

Effets d'une carence alimentaire en Thiamine (Vitamine B1) sur l'apprentissage d'une discrimination chez la souris BALB/c

Antoine N. TAKO *

Introduction

Le syndrome amnésique de Korsakoff provoque, chez l'homme, au plan clinique, de nombreux troubles neurologiques (état confusionnel global, ataxie cérébelleuse, polyneuropathie et troubles de la vue) et psychologiques. Et, bien que cette pathologie ait fait l'objet de nombreuses études (aussi bien expérimentales que cliniques), la question centrale de l'étiologie reste encore à élucider.

En effet, alors qu'il est généralement reconnu que les patients atteints de maladie de Korsakoff ont des antécédents d'alcoolisme

chronique, de nombreuses études cliniques sur le syndrome de Wernicke-Korsakoff (VICTOR *et al.*, 1971 ; BRIERLY, 1977) ont montré le rôle central de la carence en thiamine dans la genèse de cette maladie.

Dans cette étude, nous avons décidé d'étudier les effets de la carence nutritionnelle en thiamine sur l'apprentissage d'une discrimination réalisée dans un labyrinthe en T.

Cette épreuve est destinée à mesurer, outre la vitesse d'acquisition, différents paramètres tels que la vitesse d'oubli, et la capacité du sujet à apprendre (TAKO, 1995).

Matériel et méthodes

Animaux

Les expériences ont été réalisées sur 37 souris mâles de la lignée BALB/c By Jico.

Elles sont soumises au régime dépourvu de thiamine (vitamine B1) dès l'âge de 9 semaines et élevées dans les conditions générales décrites au chapitre précédent.

La méthode d'induction de la carence est celle d'un régime alimentaire simplement déficitaire en thiamine. Pour coller à la réalité de la pathologie humaine, nous n'avons utilisé aucun antithiaminique (ni pyrithiamine, ni oxythiamine). En effet, les modèles de carence en thiamine induite par association avec des antithiaminiques produisent des lésions plus étendues et non spécifiques (HAAS, 1988). De plus, on observe d'autres effets qui ne facilitent pas l'interprétation, à savoir :

- un effet des antithiaminiques sur le transport de la thiamine, des neurotransmet-

teurs. On note aussi des effets inhibiteurs sur la thiamine diphosphokinase et l' α -cétoglutarate ;

- une ataxie et la production de convulsions.

Les animaux sont répartis en trois groupes :

- le groupe expérimental ou "thiamine déficient" (TD) qui reçoit, pendant 27 jours sans interruption, des biscuits du régime UAR 2.11. B.1 et de l'eau à volonté. Les consommations d'eau et de nourriture sont contrôlées quotidiennement ;

- le groupe à "alimentation appariée" ou "pair-fed" (PF) reçoit les mêmes quantités d'eau et de nourriture que les animaux expérimentaux. Leur nourriture possède les mêmes constituants que le régime 2.11 B.1 mais contient de la thiamine en plus (régime témoin UAR 2.10) ;

- le groupe témoin normal (C) reçoit le

même régime que le groupe précédent (PF) mais sans limitation de quantités.

Après l'administration de ce régime (27 jours), les animaux sous-alimentés (TD et PF) sont nourris et abreuvés à volonté comme les animaux témoins normaux pendant une période minimale de 10 jours. C'est la période de récupération après laquelle les souris sont soumises aux différentes épreuves comportementales.

Appareil

L'appareil utilisé est un labyrinthe en T construit en Plexiglas de couleur grise (fig. 1). Le couloir central et les deux bras d'arrivée mesurent 35 cm de long, 10 cm de large et 25 cm de haut.

Le compartiment de départ (10 cm x 12 cm) est séparé du couloir central par une porte à guillotine à déplacement horizontal.

* UFR Biosciences, Laboratoire de Physiologie animale et de Psychophysiologie Université de Cocody, 22 B.P. 582 Abidjan 22, Côte d'Ivoire

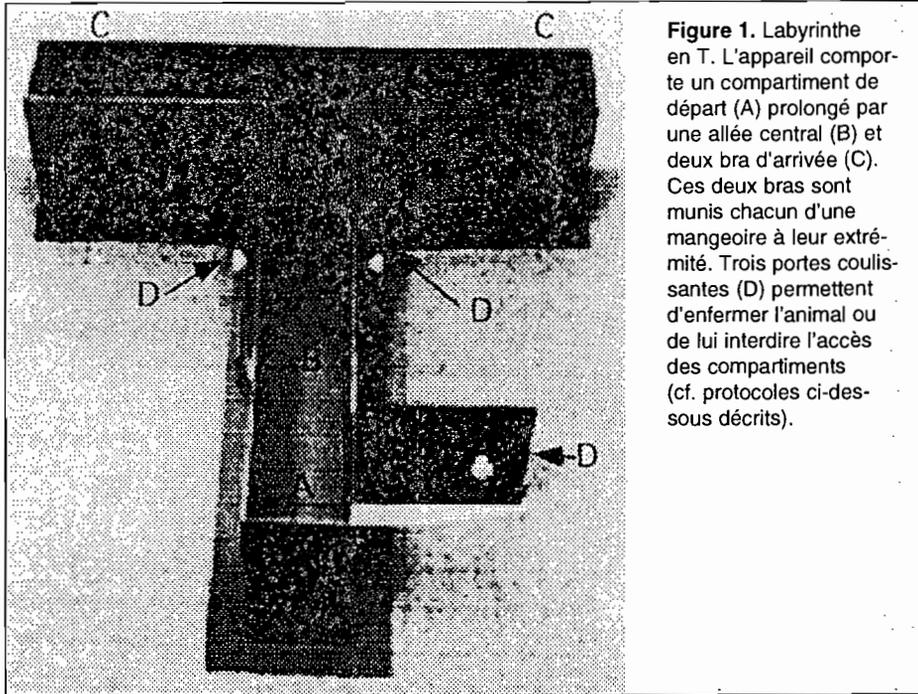


Figure 1. Labyrinthe en T. L'appareil comporte un compartiment de départ (A) prolongé par une allée central (B) et deux bra d'arrivée (C). Ces deux bras sont munis chacun d'une mangeoire à leur extrémité. Trois portes coulissantes (D) permettent d'enfermer l'animal ou de lui interdire l'accès des compartiments (cf. protocoles ci-dessous décrits).

L'accès de chacune des deux branches d'arrivée peut être fermé grâce à une porte identique.

L'éclairage de la salle est homogène (110 lux) pour éviter les réponses de latéralisation qui pourraient être induites par la présence d'ombre dans un des compartiments.

Épreuves de discrimination spatiale avec inversion

Dans cette épreuve, l'animal doit apprendre à associer un bras du labyrinthe à de la nourriture, l'autre n'étant jamais renforcé. L'acquisition ici se fait par essais et erreurs. L'animal apprend non seulement à discriminer deux informations A et B (les deux branches d'arrivée du labyrinthe en T), mais aussi que l'information positive (obtention du renforcement) est chaque jour inversée (A+ -B ; puis A-, -B+ etc.). Si par exemple, l'animal effectue un mauvais choix (*lose*), il change (*shift*).

Mais si son choix est correct (*win*) il persiste dans sa conduite (*stay*). L'aptitude à améliorer les performances lors des inversions successives dépend de la flexibilité comportementale (JAFFARD, 1993).

Cela nécessite des capacités d'extraction de la règle et de transfert de celle-ci à une situation nouvelle (Mémoire abstraite).

Phase d'habituation

Deux jours avant le début des expériences, les animaux sont progressivement privés de nourriture pour les maintenir à 80-85 % de leur poids. Ils sont ensuite soumis à une séance de 5 mn par jour pendant 2 jours où on leur apprend à aller chercher de la nourriture (pastille sucrée) dans l'une ou l'autre des deux branches. A chaque essai, les deux branches sont renforcées et l'animal peut choisir l'une ou l'autre de ces deux branches.

Le protocole se déroule de la manière suivante : l'animal est enfermé dans le compartiment de départ pendant 30s. et, au terme de ce délai, la porte à guillotine est ouverte. L'animal peut alors aller dans l'un des deux compartiments d'arrivée où il est enfermé jusqu'à ce qu'il trouve le renforcement. Le nombre moyen d'essais par séance est de 4.

Phase expérimentale

Le renforcement est placé à l'extrémité de l'une des deux branches (à gauche par exemple). L'animal est soumis à une série d'essais (à 30s d'intervalle) jusqu'à ce qu'il aille chercher 5 fois de suite la pastille qui se trouve toujours au même endroit (à gauche). Une fois ce critère atteint, la souris est soumise à un seul essai, 5 mn, 6 h et 24 h plus tard. Ce dernier essai est suivi d'une nouvelle série durant laquelle

l'animal doit apprendre à inverser sa réponse, la nourriture étant placée cette fois du côté opposé (à droite dans notre exemple). Dès que le critère est atteint (5 réponses correctes), l'animal est à nouveau soumis à un seul essai de rétention aux mêmes intervalles que précédemment. On effectue, par la suite, une deuxième inversion (côté gauche renforcé), puis une troisième inversion (côté droit renforcé) suivies des essais de rétention (5 mn, 6 h et 24 h plus tard).

Cette épreuve permet :

- de mesurer la vitesse avec laquelle l'animal acquiert la discrimination spatiale ;
- d'évaluer la capacité de l'animal à inverser son choix qui constitue une difficulté majeure chez l'amnésique. En effet, si on présente à des sujets une liste de mots associés par paires (exemple A et B, C et D, etc.) lors d'une première phase et qu'on leur présente d'autres associations (où A est associé non plus à B mais à C, etc.). Les sujets normaux arrivent à s'adapter et présentent des performances correctes lors du rappel du second apprentissage alors que les sujets amnésiques présentent une rigidité comportementale. Ils persèverent à répondre B quand on leur présente A à cause du premier apprentissage (JAFFARD et SIGNORET, 1989 ; EICHENBAUM *et al.*, 1990) ;
- de mesurer la vitesse d'oubli (équivalent de l'épreuve d'alternances différées) ;
- de mesurer la capacité d'apprendre à apprendre (*learning set*).

Résultats

Évolution pondérale

Le régime athiaminique de 27 jours induit une chute importante du poids des animaux qui atteint 24,4 % du poids initial ($p < 0,001$). Cette perte de poids n'est pas uniquement due à la baisse de la ration calorifique puisque les animaux du groupe contrôle "PF" ou "alimentation appariée" ne perdent que 14,9 % de leur poids initial au terme de la période carentielle.

Épreuves de discrimination spatiale avec inversion

Le nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère

La comparaison intergroupe (figure 2. 6.) montre que, lors de la première discrimination, les animaux expérimentaux (TD; n=18) atteignent plus facilement le critère de 5/5 ($17,56 \pm 1,37$) que les animaux témoins réunis (PF + N ; n = 19 ; $25,7 \pm 3,1$; $F_{(1,35)} = 5,56$; $P = 0,022$).

Les 2 groupes présentent, lors des inversions successives, une diminution du nombre d'essais au critère ($F_{(2,68)} = 18,98$; $P < 0,001$).

Cette diminution ne s'accompagne pas de déficit des animaux expérimentaux par rapport aux témoins ($F_{(2,34)} = 1,30$; n. s.).

Rétention à délais variables

La comparaison des performances des animaux témoins à alimentation appariée (PF) avec celles des animaux normaux (N) ne fait apparaître aucune différence (ANOVA : groupe x intervalle de rétention ; $F_{(2,34)} < 1$). Les résultats de ces 2 groupes ont été réunis pour la suite de l'analyse (n = 19).

Alors que les performances des animaux TD et témoins ne diffèrent pas pour l'intervalle de rétention de 5 mn ($80,5\%$ vs 83% ; $F_{(1,35)} < 1$), l'augmentation de l' intervalle de rétention à 24 h entraîne une baisse progressive et significative des performances ($F_{(2,70)} = 13,96$; $p < 0,001$). Cette baisse progressive des performances est plus marquée chez les animaux expérimentaux ($80,5\%$ vs 57% vs $52,75\%$) que chez les témoins (83% vs 75% vs $73,8\%$; facteurs groupe x intervalle : $F_{(2,70)} = 3,51$; $p = 0,034$).

Discussion

La carence en thiamine n'entraîne pas de déficits dans l'épreuve de discrimination spatiale bien que les souris traitées aient été meilleures lors de l'acquisition 1. Cette différence s'estompe lors des inversions successives puisque tous les animaux améliorent leurs performances au cours des 3 inversions successives (de j2 à j4). Les animaux expérimentaux ont préservé

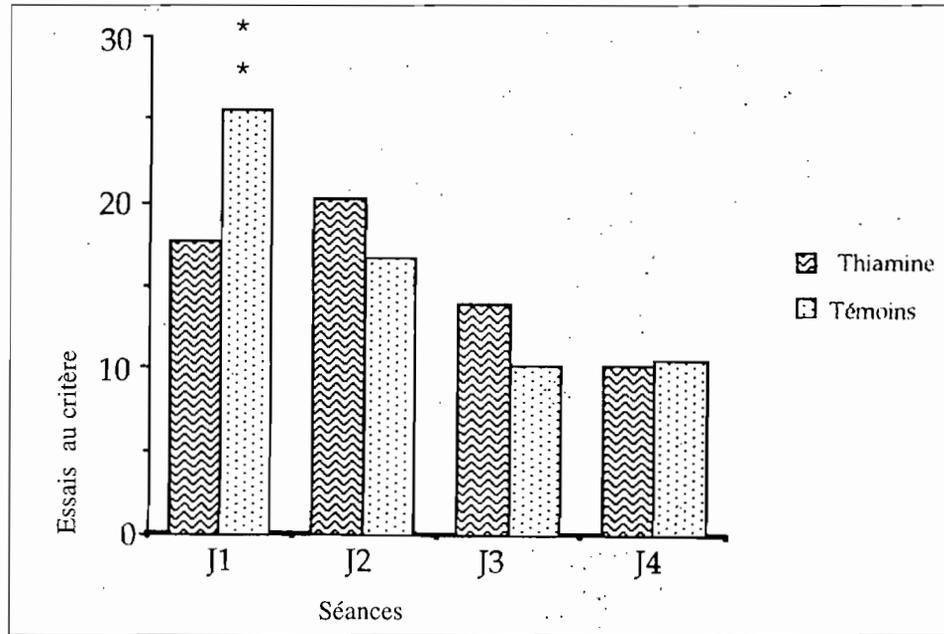


Figure 2. Histogramme représentant le nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère dans une épreuve de discrimination spatiale avec inversion. Les animaux expérimentaux sont plus rapides au 1er essai (J1 : $p = 0,02$) ; mais ils évoluent normalement au cours des inversions successives (de J2 à J4 : $p < 0,0001$).

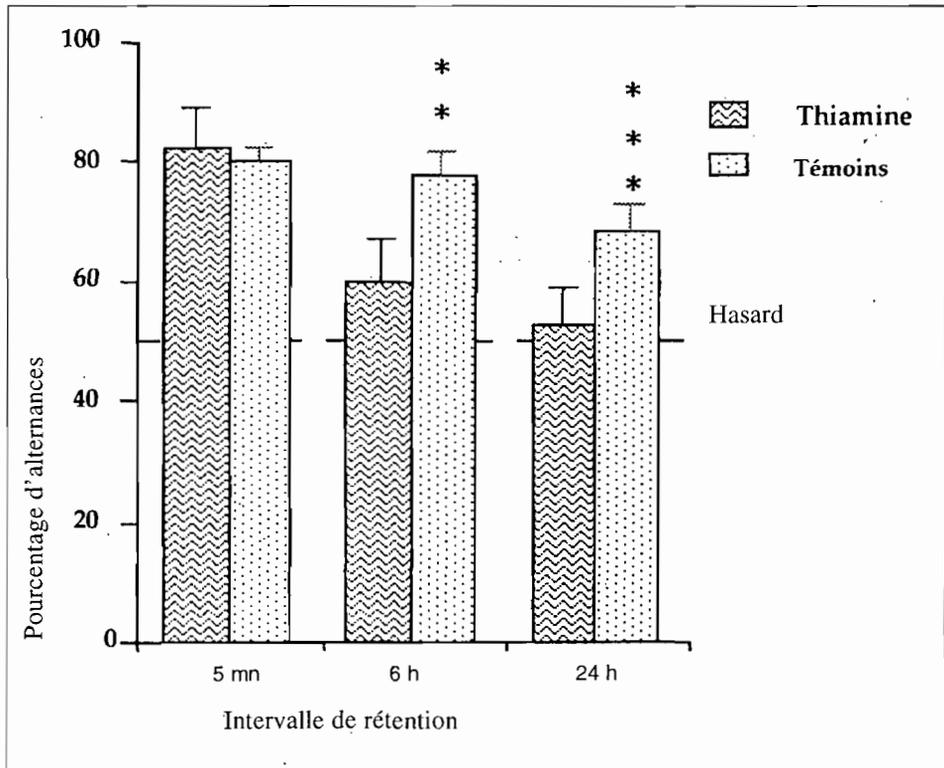


Figure 3. Histogramme de rétention à délais variable (5 mn, 6h et 24h) dans l'épreuve de discrimination spatiale chez les animaux carencés en thiamine (TD) et leurs témoins. On constate une baisse accélérée des performances des animaux TD pour les intervalles de 6h (** : $p = 0,011$) et de 24h (***) : $p = 0,002$) par rapport à celles des témoins.

intactes leurs capacités à apprendre la discrimination, à réaliser une inversion et surtout à apprendre à inverser ("learning set"). Cela suppose que leur mémoire procédurale est préservée (ce qui est confor-

me aux observations cliniques et expérimentales des patients atteints du SAK; (VORHEES *et al.*, 1979 ; MAIR *et al.*, 1981 ; IRLE et MARKOWITSCH, 1983a et b) bien que les animaux témoins

semblent avoir oublié la dernière information renforcée à 24 h. Ces résultats sont comparables à ceux mentionnés dans la littérature. En effet, il a été démontré que les patients atteints de la maladie de Korsakoff sont parfaitement capables d'effectuer des épreuves de discrimination (spatiale ou visuelle) d'objets. Mais, chez ces sujets, le nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère est plus élevé que chez les sujets normaux (OSCAR-BERMANN et ZOLA-MORGAN, 1980a et b). Ces résultats montrent que ces patients sont parfaitement capables d'effectuer correctement ce type de tâches et surtout d'effectuer des transferts dans une situation d'inversions successives de l'objet à discriminer. LANGLAIS (1992) aboutit aux mêmes conclusions et dit en substance : "la détérioration des performances des rats PTD semble liée à une incapacité à utiliser et à retenir des informations spécifiques intra et inter essais et suggère l'existence d'un déficit de mémoire de travail. D'autre part, la mémoire de référence semble relativement intacte puisque, avec un entraînement répété, les rats PTD peuvent atteindre, dans des tâches multiples, un niveau comparable à celui des animaux à alimentation apparée". La différence avec nos résultats réside dans la méthode d'induction de la carence et dans l'inexistence de déficits sévères dans les épreuves de reconnaissance différée d'emplacement (Delayed-Non-Matching-To-Sample Task) tels que décrits par l'auteur.

Par ailleurs, si la constance des lésions

des noyaux mamillaires a souvent été rapportée dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff (VICTOR *et al.*, 1971 ; BERACOCHEA, 1984, 1990), la carence alimentaire en thiamine n'a pas provoqué de pertes cellulaires dans ces structures (TAKO *et al.*, 1991). Ces résultats correspondent à ceux de la littérature (WITT et GOLDMAN-RAKIC, 1983a) □

Références bibliographiques

- BERACOCHEA D., (1984). Analyse et bases fonctionnelles des déficits mnésiques induits par la consommation chronique d'éthanol chez la souris BALB/c. Thèse de doctorat de 3e cycle, Bordeaux I.
- BERACOCHEA D., (1990). Étude expérimentale de l'amnésie diencephalique d'origine alcoolique chez la souris : arguments pour un déficit des processus d'évocation spontanée lié à une atteinte des corps mamillaires. Thèse d'université, Bordeaux I.
- BRIERLY, J.B., (1977). Neuropathology of amnesic states. In «Amnesia», CWM. Whitty and O.L. Zangwill, Eds, London Butterworths, p. 199-223
- EICHENBAUM H., STEWARD C., MORRIS R.G. (1990). Hippocampal representation in spatial learning. *J. Neurosci.*, 10, 331-339.
- HAAS R.H. (1988). Thiamine and the brain. *Ann. Rev. Nutr.*, 8, 483-515.
- IRLE E., MARKOWITSCH H.J. (1983a). Widespread neuroanatomical damage and learning deficits following chronic alcohol consumption or vitamin-B1 (thiamine) deficiency in cats. *Behav. Brain Res.*, 9, 277-294.
- IRLE E., MARKOWITSCH H.J. (1983b). Differential effects of double and triple lesions of the cat's limbic system on subsequent learning behavior. *Behav. Neurosci.*, 1983, 97, 908-920.
- JAFFARD R. (1993). Neurobiologie intégrative de

la mémoire. In «Gérontologie fondamentale, clinique et sociale», M.F. Maugourd, Ed. p. 74-115.

JAFFARD R., SIGNORET J.L. (1989). Cerveau, mémoire et cerveaux, N. Zavaloff, R. Jaffard et P. Brenot, Eds, l'Harmattan, p. 15-48.

LANGLAIS P.J. (1992). Role of diencephalic lesions and thiamine deficiency in Korsakoff's amnesia : insights from animals models. In «Neuropsychology of Memory» L.R. Squire and N. Butters, eds, 2nd, Ed., The Guilford Press, p. 440-450.

MAIR R.G., ROBINSON J.K., KOGER S.M. (1992). Thiamine Deficiency as an animal model. In «Neuropsychology of Memory». L.R. Squire and N. Butters, Eds 2nd Ed., The Guilford Press, p. 451-462.

OSCAR-BERMANN M., ZOLA-MORGAN S.M. (1980a). Comparative neuropsychology and Korsakoff's syndrome : I. spatial and visual reversal learning. *Neuropsychologia*, 18, 449-512.

OSCAR-BERMANN M., ZOLA-MORGAN S.M. (1980b). Comparative neuropsychology and Korsakoff's syndrome : II. Two choice visual discrimination learning. *Neuropsychologia*, 18, 513-525.

TAKO A., BERACOCHEA D., LESCAUDRON L., JAFFARD R. (1991). Differential effects of chronic ethanol consumption or thiamine deficiency on spatial working memory in Balb/c mice : a behavioral and neuroanatomical study. *Neurosci. Lett.*, 123, p. 37-40.

TAKO A. (1995). Modèles expérimentaux des amnésies diencephaliques d'origine alcooliques et carentielles. Importance des corps mamillaires. Thèse de doctorat d'Etat, université de Cocody.

VICTOR M., ADAMS R.D., COLLINS G.H. (1971). The wernicke-Korsakoff syndrome. F.A. Davis Cie, Philadelphia.

VORHEES C.V. (1979). Avoidance deficits in rats after recovery from mild to moderate thiamine deficiency. *Behav. Neural Biol.*, 25, 398-405.

WITT E.D., GOLDMAN-RAKIC P.S. (1983). Intermittent thiamine deficiency in the Rhesus Monkey I. ; Progression of neurological signs and neuro-anatomical lesions. *Ann. Neurol.*, 13, 376-395.

Résumé

Effets d'une carence alimentaire en Thiamine (Vitamine B1) sur l'apprentissage d'une discrimination chez la souris BALB/c

L'étude avait pour but, dans une problématique plus globale de recherche des étiologies du syndrome amnésique de Korsakoff, d'examiner les effets d'une carence en thiamine sur les performances de souris Balb/c dans une épreuve de discrimination spatiale avec inversions successives effectuées dans un labyrinthe en T. L'épreuve permet aussi de mettre en évidence d'éventuels déficits de mémoire épisodique.

Les résultats montrent que :

- les animaux carencés en Thiamine apprennent et retiennent normalement la règle d'inversion qui consiste à changer de côté lorsque, dans le labyrinthe en T, la nourriture a été supprimée dans le côté habituellement renforcé ;
- il existe un déficit de mémoire épisodique lorsque les intervalles de rétention sont de 6 heures, et plus.

Ces résultats suggèrent que les animaux

carencés en thiamine conservent intactes leurs capacités à extraire une règle dans une situation donnée et à transférer celle-ci à une situation nouvelle d'une part ; et d'autre part qu'il existerait un léger déficit observé en mémoire épisodique.

Mots-clés : carence en thiamine (avitaminose B1), discrimination spatiale, inversion spatiale, souris, syndrome de Korsakoff.