

Hypoxie et mémoire : impacts neuropathologiques et neuropsychologiques des différents types d'hypoxie

Hypoxia and memory: neuropathological and memory impacts of the different types of hypoxia

Carine Malle^{1,2}

Cyprien Bourrilhon¹

Mickaël Laisney²

Peggy Quinette²

Béatrice Desgranges²

Francis Eustache²

Christophe Piérard¹

¹ Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), Brétigny-sur-Orge

² Unité U923, Inserm-EPHE-Université de Caen/Basse Normandie, CHU Côte de Nacre, Caen

Institut de Recherche Biomédicale des Armées, BP 73, 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex

Tel : 01 69 23 77 55, Fax : 01 69 23 70 02, email : cmalle@imassa.fr

Résumé

Quel est l'impact du manque d'oxygène, ou hypoxie, sur le fonctionnement cérébral, en particulier sur la mémoire ? C'est la question à laquelle nous tentons de répondre dans cet article de synthèse. Nous nous sommes intéressés aux différents types d'hypoxie que sont l'hypoxie liée à l'altitude d'une part, et les hypoxies provoquées par des pathologies d'autre part. Une revue de la littérature de ces trente dernières années nous a permis de mettre en évidence les systèmes mnésiques principalement altérés par l'hypoxie : la mémoire de travail et la mémoire épisodique. Nous avons également distingué deux profils de troubles. Les troubles mnésiques observés chez les patients atteints de pathologies hypoxiques chroniques et chez les sujets sains exposés de façon prolongée à l'altitude semblent principalement causés par des déficits attentionnels et de stratégies d'encodage et/ou de récupération. En revanche, la mémoire épisodique semble directement altérée chez les personnes ayant subi une hypoxie aiguë, que ce soit par intoxication ou en raison d'une exposition brutale à l'altitude. Si les traitements à base d'oxygène améliorent l'évolution des troubles mnésiques chez les patients atteints d'hypoxie chronique, leur efficacité semble limitée après une hypoxie aiguë, sans doute en raison de la formation de lésions cérébrales irréversibles.

Abstract

To what extent can a deficit in oxygen, i.e. hypoxia, affect cerebral functioning, and particularly memory? This is the question we attempted to answer in this article. We discussed the two main types of hypoxia, high-altitude-induced hypoxia on the one hand and disease-induced hypoxia on the other hand. A review of literature of the last 30 years allowed us to highlight the main memory systems impaired by these different types of hypoxia, namely working memory and episodic memory. We also distinguished two patterns of

memory impairments. Indeed, memory disorders due to high-altitude chronic exposure and to chronic diseases seem to include mostly deficits in attention and learning and/or retrieval strategies, while it is episodic memory that is directly impaired in acute hypoxia, both in cases of abrupt high-altitude exposure and after carbon monoxide poisoning. Whereas oxygen-based treatments definitely improve the outcome of memory disorders in patients submitted to chronic hypoxia, their effectiveness seems limited after acute hypoxia, probably because of the development of irreversible cerebral lesions.

Mots clés : hypoxie, attention, mémoire de travail, mémoire épisodique, hippocampe

Key words: hypoxia, attention, working memory, episodic memory, hippocampus

1. Introduction

L'oxygène (O_2) est indispensable au fonctionnement de l'organisme. L'hypoxie, c'est-à-dire le déficit d'apport en O_2 au niveau des tissus, est délétère pour l'organisme et en particulier pour le cerveau qui possède des besoins énergétiques élevés (20% des besoins énergétiques totaux de l'organisme au repos). La consommation d' O_2 n'étant pas homogène au sein du cerveau, la sensibilité des structures cérébrales à l'hypoxie n'est pas identique : les structures végétatives du tronc cérébral, les moins consommatrices d' O_2 , sont plus résistantes à l'hypoxie que le cortex cérébral. D'après les travaux réalisés chez l'animal, l'hippocampe, une structure clé de la mémoire, serait particulièrement sensible à l'hypoxie [1]. Chez l'homme, des syndromes amnésiques permanents consécutifs à une hypoxie cérébrale sévère ont été rapportés, soulignant le rôle des structures limbiques et leur fragilité. L'altitude et plusieurs pathologies induisent une hypoxie cérébrale en interférant avec le transport de l' O_2 à différents stades (Figure 1). Dans cet article, nous proposons de faire une revue des connaissances actuelles sur les effets de l'hypoxie cérébrale sur les fonctions mnésiques. Nous débuterons par l'hypoxie induite par une exposition à l'altitude, puis nous nous intéresserons aux hypoxies liées à des pathologies.

2. L'hypoxie d'altitude

Au XVI^e siècle, le père jésuite José de Acosta fut le premier à décrire de façon précise ce qu'on appela alors le « mal des montagnes ». Au XIX^e siècle, l'avènement de l'aéronautique conduisit à la description d'une pathologie liée à l'exposition à l'altitude, nommée « mal en ballon ». Celui-ci a été rendu célèbre par le récit de Tissandier, seul survivant (parmi trois aéronautes) d'une ascension jusqu'à 8600 m d'altitude à bord du « Zénith », alors que la réserve en O_2 était insuffisante. Il faudra pourtant attendre les travaux de Paul Bert, en 1878, pour que l'on découvre l'origine des troubles liés à l'altitude : l'hypoxie d'altitude. En effet,

la montée en altitude s'accompagne d'une baisse de la pression atmosphérique. La composition de l'air étant constante (21% d'O₂), il en résulte une diminution de la pression partielle d'O₂ dans l'air qui altère le transport de l'O₂ jusqu'aux tissus.

D'après la courbe de dissociation de l'hémoglobine, la saturation du sang en O₂ (SaO₂) décroît de façon exponentielle avec la diminution de la pression partielle d'O₂. A partir de cette courbe, Strughold [2] a établi une courbe de tolérance à l'hypoxie, divisée en quatre zones (Figure 2) :

- de 100 à 95 % de SaO₂ : la zone indifférente, au cours de laquelle l'organisme n'est pas affecté par l'hypoxémie (diminution de la SaO₂) ;
- de 95 à 85 % de SaO₂ : la zone de compensation complète, dans laquelle des phénomènes physiologiques d'adaptation à court terme se mettent en place (hyperventilation et tachycardie), dans le but de compenser l'hypoxémie ;
- de 85 à 50 % de SaO₂ : la zone de compensation incomplète, au cours de laquelle se manifestent les premiers symptômes de l'hypoxie en raison de l'insuffisance des phénomènes d'adaptation pour compenser l'hypoxémie ;
- enfin, en-dessous de 50 % de SaO₂ : la zone critique, dans laquelle le risque de syncope hypoxique est très élevé et qui aboutit au décès en l'absence d'une hausse de la SaO₂.

Il existe un grand nombre de classification des différents types d'hypoxie. D'après les travaux de Marotte [3], l'hypoxie d'altitude peut être classée en quatre types, en fonction de l'altitude atteinte et du délai d'apparition des troubles :

- l'hypoxie suraiguë ou fulminante survient en quelques secondes, à plus de 7500 m d'altitude,
- l'hypoxie aiguë se produit en quelques minutes, entre 5000 et 6000 m,
- l'hypoxie prolongée se met en place en quelques heures, aux alentours de 2500 m,

- l'hypoxie chronique dure de quelques jours à la vie entière, pour des sujets exposés à une altitude d'environ 3500 m.

L'hypoxie chronique induit la mise en place de processus physiologiques d'acclimatation à l'altitude à moyen terme, qui n'est possible que lors d'un séjour prolongé en montagne. Ces processus, comme l'augmentation du nombre d'hématies, ont pour but d'améliorer le transport de l'O₂ et donc de limiter l'hypoxie cérébrale. En revanche, lors d'une hypoxie d'altitude aiguë, comme dans un accident aéronautique, ces processus n'ont pas le temps de se mettre en place. Seuls des mécanismes physiologiques d'adaptation à court terme (hyperventilation et tachycardie) sont possibles, ayant pour but de retarder l'apparition de la syncope.

Nous commencerons par traiter de l'hypoxie d'altitude chronique, car ses effets sur la mémoire sont mieux documentés que ceux de l'hypoxie d'altitude aiguë.

2.1 L'hypoxie d'altitude chronique

2.1.1 Etudes de terrain

L'hypoxie d'altitude chronique concerne à la fois les populations vivant toute l'année en haute altitude (populations andines, népalaises, etc.) et les alpinistes. Nous n'étudierons ici que la littérature concernant l'alpinisme car la vie en haute altitude implique la mise en place, au cours du développement, de phénomènes adaptatifs que nous n'aborderons pas ici. Parmi les troubles cognitifs rapportés par les alpinistes, les plus fréquents concernent l'attention et la mémoire. Ces observations ont suscité des explorations plus précises de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique des alpinistes au cours d'une ascension, ainsi qu'au retour au niveau de la mer.

La mémoire de travail a principalement été explorée au travers des capacités attentionnelles attribuées à l'administrateur central. Les premiers travaux ont rapporté un déficit attentionnel apparaissant à des altitudes supérieures à 3000 m [4]. Si le déficit attentionnel semble être

proportionnel au niveau d'altitude atteint, d'autres facteurs sont à prendre en considération. Ainsi, une vitesse d'ascension élevée, une absence de paliers au cours de l'ascension et un séjour prolongé au sommet semblent également participer à la réduction des performances attentionnelles en milieu montagneux. Le stockage en mémoire de travail, étudié grâce à des tâches d'empan mnésique, semble préservé jusqu'à 5000 m. Cependant, Kennedy *et al.* [5] ont observé des déficits avec une version modifiée de la tâche de Sternberg à partir de 7625 m. La tâche de Sternberg consiste à présenter au sujet des listes de deux, quatre ou six chiffres. A la fin de chaque liste, on présente au sujet un chiffre sonde et il doit décider si ce chiffre faisait ou non partie de la liste mémorisée. Pelamatti *et al.* [6] ont montré une préservation de l'effet de récence contrastant avec une atteinte de l'effet de primauté lors du rappel supraspan de listes de noms propres (pas d'effet sur le rappel de listes de noms communs) entre 4500 et 5000 m d'altitude. Ce résultat indique un déficit de mémoire à long terme et suggère que les capacités de stockage de la mémoire de travail ne seraient pas directement altérées par l'hypoxie d'altitude. Puisque qu'il a été montré que l'hypoxie d'altitude chronique induit un déficit attentionnel et que Pelamatti *et al.* n'observent pas d'altération directe du rappel en mémoire de travail, nous émettons l'hypothèse que les déficits de mémoire de travail observés dans les autres études seraient la conséquence d'une diminution générale des ressources attentionnelles, laquelle pourrait influencer l'encodage et le stockage d'informations à court et à long terme. Cette hypothèse est compatible avec les travaux de Stivalet *et al.* [7] qui montrent que l'hypoxie affecte spécifiquement les aspects contrôlés de l'attention, tout en respectant les processus de traitement automatiques. La normalisation des troubles de la mémoire de travail après le retour au niveau de la mer suggère que les modifications cérébrales induites par l'hypoxie dans les régions cérébrales responsables de ce système de mémoire (cortex frontal principalement) seraient réversibles.

Des troubles de la mémoire épisodique ont été rapportés en altitude au travers d'épreuves verbales et visuo-spatiales. Comme pour la mémoire de travail, les auteurs se sont attachés à établir un seuil d'altitude d'apparition des troubles qui serait également d'environ 4500 m. Ainsi, Nelson [8] a montré une préservation des capacités de mémoire épisodique (test de reproduction de figures de mémoire) à 3810 m (17^e jour d'ascension) et une altération à 5000 m (25^e jour d'ascension). Contrairement à ce qui a été montré pour la mémoire de travail, il semble que la récupération des troubles de la mémoire épisodique ne soit pas immédiate lors du retour au niveau de la mer. Cavaletti *et al.* [9] ont montré que les alpinistes souffraient encore de troubles de la mémoire épisodique, affectant notamment une tâche d'association de paires de mots, deux mois et demi après une ascension à 7000 m (dont un mois passé au-dessus de 5300 m). La persistance des troubles de la mémoire épisodique après le retour au niveau de la mer peut s'expliquer par un déficit attentionnel au moment de l'encodage (en haute altitude) ou par l'existence de lésions cérébrales. Seule l'équipe de Garrido [10] a entrepris une étude comparative avant / après l'ascension. Chez un groupe de neuf alpinistes professionnels ayant réalisé une ascension au dessus de 7500 m, cinq sujets présentaient déjà des anomalies par IRM avant l'ascension (zones d'hypersignal (en T2) et atrophie corticale, principalement dans l'aire pariétale postérieure). On ignore si ces anomalies sont liées aux précédentes expositions à la haute altitude. Après la descente, de nouvelles zones d'hypersignal ont été observées chez deux d'entre eux. Ces résultats n'ont pas été confirmés par la suite puisqu'aucun sujet de l'Opération Everest III (simulation d'une ascension de l'Everest en caisson hypobare, voir 2.1.2) n'a présenté d'anomalie visible par IRM à la fin de l'expérience. L'ensemble de ces résultats indique que l'exposition prolongée et répétée à l'altitude est à l'origine de troubles de la mémoire épisodique, qui peuvent persister plusieurs mois après le retour au niveau de la mer. L'existence de lésions cérébrales est encore débattue.

En résumé, l'ensemble des études de terrain montre que la mémoire de travail dans sa composante attentionnelle et la mémoire épisodique sont perturbées lors d'une exposition chronique à l'hypoxie. Il existe une altitude-seuil, située à environ 4500 m, d'apparition des troubles, pour les deux systèmes de mémoire. Les troubles de la mémoire épisodique peuvent persister plusieurs mois après une ascension. Ces études de terrain comportent toutefois un certain nombre de limites. Les difficultés liées à l'ascension rendent ardue la réalisation d'expérimentations rigoureuses. Ainsi, la plupart des études effectuées sur le terrain ne comprennent pas de groupe contrôle réalisant les tests au niveau de la mer. Le groupe expérimental de certaines études est composé d'alpinistes participant à des expéditions différentes, ce qui implique des profils d'ascension différents. Sur le plan neuropsychologique, les tests sont souvent administrés avec des délais très variables entre les sujets d'un même groupe, notamment ceux pratiqués au retour d'expédition (du lendemain à plusieurs mois après le retour). Enfin, la différence entre le niveau de la mer et l'environnement de montagne repose sur un ensemble de paramètres (incluant la pression atmosphérique), tels que la température et la sécheresse de l'air. L'ascension demande également à l'alpiniste un effort physique important. Tous ces paramètres s'ajoutent à l'hypoxie et sont susceptibles d'entraîner des troubles, à la fois sur le plan physiologique et neuropsychologique. Cet ensemble de limites rend difficile l'interprétation des résultats observés sur le terrain.

2.1.2 Etudes de laboratoire (simulation d'exposition à l'altitude)

L'alternative aux études de terrain est la mise en place d'études de l'hypoxie d'altitude en laboratoire grâce à un caisson hypobare. Il s'agit d'une chambre dans laquelle on peut simuler la diminution de la pression atmosphérique.

Lors de l'Opération Everest III (1997), simulant une ascension de l'Everest (8848 m) pendant 31 jours chez huit sujets, il a été montré que les performances des sujets lors d'une tâche

d'apprentissage procédural étaient altérées à partir de 8000 m pour une tâche simple de dextérité motrice fine (test du tableau perforé de Purdue) et à partir de 6500 m lorsque la tâche était compliquée par l'ajout d'une composante de reconnaissance de couleurs ou de symboles [11]. L'altération de l'apprentissage procédural peut s'expliquer par une atteinte du cervelet, des ganglions de la base (acquisitions sensorimotrices) ou résulter d'un dysfonctionnement au niveau du lobe frontal (stratégie). La particularité de cette étude est d'avoir confronté les sujets à une altitude extrême pendant une durée importante (huit jours), accentuant probablement les effets délétères de l'hypoxie sur le cerveau.

En résumé, l'ensemble des études sur les effets de l'hypoxie d'altitude chronique montre que la mémoire de travail, la mémoire épisodique et l'apprentissage procédural sont susceptibles d'être perturbés. La mémoire de travail et la mémoire épisodique peuvent être altérées à partir de 4500 m, tandis que l'apprentissage procédural semble résister jusqu'à 6500 m. Les troubles de la mémoire épisodique peuvent persister des mois après le retour au niveau de la mer, sans que des preuves de lésions cérébrales n'aient été clairement identifiées (Tableau 1).

Nous ignorons l'étape du processus de mémorisation à laquelle intervient l'hypoxie d'altitude chronique. L'hypoxie entraîne-t-elle un déficit de l'encodage, du stockage ou de la consolidation de l'information en mémoire ?

Notre hypothèse est qu'un déficit attentionnel entraîne une altération de l'encodage, à la fois en mémoire de travail et en mémoire épisodique. L'importance des troubles de la mémoire épisodique suggère une atteinte d'une structure spécifique de la mémoire épisodique, telle que l'hippocampe. Un dysfonctionnement hippocampique entraînerait des difficultés lors de l'encodage, de la consolidation et du rappel en mémoire épisodique.

Lors d'ascensions rapides en montagne, un autre type d'hypoxie d'altitude se met en place, nommé hypoxie d'altitude aiguë.

2.2 L'hypoxie d'altitude aiguë

2.2.1 L'amnésie globale transitoire de haute altitude

L'acclimatation est une étape importante lors de toute exposition à l'altitude, de par son effet bénéfique sur le plan physiologique et neuropsychologique. Une absence d'acclimatation peut déclencher, de façon exceptionnelle, une amnésie transitoire, nommée amnésie globale transitoire de haute altitude. Plusieurs cas ont été rapportés, dont celui d'un jeune homme de 21 ans, à 4400 m et d'un homme sain de 60 ans, à 3760 m [12]. S'agissant d'altitudes modérées, il semble que l'un des points-clés du déclenchement de cette pathologie soit la rapidité de l'ascension. L'amnésie globale transitoire de haute altitude est un syndrome amnésique d'apparition brutale, accompagné d'un état confusionnel et d'une désorientation spatiale majeure. Aucune perte d'identité n'est constatée. Le retour à la normale est observé rapidement, à la descente des sujets. De par sa proximité sémiologique avec l'ictus amnésique idiopathique [13], il a été suggéré que ces deux formes d'amnésie transitoire pouvaient être rapprochées sur le plan étiologique. Même si les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces amnésies transitoires restent méconnus, les auteurs s'accordent toutefois sur l'implication de l'hippocampe dans la survenue des troubles mnésiques et en particulier du champ CA1, une zone particulièrement sensible aux variations hémodynamiques et neurochimiques.

En aéronautique, le risque hypoxique est présent en permanence. Lors d'un accident, l'exposition à une altitude extrême (supérieure à 7500 m) est très brutale et engendre une hypoxie dite suraiguë.

2.2.2 L'hypoxie suraiguë ou hypoxie aéronautique

Au niveau de vol des avions de ligne classiques, la respiration de l'air extérieur entraîne une syncope en quelques secondes. La cabine des avions de ligne est donc pressurisée afin de maintenir une pression en O₂ suffisante pour permettre une bonne oxygénation de l'organisme tout au long du vol. Dans l'aéronautique militaire, les avions de chasse de dernière génération

sont équipés d'un générateur d'air enrichi en oxygène qui permet de satisfaire les besoins respiratoire de l'équipage malgré une pressurisation plus faible de la cabine. Dans la moitié des cas, l'accident hypoxique est dû à une fuite au niveau du masque.

Une seule étude sur les effets mnésiques d'une hypoxie de type aéronautique a été entreprise, par Smith [14]. Cet auteur a étudié, sous forme de questionnaires de symptômes, la prévalence des troubles mnésiques au cours de l'hypoxie aéronautique. Ces questionnaires ont été proposés à des équipages militaires, au cours de leur instruction aéromédicale à la physiologie aéronautique. Sur 49 équipages, un tiers des sujets ont rapporté avoir ressenti des troubles mnésiques et 42% ont rapporté des troubles de la concentration. Ces données confortent les résultats observés lors des études en hypoxie d'altitude chronique, soulignant la fragilité de l'attention et de la mémoire épisodique face aux phénomènes hypoxiques. Parallèlement, une étude en laboratoire a été conduite, mimant une hypoxie aiguë en administrant aux sujets un mélange gazeux appauvri en O₂ (hypoxie aiguë normobare, c'est-à-dire sans changement de la pression atmosphérique) [15]. Ces auteurs ont montré une diminution de l'exactitude du rappel lors d'un test d'écoute dichotique. Lors de ce test, des listes de quatre paires de chiffres étaient présentées, un chiffre de chaque paire simultanément à chaque oreille. A la fin de chaque liste, le sujet devait rappeler les chiffres entendus dans une oreille (connue du sujet avant le début du test), puis les chiffres entendus dans l'autre oreille. Les auteurs font l'hypothèse que les items présentés dans l'oreille « attendue » sont immédiatement traités tandis que ceux présentés dans l'autre oreille sont d'abord stockés en mémoire de travail. Ce test a donc pour but d'évaluer les capacités de stockage en mémoire de travail. Les auteurs ont observé une diminution du rappel équivalente pour les chiffres présentés à l'une ou l'autre oreille, indiquant une absence de déficit de mémoire de travail. Dans une seconde expérience, ces mêmes auteurs ont montré une augmentation des temps de réaction à la tâche de Sternberg et postulent que l'hypoxie induirait une diminution des ressources de traitement de

l'administrateur central. Aucune étude n'a été menée sur la persistance de ces troubles sur le long terme. De plus, on ignore totalement les effets de l'hypoxie aéronautique sur la mémoire épisodique. L'hypoxie aéronautique entraîne donc également des troubles mnésiques, qui mériteraient d'être davantage étudiés. Il serait intéressant de connaître les répercussions d'un accident hypoxique sur les équipages. Ainsi une évaluation des fonctions mnésiques, conditionnant la reprise des vols, pourrait être mise en place de façon systématique.

A côté des hypoxies « environnementales », il existe également des hypoxies liées à des pathologies d'origine obstructive, ischémique et toxique.

3. Les hypoxies au cours des processus pathologiques

3.1 Les pathologies obstructives

Les principales pathologies obstructives pouvant être à l'origine d'une hypoxie sont la broncho-pneumopathie chronique obstructive et le syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

3.1.1 La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) regroupe un ensemble de pathologies respiratoires (bronchite chronique et/ou emphysème), d'installation progressive, ayant en commun d'être à l'origine d'une obstruction des voies respiratoires gênant plus ou moins le passage de l'air. Les troubles cognitifs des patients atteints de BPCO ont fait l'objet de peu d'études. Ces troubles seraient toutefois assez fréquents puisque 65% des patients présenteraient des troubles de l'attention et de la mémoire de travail. Dans une étude réalisée chez des patients au stade final de la maladie (bien qu'âgés de seulement 55 ans en moyenne), une altération des performances en mémoire épisodique a été montrée lors du rappel de listes de mots. La normalisation des performances lors d'une tâche de reconnaissance suggère que

les troubles de mémoire épisodique sont modérés et seraient dus à un déficit de stratégie d'encodage et/ou de récupération plutôt qu'à un trouble du stockage de l'information [16]. Ces difficultés d'encodage et/ou de récupération peuvent s'expliquer par une diminution des ressources attentionnelles. L'origine hypoxique des déficits mnésiques rapportés reste encore débattue. Les troubles mnésiques ont été mis sur le compte de l'âge des patients, de leurs troubles exécutifs ou des nombreuses co-morbidités (troubles du sommeil, troubles dépressifs et asthénie principalement). Pourtant, des travaux ont montré que les patients souffrant d'une hypoxémie (diminution de la quantité d'O₂ dans le sang artériel) sévère obtenaient des scores aux tests de mémoire plus bas que ceux ayant une hypoxémie modérée [17]. En raison de l'hypoventilation alvéolaire, la prise en charge médicale de ces patients repose en partie sur une assistance respiratoire. De nombreuses techniques ont été développées, dans le but de corriger l'hypoxémie hypercapnique (augmentation du taux de CO₂ dans le sang) observée : action mécanique (orthèse d'avancée mandibulaire), respiration d'air enrichi en O₂, ou encore Ventilation en Pression Positive (VPP). La VPP est une technique de ventilation mécanique (à l'aide d'un respirateur) qui consiste à augmenter la pression à l'intérieur des poumons dans le but d'y faire entrer l'air. Une corrélation positive a été mise en évidence entre le niveau de compliance au traitement par VPP et les performances de mémoire épisodique (test des 15 mots de Rey) [18]. Bien que les données d'imagerie cérébrale anatomique ne montrent pas de différence significative entre les patients et les sujets sains [19], un fort taux de choline (marqueur de lésions ou de renouvellement membranaire) a été mis en évidence par le biais de la spectroscopie par résonance magnétique dans les régions frontales chez les patients, ce taux étant plus important chez les patients atteints de BPCO sévère. La présence de lésions frontales est en accord avec un déficit d'encodage et/ou de récupération. En résumé, la broncho-pneumopathie chronique obstructive entraîne des troubles de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. Ces troubles mnésiques auraient pour origine un déficit de stratégie

d'encodage et/ou de récupération. Ces déficits semblent bien liés à l'hypoxie cérébrale, même si un effet des pathologies associées à la broncho-pneumopathie chronique obstructive ne peut être exclu.

Une deuxième pathologie obstructive est à l'origine d'une hypoxie cérébrale survenant spécifiquement pendant le sommeil : le syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

3.1.2. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) se caractérise par la survenue répétitive, au cours du sommeil, d'obstructions complètes ou partielles des voies aériennes supérieures, responsables d'apnées ou d'hypopnées. En raison de l'importance du sommeil dans les processus de mémoire, les troubles de la mémoire chez les patients atteints de SAOS ont été largement étudiés. Des troubles de la mémoire de travail ont été mis en évidence. Ils auraient pour origine un défaut de traitement de nouvelles informations et non une diminution des ressources attentionnelles ou un déficit de stockage [20]. Des troubles de la mémoire épisodique et de la mémoire procédurale ont également été rapportés. Les troubles de la mémoire épisodique seraient dus à une altération du processus de récupération, les tâches de reconnaissance étant mieux préservées.

L'ensemble de ces résultats montre que le profil des troubles mnésiques des patients atteints de SAOS se différencie de celui des patients amnésiques présentant des lésions temporales et semble proche du profil des troubles des patients présentant des lésions frontales.

L'origine des troubles mnésiques chez les patients souffrant de SAOS est toujours débattue. Certains auteurs attribuent le déclin mnésique exclusivement à la somnolence diurne excessive, liée à la fragmentation du sommeil causée par les apnées. La somnolence entraînerait une diminution de la vigilance qui se répercuterait sur les performances aux tests mnésiques. En effet des troubles de la vigilance ont été objectivés. D'autres auteurs attribuent le déclin mnésique à l'hypoxémie nocturne. En effet, une corrélation négative entre les

performances de mémoire épisodique et la sévérité de l'hypoxémie pendant le sommeil a été mise en évidence [21]. Ainsi, la formation de lésions neuronales pendant le sommeil pourrait avoir des conséquences sur les performances aux tests réalisés dans la journée.

Une corrélation entre la durée du traitement par VPP chaque nuit et l'amélioration des performances en mémoire épisodique (*Hopkins Verbal Learning Test*) et en mémoire de travail (*2-back*) a été établie. Les plus grands utilisateurs de la VPP (plus de quatre ou plus de six heures par nuit en fonction des études) présentent une meilleure évolution des performances par rapport aux faibles utilisateurs (moins de deux heures par nuit) [22].

Les études de neuroimagerie chez les patients SAOS montrent une atteinte des structures cérébrales associées à la mémoire, notamment une atrophie de l'hippocampe et du gyrus parahippocampique, des cortex fronto-pariétaux, du lobe temporal et du cingulaire antérieur. De plus, Macey *et al.* [23] ont mis en évidence une corrélation entre le taux de perte neuronale et la sévérité des apnées (index d'apnée-hypopnée). Au niveau fonctionnel, Castronovo *et al.* [24] ont montré que les patients atteints de SAOS présentaient une augmentation de l'activité de certaines zones cérébrales durant une tâche de mémoire de travail, suggérant que le recrutement de nouvelles zones serait nécessaire à la réalisation de la tâche au même niveau de performance que les sujets sains. Il s'agirait d'un mécanisme compensatoire, impliquant notamment certaines aires préfrontales, le cervelet et l'hippocampe. Dans cette étude, le traitement par VPP (trois mois) a entraîné une diminution de l'activité du cortex préfrontal et de l'hippocampe, corrélée à une amélioration des performances en mémoire de travail. La littérature traitant des effets du SAOS sur la mémoire est considérable car le SAOS est largement utilisé comme modèle d'étude du rôle du sommeil sur la mémoire. Cependant, le plus souvent, ces études ont uniquement évalué l'effet de la fragmentation du sommeil, et donc de l'hypovigilance engendrée, sur les performances mnésiques. En conclusion, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil entraîne des troubles de la mémoire de travail, de

la mémoire épisodique et de la mémoire procédurale. Ces troubles mnésiques semblent plutôt dus à un problème de stratégies d'encodage et/ou de récupération, bien que des lésions cérébrales aient été objectivées dans les structures associées à la mémoire. Les pathologies associées au syndrome d'apnées obstructives du sommeil (obésité, diabète et pathologies cardiovasculaires principalement) jouent certainement un rôle non négligeable dans les déficits mnésiques observés.

Chez les patients souffrant de pathologies obstructives, au-delà de la dyspnée de repos, des modifications des taux de gaz du sang (O_2 et CO_2 principalement) et de la sévérité de l'obstruction des voies aériennes, l'altération des performances mnésiques constitue un des signes cliniques parfois méconnu des praticiens. Une prise en charge pourrait pourtant s'avérer très bénéfique pour leur qualité de vie.

Des pathologies non obstructives peuvent aussi engendrer une hypoxie cérébrale. Nous aborderons dans un premier temps les pathologies qui sont à l'origine d'un phénomène d'hypoxie ischémique.

3.2 L'hypoxie ischémique

Les principales causes d'hypoxie ischémique cérébrale sont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et l'arrêt cardiaque. Les troubles mnésiques consécutifs à un accident vasculaire cérébral ischémique varient en fonction de la zone affectée. Ainsi les lésions affectant les circuits limbiques entraînent le plus souvent une amnésie majeure, tandis que les lésions touchant les régions frontales sont responsables de troubles exécutifs [25].

L'ischémie cérébrale engendre non seulement une hypoxémie, mais également un épuisement énergétique (notamment en glucose). Elle entraîne également le développement de processus inflammatoires (production de radicaux libres, de cytokines proinflammatoires, etc ...). C'est la combinaison de ces mécanismes, dont l'hypoxie fait partie, qui est responsable de l'apoptose neuronale.

Grubb *et al.* ont montré que les patients ayant survécu à un arrêt cardiaque souffraient de troubles du rappel en mémoire épisodique, tandis que la reconnaissance était préservée [26]. Ce profil de troubles suggère une atteinte préférentielle de l'hippocampe. Dans une étude plus récente, les mêmes auteurs ont toutefois mis en évidence une atteinte à la fois des processus de rappel et de reconnaissance, associée à une atrophie cérébrale globale. Ces résultats remettent en question la pertinence des patients victimes d'arrêt cardiaque comme modèles de lésion hippocampique pure. Après un arrêt cardiaque, la récupération des troubles mnésiques se fait principalement dans les trois premiers mois, avec peu d'amélioration supplémentaire par la suite.

Une autre pathologie non obstructive associée à une hypoxie cérébrale est l'intoxication au monoxyde de carbone. Cette pathologie met en jeu un processus d'hypoxie histotoxique.

3.3 L'intoxication au monoxyde de carbone (hypoxie histotoxique)

Le monoxyde de carbone (CO) possède la propriété de se fixer avec une haute affinité sur l'hémoglobine contenue dans le sang. L'hémoglobine ainsi « piégée » ne peut plus remplir son rôle de fixation et de transport de l'O₂ jusqu'au cerveau. En France, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail (AFSSET) estime à 6000 le nombre annuel d'hospitalisations dues à une intoxication au CO et à 300 le nombre de décès consécutifs à cette intoxication.

Plusieurs cas d'amnésie rétrograde et/ou antérograde ont été rapportés après une intoxication majeure au CO, avec perte de conscience [27]. Lors d'une intoxication au CO plus modérée (faible taux de CO dans le sang), sans perte de conscience, les signes neuropsychologiques sont le plus souvent subtils et non spécifiques. Ils sont donc rarement mis en évidence par une évaluation classique. En utilisant une batterie de tests neuropsychologiques plus spécifiques chez des patients ayant subi une intoxication au CO aiguë, Messier et Myers ont pourtant rapporté des troubles de la mémoire de travail (tâche d'empan), de la mémoire épisodique

(test de reproduction de figures de mémoire) et de la mémoire sémantique (sous-tests de l'échelle WAIS : connaissances générales et vocabulaire) [28]. La présence d'une atteinte de la mémoire sémantique suggère qu'un déficit d'encodage des informations ne peut être à l'origine des troubles observés. La récupération des troubles mnésiques peut être très longue. En moyenne 6 mois après une intoxication au CO, un déficit de mémoire de travail et de mémoire épisodique a été trouvé chez 52% des patients. En moyenne 3 ans et demi après une intoxication au CO, des troubles de l'attention et de la mémoire épisodique ont été mis en évidence dans respectivement 45% et 76% des cas [29]. On pourrait penser que la durée de récupération des séquelles neuropsychologiques est proportionnelle à l'intensité de l'intoxication au CO. Pourtant, cela ne semble pas si simple dans la mesure où il a été montré que le taux de séquelles cognitives (dont des troubles mnésiques) à six semaines, six mois et un an était comparable, quelle que soit l'intensité de l'intoxication au CO [30].

Les résultats des études de neuroimagerie sont en accord avec les troubles mnésiques observés. Des lésions de l'hippocampe, des autres structures du lobe temporal interne et des lobes frontaux ont notamment été mises en évidence. Enfin, une atrophie du fornix a été objectivée, corrélée à une altération de la mémoire épisodique (rappel d'histoires) [31].

Le traitement le plus courant est l'oxygénothérapie, sous sa forme normobare (respiration d'O₂ pur à fort débit) ou hyperbare (dans un caisson où la pression atmosphérique est multipliée par 2 ou 3). Ce traitement permet de réduire le risque d'apparition des séquelles mnésiques. La gravité des séquelles mnésiques et des lésions cérébrales engendrées par l'intoxication au CO est sans doute due au mécanisme d'action du CO. En effet, l'intoxication au CO bloque le transport de l'O₂ à une étape très proche de la libération de l'O₂ au contact des neurones et des cellules gliales. De plus, la libération de l'hémoglobine piégée par le CO est très lente en l'absence d'oxygénothérapie.

En résumé, l'intoxication au CO entraîne des troubles de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique, qui peuvent perdurer des années. Contrairement aux autres pathologies hypoxiques, ces troubles ne peuvent être mis sur le compte d'une simple difficulté de mise en place de stratégies d'encodage et/ou de récupération. La persistance à long terme des troubles mnésiques s'explique par des lésions cérébrales marquées au niveau des régions qui jouent un rôle clé dans le fonctionnement de la mémoire.

En conclusion, les patients atteints de pathologies hypoxiques souffrent principalement de troubles de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique, bien que des altérations de la mémoire sémantique aient aussi été observées (Tableau 2).

4. Conclusion

L'hypoxie cérébrale, qu'elle soit liée à l'altitude ou à un processus pathologique, entraîne des troubles mnésiques. Les systèmes mnésiques les plus communément altérés sont la mémoire de travail et la mémoire épisodique. Néanmoins, des troubles de la mémoire procédurale (hypoxie d'altitude chronique et SAOS) et de la mémoire sémantique (intoxication au CO) ont également été rapportés. Des similarités apparaissent entre hypoxies pathologiques et hypoxies d'altitude. Le profil des troubles mnésiques observés dans les cas de BPCO et de SAOS est proche de celui observé lors d'une exposition chronique à l'altitude puisque des déficits attentionnels et de stratégies semblent être à l'origine des troubles mnésiques observés. Le profil des troubles observés après une intoxication au CO ou après une hypoxie ischémique ressemble davantage à celui observé lors d'une exposition aiguë à l'altitude puisque la mémoire épisodique semble directement altérée, avec des lésions au niveau du lobe temporal interne bien mises en évidence. De plus, des cas de syndromes amnésiques ont été décrits lors d'une exposition aiguë à l'altitude, après une intoxication au CO et après une hypoxie ischémique.

Si la prise en charge des troubles mnésiques paraît évidente chez des patients présentant une amnésie suite à une hypoxie cérébrale majeure, cela ne va pas de soi lorsque les troubles mnésiques sont plus subtils. Chez les patients souffrant de BPCO ou de SAOS, les déficits mnésiques ne sont pas majoritaires. Pourtant, l'acquisition de stratégies simples palliant les déficits d'encodage et de récupération des informations en mémoire, pourrait s'avérer très bénéfique pour leur qualité de vie.

En raison de la fragilité de l'hippocampe vis-à-vis de l'hypoxie, les pathologies génératrices d'hypoxie tissulaire (intoxication au CO et hypoxie ischémique principalement) ont beaucoup été utilisées comme modèle d'étude du rôle de l'hippocampe dans les processus mnésiques. Cependant, des études récentes de neuroimagerie ont montré que les lésions sont rarement circonscrites à l'hippocampe. Une hypoxie d'altitude induite en caisson hypobare, dont la durée et l'intensité peuvent être contrôlées, représente un modèle pertinent d'étude du rôle de l'hippocampe dans le fonctionnement de la mémoire.

Tableau 1. Récapitulatif des troubles mnésiques observés lors d'une exposition chronique à l'altitude

Système mnésique	Processus altéré	Type d'étude	Altitude	Persistance des troubles	Réf.
Mémoire de travail	Attention	Terrain	3000-5000 m	?	[4]
	Stockage	Terrain	7625 m	?	[5]
	Pas d'altération	Terrain	4500-5000 m	-	[6]
Mémoire épisodique	Récupération	Terrain	3810-5000 m	?	[7]
	Récupération	Terrain	5300-7000 m	<2 mois ½	[8]
Mémoire procédurale	Apprentissage	Labo.	6000-8000 m	?	[11]

Réf. : références bibliographiques - Labo. : en laboratoire - ? : absence de données

Tableau 2. Récapitulatif des troubles mnésiques observés chez les patients atteints de pathologies hypoxiques

Système mnésique	Pathologie	Processus altéré	Persistance des troubles	Réf.
Mémoire de travail	SAOS	Traitement d'informations	-	[20]
	Intoxication au CO	?	?	[28]
		Attention	3 ans ½	[29]
Mémoire épisodique	BPCO	Stratégies d'encodage et/ou de récupération	-	[16]
	SAOS	?	-	[21]
	Ischémie	Rappel	?	[26]
	Intoxication au CO	Rappel	?	[28],[31]
	Intoxication au CO	Rappel	3 ans ½	[29]
Mémoire sémantique	Intoxication au CO	Reconnaissance	?	[28]

Réf. : références bibliographiques - BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

CO : monoxyde de carbone - ? : absence de données

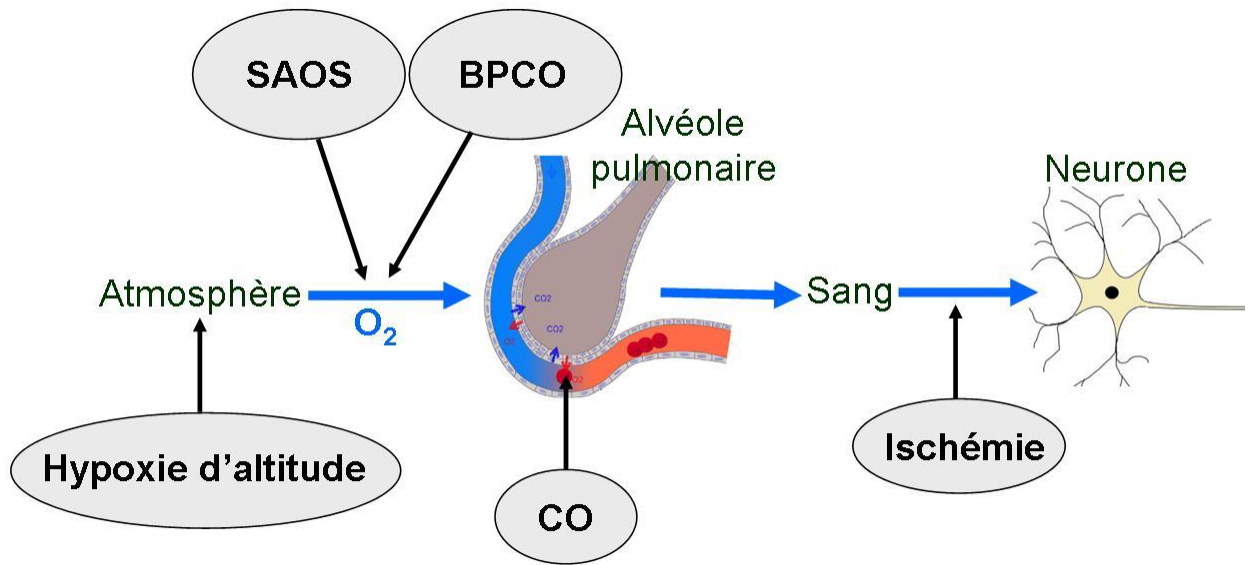


Figure 1. Impact des différents types d'hypoxie sur le transport de l'oxygène

SAOS : syndrome d'apnées obstructives du sommeil

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CO : monoxyde de carbone

O_2 : oxygène

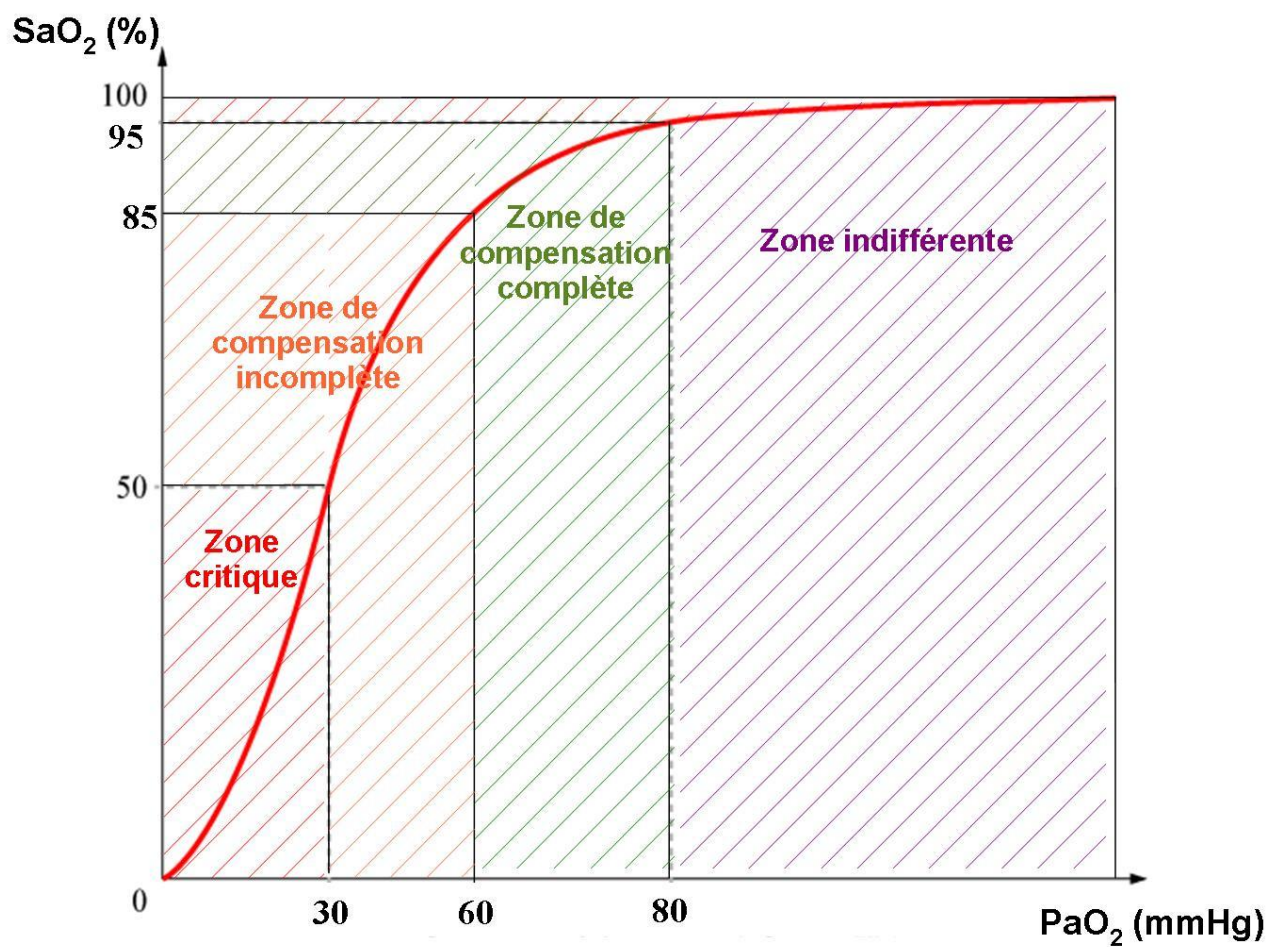


Figure 2. Courbe de tolérance à l'hypoxie (d'après Strughold, 1954)

SaO₂ : Saturation du sang en oxygène

PaO₂ : Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel

Références

1. Maiti P, Singh SB, Muthuraju S, et al. Hypobaric hypoxia damages the hippocampal pyramidal neurons in the rat brain. *Brain Res* 2007; 1175: 1-9.
2. Strughold H. Hypoxia, hypoxidosis, hypoxidation, hibernation, apparent death, and suspended animation. *J Aviat Med* 1954; 25: 113-22.
3. Marotte H. L'hypoxie. In: Marotte H. *Physiologie aéronautique*. Lognes: SEES, 2004: 27-50.
4. Berry DT, McConnell JW, Phillips BA, et al. Isocapnic hypoxemia and neuropsychological functioning. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 241-51.
5. Kennedy RS, Dunlap WP, Banderet LE, et al. Cognitive performance deficits in a simulated climb of Mount Everest: Operation Everest II. *Aviat Space Environ Med* 1989; 60: 99-104.
6. Pelamatti G, Pascotto M, and Semenza C. Verbal free recall in high altitude: proper names vs common names. *Cortex* 2003; 39: 97-103.
7. Stivalet P, Leiffen D, Poquin D, et al. Positive expiratory pressure as a method for preventing the impairment of attentional processes by hypoxia. *Ergonomics* 2000; 43: 474-85.
8. Nelson M. Psychological testing at high altitudes. *Aviat Space Environ Med* 1982; 53: 122-6.
9. Cavaletti G, Garavaglia P, Arrigoni G, et al. Persistent memory impairment after high altitude climbing. *Int J Sports Med* 1990; 11: 176-8.
10. Garrido E, Castello A, Ventura JL, et al. Cortical atrophy and other brain magnetic resonance imaging (MRI) changes after extremely high-altitude climbs without oxygen. *Int J Sports Med* 1993; 14: 232-4.
11. Bouquet CA, Gardette B, Gortan C, et al. Psychomotor skills learning under chronic hypoxia. *Neuroreport* 1999; 10: 3093-9.
12. Litch JA and Bishop RA. Transient global amnesia at high altitude. *N Engl J Med* 1999; 340: 1444.
13. Quinette P, Noël A, Desgranges B, et al. Les questions de l'ictus amnésique idiopathique. *La Revue de neuropsychologie* 2009; 2: 170-4.
14. Smith AM. Hypoxia symptoms in military aircrew: long-term recall vs. acute experience in training. *Aviat Space Environ Med* 2008; 79: 54-7.
15. Fowler B, Prlic H, and Brabant M. Acute hypoxia fails to influence two aspects of short-term memory: implications for the source of cognitive deficits. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65: 641-5.
16. Crews WD, Jefferson AL, Bolduc T, et al. Neuropsychological dysfunction in patients suffering from end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2001; 16: 643-52.
17. Stuss DT, Peterkin I, Guzman DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 515-24.
18. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, et al. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest* 1997; 112: 1506-13.
19. Borson S, Scanlan J, Friedman S, et al. Modeling the impact of COPD on the brain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 429-34.

20. Naegele B, Launois SH, Mazza S, et al. Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory. *Sleep* 2006; 29: 533-44.
21. Adams N, Strauss M, Schluchter M, et al. Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1626-31.
22. Felver-Gant JC, Bruce AS, Zimmerman M, et al. Working memory in obstructive sleep apnea: construct validity and treatment effects. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 589-94.
23. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1382-7.
24. Castronovo V, Canessa N, Strambi LF, et al. Brain activation changes before and after PAP treatment in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2009; 32: 1161-72.
25. Lim DC and Veasey SC. Neural injury in sleep apnea. *Curr Neurol Neurosci Rep*; 10: 47-52.
26. Grubb NR, O'Carroll R, Cobbe SM, et al. Chronic memory impairment after cardiac arrest outside hospital. *BMJ* 1996; 313: 143-6.
27. Mahmoud O, Mestour M, and Loualidi M. Carbon monoxide intoxication and anterograde amnesia. *Encephale* 2009; 35: 281-5.
28. Messier LD and Myers RA. A neuropsychological screening battery for emergency assessment of carbon-monoxide-poisoned patients. *J Clin Psychol* 1991; 47: 675-84.
29. Gale SD, Hopkins RO, Weaver LK, et al. MRI, quantitative MRI, SPECT, and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 1999; 13: 229-43.
30. Chambers CA, Hopkins RO, Weaver LK, et al. Cognitive and affective outcomes of more severe compared to less severe carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 2008; 22: 387-95.
31. Kesler SR, Hopkins RO, Blatter DD, et al. Verbal memory deficits associated with fornix atrophy in carbon monoxide poisoning. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 640-6.