkinson H, Mason O, Curran H V, « Hyper-priming in cannabis users : a naturalistic study of the effects of cannabis on semantic memory function ». Psychiatry Research 2010 ; 176 : 213-18

74- Mura P, Perrin M, Chabrillat M, Chaudron H, Dumestre-Toulet V, Barc S, Pépin G, « L'augmentation des teneurs en Delta-9-tétrahydrocannabinol en France : mythe ou réalité ? ». Annales de toxicologie analytique 2001 ; 13(2) : 75-79

75- Nestor L, Roberts G, Garavan H, Hester H, « Deficits in learning and memory : parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users ». Neuroimage 2008 ; 40 : 1328-39

76- Nicholson A N, Turner C,Stone B M, Robson P J, « Effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on noctural sleep and early-morning behavior in young adults ». Journal of Clinical Psychopharmacology 2004 June ; 24(3) : 305-13

77- Northoff G, Bermpohl F, "Cortical midline structures and the Self". Trends Cog Sci 2004; 8: 102-7

78- Phelps E A and LeDoux J F, « Contributions of the amygdala to emotion processing : from animal models to human behavior ». Neuron 2005 ; 48 : 175-87

79- Picard L, Reffuveille I, Eustache F, Piolino P, « Development of autonoetic autobiographical memory in school-age children : genuine age effect or developpement of basic cognitive abilities ? ». Consciousness and cognition 2009 ; 18 : 864-76

80- Piolino P : « L'évaluation de la mémoire autobiographique »

81- Piolino P, « Mémoire autobiographique : modèles et évaluations »

82- Piolino P, « Le vieillissement normal de la mémoire autobiographique ». Psychol NeuroPsychiatr Vieil 2003 ; 1 : 25-35

83- Piolino P, « A la recherche du self : théorie et pratique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer ». L'Encéphale 2008 ; 34(2) : 77-88

84- Piolino P, Desgranges B, Eustache F, « La mémoire autobiographique : théorie et pratique ». Ed Solal 2000.

85- Pisanu A, Acquas E, Fenu S, Di Chiara G, « Modulation of Delta(9)-THC induced increase of cortical and hippocampal acetylcholine release by micro opioid and D(1) dopamine receptors ». Neuropharmacology 2006 May ; 50(6) : 661-70

86- Plihal W and Born J, « Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release ». Neuroreport 1999; 10: 2741-7.

87- Pope H G, Gruber A J, Hudson J I, Huestis M A, Yurgelun-Todd D, « Neuropsychological performance in long-term cannabis users ». Arch Gen Psychiatry 2001 ; 58 : 909-15

88- Pope H G, Yurgelun-Todd D, « The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students ». JAMA 1996 ; 275 : 521-7

89- Quickfall J and Crockford D, « Brain neuroimaging in cannabis use : a review ». J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006 ; 18 : 318-332

90- Ranganathan M, Braley G, Pittman B, Cooper T, Perry E, Krystal J, D'Souza D C, « The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans ». Psychopharmacology 2009 May ; 203(4) : 737-44

91- Ranganathan M, D'Souza D C, « The acute effects of cannabinoids on memory in humans : a review ». Psychopharmacology 2006 ; 188 : 425-44

92- Rauchs G, Harand C, Bertran F, Desgranges B, Eustache F, « Etude des liens entre sommeil et mémoire épisodique chez le sujet jeune et âgé, et dans la maladie d'Alzheimer ». Revue Neurologique 2010 ; 166 : 873-81

93- Reynaud M, « Traité d'addictologie », Ed Flammarion Médecine Sciences

94- Reich CG, Mohammadi MH, Alger BE, « Endocannabinoid modulation of fear responses : learning and state-dependent performance effects ». J. Psychopharmacol 2008 Sept ; 22(7) : 769-77

95- Riedel G and Davies S N, « Cannabinoid function in learning, memory and plasticity ». Handb Exp Pharmacol 2005 ; 168 : 445-77

96- Robbe D, Montgomery S M, Thome A, Rueda-Orozco P E, McNaughton B L, Busaki G, « Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function ». Nat Neurosci 2006 Dec ; 9(12) : 1526-33

97- Robertson E M, « From creation to consoldation : a novel framework for memory processing ». Plos Biol 2009 Jan ; 7(1) : e1000019

98- Rubin D C, Rahhal T A, Poon L W, “Thing learned in early adulthood are remembered the best”. Mem Cogn 1998; 26: 3-19

99- Ramaekers J, Kauert G, Theunissen E, Toennes S, Moeller M, « Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasionnal cannabis users » J Psychopharmacol 2009 ; 2 » : 266-77

100- Rubin DC, Rahhal TA, Poon LW. Thing learned in early adulthood are remembered the best. Mem Cogn 1998; 26: 3-19

101- Santé Canada, « Information destinée aux professionnels de la santé – Marihuana ». Juin 2004 ; www.sc-hc.gc.ca

102- Scallet A C, Uemura E, Andrews A, Ali S F, McMillan D E, Paule M G, Brown R M, Slikker W, « Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol ». Brain Res 1987 ; 436(1) : 193-8

103- Schabus M, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Klösch G, Anderer P, Klimesch W, Saletu B, Zeitlhofer J, « Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation ». Sleep 2004 ; 27(8) : 1479-85

104- Sim-Selley L J, « Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids ». Crit Rev Neurobiol 2003 ; 15 : 91-118

105- Solowij N, Battisti R, « The effects of cannabis on memory in humans : a review ». Current Drug Abuse Reviews 2008 ; 1 : 81-98

106- Spadone C, « Neurophysiologie du cannabis ». L’Encéphale 1991 ; 17(1) : 17-22

107- Steffens M, Szabo B, Klar M, Rominger A, Zentner F, Feuerstein T J, « Modulation of electrically evoked acetylcholine release through cannabinoid CB1 receptors : evidence for an endocannabinoid tone in the human neocortex ». Neuroscience 2003 ; 120(2) : 455-65

108- Sterpenich V, Alboury G, Darsaud A, Schmidt C, Vanderwalle G, Dang Vu T T, Desseilles M, Phillips C, Degueldre C, Balteau E, Colette F, Luxen A, Maquet P, « Sleep promotes the neural reorganization of remote emotionnal memory ». The Journal of Neuroscience 2009 Apr ; 29(16) : 5143-52

109- Sutherland K and Bryant R A, « Autobiographical memory in posttraumatic stress disorder before and after treatment ». Behaviour Research and Therapy 2007 ; 45 : 2915-23

110- Sutin A R and Robins R W, « When the « I » looks at yhe « Me » : autobiographical memory, visual perspective, and the self ». Conscious Cogn 2008 Dec ; 17(4) : 1386-97

111- Uchino A, Hasuo K, Shida K, Matsumoto S, Yasumori K, Masuda K, « MRI of the brain in chronic carbon monoxide poisoning ». Neuroradiology 1994 Jul ; 36(5) : 399-401

112- Viard A, Lebreton K, Chételat G, Desgranges B, Landeau B, Young A, De La Sayette V, Eustache F, Piolino P, « Patterns of hippocampal-neocortical interactions in the retrival of episodic autobiographical memories across the entire life-span of aged adults ». hippocampus 2010 ; 20 : 153-65

113- Vidailhet P, Cuervo-Lombard C, « Mémoire, mémoires : l'exploration de la mémoire autobiographique dans la schizophrénie ». L'Encéphale 2007 ; 33(3) : 365-368

114- Walker W R, Skowronski J J, Gibbons J A, Vogl R J, Thompson C P, « On the emotions that accompagny autobiographical memories : dysphoria disrupts the fading affect bias » . Cognition and Emotion 2003 ; 17 : 703-23

115- Walker W R, Vogl R J, Thompson C P, « Autobiographical memory : unpleasantness fades faster than pleasantness over time. Applied Cognitive Psychology 1997 ; 11 : 399-413

116- Wang Q, "Emotion knowledge and autobiographical memory across the preschool years: A cross-cultural longitudinal investigation". Cognition 2008 Jul ; 108(1) : 117-135

117- Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, Lubman D I, « Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use ». Arcg Gen Psychiatry 2008 June ; 65(6) : 694-701

118- Zanelati T V, Biojone C, Moreira F A, Guimarães F S, Joca S R L, "Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors". British Journal of Pharmacology2010 Jan ; 159(1) : 122–128

VU

NANCY, le **11/03/2011**
Le Président de Thèse

Professeur B. KABUTH

NANCY, le **15/03/2011**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3570

NANCY, le **17/03/2011**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

Le sujet des modifications de la mémoire chez les consommateurs de cannabis a toujours beaucoup intéressé la communauté scientifique. Dans ce domaine, la mémoire autobiographique, système composite et complexe, constitue un matériau d'étude en conditions écologiques de premier choix. En effet, son bon fonctionnement nécessite la mise en œuvre intégrée de plusieurs sous-types de mémoires ainsi que de certaines fonctions exécutives que la consommation de cannabis modifie.

Les premières parties de ce travail consisteront en une revue de la littérature traitant, d'abord, des multiples aspects de la mémoire autobiographique et, ensuite, des modifications mnésiques observées chez les consommateurs de cannabis.

A partir de ces éléments, un protocole d'étude de la mémoire autobiographique chez les consommateurs réguliers de cannabis sera élaboré et décrit. Ce protocole s'attachera à étudier, en plus de la spécificité des souvenirs, leur dimension phénoménologique, notamment aux plans émotionnel et de l'imagerie visuelle.

Enfin, les résultats préliminaires, obtenus par le biais de ce protocole, seront exposés et les pistes de recherche qu'ils suggèrent détaillées.

TITRE EN ANGLAIS

Study of autobiographical memory in adult cannabis users

THESE: MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2011

MOTS CLES

Mémoire autobiographique, cannabis, émotion, perspective visuelle, spécificité.

ADRESSE DE L'UFR :

Université Henri Poincaré

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54504 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex