



HAL
open science

Marqueurs comportementaux et neurochimiques individuels de la prise de décision chez la souris et effets d'une dette de sommeil

Elsa Pittaras

► **To cite this version:**

Elsa Pittaras. Marqueurs comportementaux et neurochimiques individuels de la prise de décision chez la souris et effets d'une dette de sommeil. Biologie animale. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS122 . tel-01342266

HAL Id: tel-01342266

<https://theses.hal.science/tel-01342266>

Submitted on 5 Jul 2016

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.

NNT : 2016SACLS122



THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS SUD

ÉCOLE DOCTORALE N°568

BIOSIGNE : signalisation et réseaux intégratifs en Biologie

Spécialité : Sciences de la vie et de la santé

Par

Elsa Pittaras

Marqueurs comportementaux et neurochimiques individuels de la prise de décision chez la souris et effets d'une dette de sommeil.

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 14 juin 2016 :

Composition du Jury :

Mme Granon Sylvie	Professeur, Université Paris-sud	Directrice de thèse
M. Rabat Arnaud	IEF, chercheur et chef de projet, IRBA	Co-encadrant de thèse
M. Gardier Alain	Professeur, Université Paris-sud	Président du jury
M. Belin David	Group leader, University of Cambridge	Rapporteur
M. Malleret Gaël	Chargé de recherche, Université Lyon	Rapporteur
M. Pallanca Olivier	Psychiatre, Neurophysiologiste, Hôpital Pitié-Salpêtrière	Examineur
M. Vidal Franck	Professeur, Université Aix-Marseille	Examineur

« L'intelligence se trouve dans la capacité à reconnaître les similitudes parmi différentes choses, et les différences entre des choses similaires »

Madame de Staël, 1813

« Nous sommes tous de lopins et d'une contexture si informe et diverse, que chaque pièce, chaque moment fait son jeu. Et se trouve autant de différence de nous à nous-mêmes que de nous à autrui »

Montaigne, Essai 2.1., XVI^{ème} siècle

Remerciements

Je souhaite tout particulièrement remercier Sylvie et Arnaud. Merci, Sylvie, de m'avoir fait partager tes connaissances sur la prise de décision, et surtout sur les différences interindividuelles, et Arnaud, tes connaissances sur le sommeil. Merci aussi pour votre écoute, votre patience, vos conseils, nos discussions (parfois 'dynamiques'), votre aide, votre apport scientifique et expérimental mais aussi, et surtout, pour votre soutien. Merci aussi de m'avoir laissé autant d'indépendance et d'autonomie, durant ces trois (quatre ?) années de thèse, tout en ayant été toujours disponibles. Votre intérêt pour les neurosciences est contagieux et n'a fait que me conforter dans mon choix de carrière. Vos conseils, toujours avisés, me serviront tout au long de ma vie professionnelle. Sachez que je vous en suis extrêmement reconnaissante.

Je souhaite remercier l'Institut de Recherche Biomédicales des Armées de m'avoir permis de réaliser ma thèse. Un grand merci, Frédéric, pour m'avoir acceptée au sein de ton département mais aussi pour ton soutien tout au long de ma thèse, aussi bien moral que scientifique. Merci, Mounir, de m'avoir acceptée et accueillie dans ton unité, ainsi que pour tes conseils scientifiques et méthodologiques. Merci de m'avoir fait découvrir le monde militaire qui m'était alors inconnu. Merci aussi à tous les membres de l'unité 'Fatigue et Vigilance'. Vous avez toujours été attentionnés et prévoyants. Un seul regret : ne pas avoir pu vous voir plus souvent. Merci aussi aux autres membres de l'IRBA que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant ma thèse. Merci Fréd pour ta 'psychologie positive' et tes conseils sur la vie et la science, toujours attentionnés. Merci à Betty et Julien pour toutes ces discussions riches et intéressantes. Enfin, merci à Sylvain pour ton dynamisme sans failles.

Je souhaite aussi remercier Serge et Jean-Marc de m'avoir permis de réaliser mes expérimentations au sein de l'institut Neuro-PSI, ainsi que tous les membres de l'équipe 'Neurobiologie de la prise de décision' avec qui j'ai partagé mon quotidien. Merci Alexis pour ta présence, toujours dans la convivialité et la bonne humeur. Merci Anne pour ta rigueur scientifique et ta précieuse aide lors de l'écriture de mon manuscrit. Je tiens à te remercier tout particulièrement, Arnaud, pour ton aide intellectuelle et expérimentale, qui ont largement contribué à ces travaux de thèse. Merci Brigitte pour tes conseils sur Chicago et sur le domaine de la recherche en générale. Pascale, merci pour ton franc-parler, qui m'a toujours permis d'avancer. Merci à Pierre et Jonathan de m'avoir guidée dans mes premiers pas de thésard. Quel dommage que vous ne soyez pas restés un peu plus longtemps.

Je souhaite aussi particulièrement te remercier, Jacques, pour ton aide lors des dosages en HPLC mais aussi pour le temps et la patience, que tu m'as accordé pour m'expliquer ton univers et trouver un sens à toutes ces données neurochimiques. Merci aussi, Catherine, de m'avoir parlé du k-mean. Grâce à toi j'ai pu former mes groupes d'animaux de manière objective, exactement ce que je souhaitais.

Un énorme merci aussi à toutes les personnes qui m'ont aidé à réaliser ces 32 100 essais du Mouse Gambling Task ! Arnaud et Betty, bien évidemment, mais aussi toutes les stagiaires de passage, pour des périodes plus ou moins longues dans l'équipe de Sylvie : Sharmelee, Lucie, Manon, Elina et Héloïse. Il fallait parfois du courage pour continuer ce protocole répétitif et

REMERCIEMENTS

chronophage mais vous avez toujours su faire preuve d'assiduité et c'est aussi grâce à vous si les expérimentations se sont toujours bien déroulées. Un grand merci aussi, Nathalie, pour ton aide lors de la perfusion de mes animaux. Je suis contente d'avoir appris avec toi.

Merci aussi à toutes les stagiaires de passage, qui ont animé le laboratoire : Sloane, Oscar, Camille, Ophélie, Lukas, Lorrie, Marion, Carine, Clément, Maxime et, bien sûr, Estéfania ! Quel dommage que tu ne sois pas restée ! Heureusement que l'on se rattrape autour d'un café de temps en temps.

Merci à tous les doctorants. Nos sciences club et jeux ont égayé la vie du laboratoire. Sans oublier la BBQ team : on a organisé des jolis petits festins, en espérant que d'autres prennent le relais et que ça dure. Merci à Nico. Je suis super contente d'avoir partagé ce beau voyage à Chicago avec toi. Et merci pour les pauses café : de vrais moments de discussion ou on pouvait échanger avec honnêteté, tout en finissant toujours par rigoler.

Merci à tous ceux qui ont partagé mon quotidien au laboratoire. Vous croiser dans les couloirs a toujours été un plaisir.

Un grand merci à toute l'équipe de l'animalerie. Grâce à vous, le petit lutin qui vient la nuit n'a jamais gagné la bataille.

Je souhaite aussi remercier les membres du secrétariat de l'IRBA et de Neuro-PSI ainsi que Laurent, de l'école doctorale. Comme vous avez pu le constater, les démarches administratives ne sont pas vraiment pas mon point fort... heureusement que vous étiez là pour me guider.

Merci aussi à tous mes amis de maternelle, collègue, lycée et prépa. Vous m'avez permis de garder les pieds sur terre en me permettant de m'évader, de temps en temps, du milieu scientifique.

Bien évidemment, un énorme merci à tous les fidèles de la Butte ! Former un parti politique, discuter sciences, actualités, films, séries, regarder un match ou juste rigoler autour d'un verre... Sans nos soirées, je pense que ces années de thèse auraient été moins drôles.

Je souhaite aussi tout particulièrement remercier Louis. Je pense que, cette thèse, tu l'as vécue en même temps et tout autant que moi, jour après jours. Merci d'avoir toujours été là pour me remonter le moral et me redonner confiance.

Et enfin, je souhaite tout particulièrement remercier ma famille. C'est grâce à vous ! Ma 'grande famille', bien sûr, pour cette ambiance et cette cohésion familiale qui est plus qu'un atout mais aussi ma 'petite famille'. Merci à vous de m'avoir toujours poussée au delà de mes limites et d'avoir eu confiance en moi. Votre soutien, quel que soit l'heure ou le jour, m'a permis d'avancer jusqu'à ce moment très important : la fin de la thèse.

Tables des matières

LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	16
PREAMBULE	19
INTRODUCTION GENERALE	21
I. La prise de décision	22
A. Qu'est-ce que la prise de décision	22
1) Définition	22
2) Différentes étapes de la prise de décision	22
3) Facteurs modulant la prise de décision	24
4) Prise de décision dans le cadre pathologique	25
B. Connaissances actuelles sur les bases anatomiques et neurobiologiques de la prise de décision	27
1) Analogies anatomiques du cortex préfrontal entre primate et rongeur	27
2) Rôle fondamental du cortex préfrontal	29
3) Autres aires cérébrales impliquées dans le processus de choix	32
4) Neurotransmetteurs impliqués dans la prise de décision	35
5) Conclusion	40
C. Méthodes et paradigmes permettant l'étude de la prise de décision chez l'homme	42
1) En situation de choix risqués et connus	42
2) En situation de choix stratégiques	45
3) En situation sociale	46
4) Cas particulier de l'Iowa Gambling Task	46
5) Conclusion	51
D. Modèles animaux permettant l'étude des processus décisionnels	52
1) Intérêt du modèle animal	52
2) Modèles animaux de l'étude de la prise de décision	53
3) Adaptation et validation de l'Iowa Gambling Task chez l'animal	61
E. Conclusion	68
II. Le sommeil	70
A. Qu'est-ce-que le sommeil ?	70
1) Définition	70
2) Sommeil et règne animal	70
3) Méthodes d'exploration du cycle veille-sommeil chez l'homme	71
4) Stades du sommeil	72
5) Rôles physiologiques attribués au sommeil	73
B. Sommeil et cerveau	75
1) Mécanismes impliqués dans la régulation du cycle veille-sommeil	75

2) Neurotransmetteurs du cycle veille-sommeil	79
3) Activité cérébrale pendant le sommeil	81
C. Quels sont les effets d'une dette de sommeil sur les processus cognitifs ?	84
1) Préambule : protocoles utilisés afin d'induire une dette de sommeil	84
2) Effets d'une dette aiguë de sommeil chez l'homme	87
3) Effets d'une dette chronique de sommeil chez l'homme	97
4) Apport des modèles animaux	100
D. Les effets d'une privation de sommeil sur le stress	107
1) Mécanismes de réponse à un stress	107
2) Expérimentations portant sur le stress engendré par une dette de sommeil	107
E. Conclusion	109
III. Différences interindividuelles et vulnérabilité à une dette de sommeil	111
A. Différences interindividuelles constatées lors de la prise de décision grâce à l'Iowa Gambling Task	111
1) Mise en évidence expérimentale	111
2) Facteurs de variabilité influant sur les processus décisionnels	114
B. Vulnérabilité au développement de psychopathologies	125
1) Vulnérabilité à la dépendance aux drogues	125
2) Vulnérabilité à la dépression	128
3) Conclusion	129
C. Vulnérabilité différentielle aux effets d'une dette de sommeil	131
1) Différences interindividuelles quant aux besoins de sommeil	131
2) Vulnérabilité cognitive à une dette de sommeil	132
3) La vulnérabilité à une dette de sommeil constitue un trait comportemental	138
D. Conclusion	142
OBJECTIFS DE THESE	145
PREMIERE PARTIE - MISE EN PLACE ET VALIDATION D'UN OUTIL D'ETUDE DES PROCESSUS DECISIONNELS EN SITUATION INCERTAINE CHEZ LA SOURIS : LE MOUSE GAMBLING TASK	151
Chapitre 1 : Première tentative d'adaptation de l'Iowa Gambling Task au sein de cages de conditionnement opérant	152
I. Protocole en cage de conditionnement opérant avec une récompense liquide et une pénalité sous forme de délai	152
A. Matériels et Méthodes	152
B. Résultats	155
II. Protocole en cage de conditionnement opérant avec une récompense solide et une pénalité sous forme de délai	156
A. Matériels et Méthodes	156
B. Résultats	159
III. Protocole testant l'effet potentiellement aversif d'un son	160
A. Matériels et méthodes	160
B. Résultats	162

Chapitre 2 : Adaptation de l'Iowa Gambling Task en labyrinthe (réplication des travaux de Vandenberg et coll., 2006a)	164
A. Matériels et méthodes	164
B. Résultats	167
Chapitre 3 : Version finale de l'adaptation de l'Iowa Gambling Task au sein d'un labyrinthe : le Mouse Gambling Task	169
A. Matériels et méthodes	169
1) Habituation en cage de conditionnement opérant	169
2) Protocole du Mouse Gambling Task (MGT)	169
B. Résultats	172
Discussion	174
DEUXIEME PARTIE - IDENTIFICATION ET CARACTERISATION COMPORTEMENTALES DE DIFFERENTS PROFILS DECISIONNELS	179
Chapitre 1 : Identification de différences interindividuelles lors de la réalisation du Mouse Gambling Task	180
A. Matériels et méthodes	180
B. Résultats	182
Chapitre 2 : Caractérisation comportementale des 3 profils décisionnels identifiés lors du Mouse Gambling Task	187
A. Matériels et méthodes	187
1) Test d'activité locomotrice et d'exploration d'un environnement nouveau	187
2) Tests d'anxiété et de prise de risque	188
3) Test de sensibilité à la récompense (test de préférence au sucrose)	190
4) Test de mémoire de travail	191
5) Test d'impulsivité de choix : tolérance au délai	192
B. Résultats	194
1) Activité locomotrice, exploratoire et mémoire de travail	194
2) Sensibilité à la récompense	195
3) Impulsivité de choix : tolérance au délai	195
4) Anxiété et prise de risque	196
Discussion	198
TROISIEME PARTIE - EFFETS D'UNE DETTE DE SOMMEIL SUR LES PROCESSUS DECISIONNELS CHEZ LA SOURIS	203
Chapitre 1 : Effets généraux et différentiels d'une dette aiguë de sommeil (DAS) sur les capacités de prise de décision lors du Mouse Gambling Task	204
A. Matériels et méthodes	204
1) Test du Mouse Gambling Task	204
2) Dispositif expérimental et protocole permettant d'induire une DAS	204
3) Protocole expérimental permettant d'induire une DAS	205
4) Expérimentations témoins des potentiels autres effets d'une DAS sur le comportement des souris	207
B. Résultats	210
1) Effets d'une DAS appliquée après la phase d'exploitation du MGT (jour 5)	210
2) Effets d'une DAS appliquée entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation (jour 2 et 3)	211
3) Effets d'une DAS sur l'activité locomotrice et la sensibilité à la récompense des souris	215

Chapitre 2 : Effets généraux et différentiels d'une dette chronique de sommeil (DCS) sur les capacités de prise de décision lors du Mouse Gambling Task (MGT)	218
A. Matériels et méthodes	218
B. Résultats	220
1) Effets globaux de l'induction d'une DCS lors du MGT	220
2) Effets différentiels d'une DCS sur les profils décisionnels identifiés lors du MGT	221
Discussion	225
QUATRIEME PARTIE - CORRELATS NEUROBIOLOGIQUES DES TROIS PROFILS DECISIONNELS IDENTIFIES LORS DU MOUSE GAMBLING TASK ET DES EFFETS D'UNE DETTE AIGUË DE SOMMEIL LORS DU MGT	233
Chapitre 1 : Réseau d'activation cérébrale et niveau basal de neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine et noradrénaline) des 3 profils décisionnels identifiés lors du Mouse Gambling Task (MGT)	234
I. Réseau d'activation cérébrale des 3 profils décisionnels identifiés lors du MGT	234
A. Matériels et méthodes	234
1) Groupes expérimentaux	234
2) Protocole du marquage immunohistochimique	235
B. Résultats	239
1) Résultats comportementaux lors du MGT	239
2) Résultats du marquage immunohistochimique des 3 profils décisionnels identifiés lors du MGT	240
II. Quantification des taux de monoamines à l'état basal pour les trois profils décisionnels identifiés lors du MGT	242
A. Matériels et méthodes	242
1) Principe du dosage des monoamines par chromatographie en phase liquide à haute performance (ou High performance liquid chromatography = HPLC)	242
2) Prélèvement des cerveaux de souris	242
3) Méthode de réalisation des coupes puis des punches au cryostat	243
4) Dosage de la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline par HPLC	244
5) Méthode d'analyse des résultats du dosage des monoamines par HPLC	245
B. Résultats	246
1) Structures cérébrales ne présentant aucune différence entre les sous-groupes lors du dosage des monoamines à l'état basal	246
2) Dosage des monoamines à l'état basal pour les animaux risky	246
3) Dosage des monoamines à l'état basal pour les animaux safe	248
Chapitre 2 : Quantification des taux de monoamines à la suite du MGT associé à une dette aiguë de sommeil	250
A. Matériels et méthodes	250
B. Résultats	251
Discussion	257
DISCUSSION GENERALE	267
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	275
BIBLIOGRAPHIE	279
ANNEXES	305

Liste des figures

Figure 1 : Les différentes étapes de la prise de décision	23
Figure 2 : Représentation des différentes structures impliquées dans la prise de décision.....	27
Figure 3 : Diagramme illustratif du cortex préfrontal chez le rat	28
Figure 4 : Mécanisme de synthèse et de dégradation de la dopamine.....	36
Figure 5 : Voies de synthèse et de transport de la sérotonine	39
Figure 6 : Structures cérébrales et neurotransmetteurs impliqués dans les étapes de la prise de décision	41
Figure 7 : Test du Cambridge Gambling Task.....	43
Figure 8 : Test Wisconsin Card Sorting.....	45
Figure 9 : Crâne de Phineas Gage	47
Figure 10 : L'Iowa Gambling Task (IGT).....	48
Figure 11 : Tests de la prise de décision chez l'animal.....	56
Figure 12 : Adaptation de l'IGT chez l'animal.....	62
Figure 13 : Tableau récapitulatif des différentes adaptations de l'IGT chez l'animal.....	66
Figure 14 : Méthode d'étude des cycles veilles-sommeil.....	74
Figure 15 : Représentation graphique des processus de régulation du sommeil.....	75
Figure 16 : Représentation schématique des composants clés du système de génération et d'inhibition de l'éveil et mécanisme du « flip-flop »	78
Figure 17 : Flux sanguins cérébraux pendant le sommeil.....	81
Figure 18 : Test de perception visuelle ou « Judgement of line orientation test ».....	88
Figure 19 : Test d'attention soutenue ou « Psychomotor Vigilance task » (PVT).....	90
Figure 20 : Test émotionnel et dette de sommeil.....	92
Figure 21 : IGT et dette de sommeil.....	94
Figure 22 : PVT et dette de sommeil.....	99
Figure 23 : Test de mémoire et dette de sommeil.....	105
Figure 24 : Différences inter-individuelles lors de l'IGT	112
Figure 25 : Différences interindividuelles lors de l'IGT en fonction de l'anxiété des individus	116
Figure 26 : Résumé de la caractérisation comportementale des rats lors du Rat Gambling Task.....	124
Figure 27 : Evolution de la prise récréative à la prise compulsive de drogue.....	126
Figure 28 : Illustration schématique de l'influence des traits comportementaux sur la vulnérabilité au développement de certaines psychopathologies.....	130
Figure 29 : Différences interindividuelles lors du PVT et dette de sommeil.....	133
Figure 30 : Différences interindividuelles lors de tâches mnésiques et dette de sommeil.....	135
Figure 31 : Différences interindividuelles de flexibilité comportementale et dette de sommeil.....	137
Figure 32: Etat des connaissances actuelles sur les effets différentiels d'une dette de sommeil.....	138
Figure 33 : La vulnérabilité à une dette de sommeil constitue un trait comportemental.....	139
Figure 34 : Représentation schématique de la théorie de la réserve cognitive	140
Figure 35 : Photographie d'une cage de conditionnement opérant ou cage de Skinner	152
Figure 36 : Etapes préliminaires au test de la prise décision en cage de Skinner avec renforcement liquide... 153	153
Figure 37 : Protocole du test de la prise de décision en cage de Skinner avec un renforcement liquide	154
Figure 38 : Résultats test de la prise de décision avec renforcement liquide.....	155
Figure 39 : Etapes préliminaires au test de la prise de décision avec renforcement solide	156
Figure 40 : Protocole du test de la prise de décision en cage de Skinner avec renforcement solide.....	157
Figure 41 : Résultats test de la prise de décision avec renforcement solide.....	159
Figure 42 : Tableau des sons associés aux trous pour chacun des groupes.....	160
Figure 43 : Résultats du test son.....	162
Figure 44 : Dispositif expérimental du labyrinthe	164
Figure 45 : Protocole de la version du Gambling chez la souris (VandenBos et coll., 2006a) en labyrinthe... 166	166
Figure 46 : Résultats obtenus à l'aide du protocole de R. Van Den Bos.....	167
Figure 47 : Le Mouse Gambling Task (MGT)	170
Figure 48: Résultats obtenus lors de la réalisation du MGT.....	172
Figure 49 : Caractérisation des différences interindividuelles lors du MGT 1.....	182
Figure 50 : Caractérisation des différences interindividuelles lors du MGT 2	183

Figure 51 : Caractérisation des différences interindividuelles lors du MGT 3	185
Figure 52 : Photographie du test d'activité locomotrice et d'exploration.....	187
Figure 53 : Dispositif expérimental du test de l'émergence	188
Figure 54 : Photographie du dispositif expérimental du test du « DarkLight »	189
Figure 55 : Photographie du test de l'Elevated plus maze (EPM)	189
Figure 56 : Photographie du test de préférence au sucrose.	190
Figure 57 : Dispositif expérimental du test de mémoire de travail.....	191
Figure 58 : Test d'impulsivité de choix.....	193
Figure 59 : Résultats activité locomotrice, exploration et mémoire de travail pour les 3 profils décisionnels..	194
Figure 60 : Résultats préférence au sucrose, EPM et impulsivité pour les 3 profils décisionnels.....	195
Figure 61: Résultats anxiété et prise de risque pour les 3 profils décisionnels.	196
Figure 62 : Tableau bilan de la caractérisation comportementale des 3 profils décisionnels	197
Figure 63 : Photographie du dispositif expérimental permettant d'induire une privation de sommeil.	204
Figure 64 : Logiciel permettant de paramétrer les rebonds lors de la Dette Aigue de Sommeil (DAS).	205
Figure 65 : Protocole de la DAS.....	207
Figure 66 : Test d'activité locomotrice suite à une DAS	208
Figure 67 : Test de préférence au sucrose suite à une DAS.....	209
Figure 68 : Résultats des effets de la DAS appliquée le cinquième jour du MGT.	210
Figure 69 : Résultats des effets de la DAS appliquée le deuxième jour du MGT.....	212
Figure 70 : Différences interindividuelles suite à une DAS le deuxième jour du MGT.	215
Figure 71 : Expérimentations témoins des effets d'une DAS.	216
Figure 72 : Protocole de la Dette Chronique de Sommeil (DCS).	218
Figure 73 : Résultats des effets de la DCS lors du MGT	220
Figure 74 : Différences interindividuelles suite à une DCS lors du MGT	222
Figure 75 : Représentation schématique des bains successifs réalisés avant la congélation des cerveaux.	236
Figure 76 : Photographie du vibratome	237
Figure 77 : Résultats du MGT avant l'immuno-histochimie.....	239
Figure 78 : Résultats de la quantification des noyaux positifs pour la protéine fos à l'issue du MGT	240
Figure 79 : Dispositif expérimental du cryostat	243
Figure 80 : Illustrations sur des figures issues de l'atlas de souris des différentes localisations de punches réalisés sur coupe au cryostat.....	244
Figure 81 : Taux de base de sérotonine (5-HT), dopamine (DA) et noradréline (NA) pour les 3 profils décisionnels.....	247
Figure 82 : Tableau bilan de la caractérisation neurochimique des sous-groupes identifiés lors du MGT.	249
Figure 83 : Taux de base de DA et NA suite ou non à une DAS le deuxième jour de MGT.....	252
Figure 84 : Taux de base de DA et de ses métabolites suite ou non à une DAS le deuxième jour de MGT.....	253
Figure 85 : Taux de base de 5-HT et de ses métabolites suite ou non à une DAS le deuxième jour de MGT.....	255
Figure 86 : Tableau bilan de la caractérisation neurochimique des animaux témoins et soumis à une DAS entre la phase d'exploration et d'exploitation.	256

Liste des abréviations

ACh : Acétylcholine

ATV : Aire tegmentale ventrale

β2KO : Souris « knock-out » (KO) pour la sous-unité β2 des récepteurs nicotiques

BLA : Noyau basolateral de l'amygdale

CCA : Cortex cingulaire antérieur

Cg: Cortex cingulaire

CGT : « Cambridge Gamble Task »

COF : Cortex orbitofrontal

COMT : Catéchol-O-méthyl-transferase

CPF : Cortex préfrontal / **CPFm** : cortex préfrontal médian / **CPFdl** : cortex préfrontal dorsolatéral / **CPFvm** : cortex préfrontal ventromédian

DAT : Dopamine transporteur

DMS : Striatum dorso-médian

DOPAC: Acide 3,4-dihydroxyphenylacétique

GABA : acide γ-aminobutyrique

GDT: « Game of Dice Task »

IGT: « Iowa Gambling Task » / **RGT**: « Rodent Gambling Task »

IL : Cortex infralimbique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

MAO: Monoamine oxydase

MGT: « Mouse Gambling Task »

M1 : Cortex moteur primaire

NAcc : Noyau accumbens

nAChRs : Récepteurs nicotinique à l'ACh

PFA : Paraformaldéhyde

PrL : Cortex prélimbique

LISTE DES ABREVIATIONS

SIT: « Social Interaction Task », ou tâche d'interaction sociale

THADA: Trouble d'Hyperactivité et Déficit Attentionnel

UG: « Ultimatum Game »

WCST: « Wisconsin Card Sorting Task »

WT: « Wild type », ou souris C57BL6/J

5-HT: Sérotonine

Liste des publications et communications

Publications

Pittaras E, Cressant A, Serreau P, Bruijtel J, Dellu-Hagedorn F, Callebert J, Rabat A, Granon S. (2013). Mice gamble for food: individual differences in risky choices and prefrontal cortex serotonin. *J Addict Res Ther.* *S4:011*

Pittaras E, Callebert J, Chennaoui M, Rabat A*, Granon S*. (2016) Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice. *Brain Struct Funct.* *Epub ahead of print.* * contribution équivalente

Pittaras E, Callebert J, Chennaoui M, Granon S*, Rabat A*. (en préparation) Acute sleep debt induces inflexible behavior in vulnerable mice and monoamines changes in prefrontal cortex. * contribution équivalente

Pittaras E, Callebert J, Chennaoui M, Granon S*, Rabat A*. (en préparation) Effects of chronic sleep debt on decision-making in mice. * contribution équivalente

Pittaras E*, Faure A*, Leray X, Moraitopoulou E, Cressant A, Rabat A, Meunier C, Fossier P, Granon S. (en soumission pour la journal *Frontiers in Psychiatry*) Nicotinic receptors are crucial for tuning of E/I balance in prelimbic cortex and for gambling performance in mouse. * contribution équivalente

Faure A, **Pittaras E**, Nosjean A, Chabout J, Cressant A, Granon S. (en soumission) Social behaviors and acoustic social communication in different strains of mice.

Salvadori A, **Pittaras E**, Merrat S. (en preparation pour le journal *American Academy of Pediatrics*) Pediatric wartime: epidemiologic features of pediatric admissions in intensive care unit at the French military hospital of Kabul, Afghanistan.

Communications affichées

“Behavioural measures of gambling in mice and inter-individual behavioural profiles”. Granon S, **Pittaras E**, Cressant A, Serreau P, Bruijtel J, Dellu-Hagedorn F, Rabat A. Société des Neurosciences Françaises en mai 2013 à Lyon.

“Inter-individual differences in decision-making processes: behavioral profiles and associated brain circuits”. **Pittaras E**, Poly B, Callebert J, Rabat A, Granon S. Biennale de la Recherche de l’Institut de Recherche Biomédicales des Armées en juin 2014 à Brétigny-sur-Orge.

“Inter-individual differences in decision-making processes: behavioral profiles and associated brain circuits”. **Pittaras E**, Poly B, Callebert J, Rabat A, Granon S. Federation of European Neuroscience Societies en juillet 2014 à Milan.

“Effects of an acute sleep debt on risky decision-making in mice”. **Pittaras E**, Callebert J, Pineau L, Chennaoui M, Granon S, Rabat A. Society for Neuroscience en novembre 2015 à Chicago, Illinois.

“Effects of acute sleep deprivation on risky decision making in mice”. **Pittaras E**, Pineau L, Chennaoui M, Granon S, Rabat A. Société des neurosciences françaises en mai 2015 à Montpellier.

Participation congrès et workshop

Participation au workshop on Gambling “On Chance And Choice - Further Comprehension Of (Risky) Decision-Making And Its Psychobiology Duration” en mai 2012 à Rome, Italie.

Participation au congrès European Behavioural Pharmacology Society en septembre 2013 à La Rochelle.

Communication orale

« Les effets d’une dette aiguë de sommeil sur les processus décisionnels chez la souris » à la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil en novembre 2014 à Lille.

Bourses

2014 : Bourse de voyage « jeunes chercheurs » de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil afin de participer au congrès à Lille.

2016 : Bourse de voyage de l’école doctorale afin de participer au congrès de la Federation of European Neuroscience Societies à Copenhagen, Danemark.

Préambule

Au sein d'une population saine, il existe une grande variabilité entre les individus pouvant notamment s'expliquer par des facteurs génétiques et environnementaux. Par exemple, face à une même situation, certains individus opteront pour une stratégie sécurisée et d'autres préféreront choisir une stratégie risquée mais potentiellement plus bénéfique. L'existence de ces différences interindividuelles sur le plan cognitif est aujourd'hui reconnue mais très peu étudiée. Les raisons de l'émergence de ces différences restent donc à être établies. Ainsi, le travail présenté ici vise à mieux comprendre les bases neurales et comportementales de la prise de décision en elle-même, d'une part, et des différences interindividuelles observées lors de celle-ci, d'autre part.

Par ailleurs, les stratégies décisionnelles individuelles peuvent être influencées par certains stressors environnementaux : des individus, présentant normalement une prise de décision adaptée, peuvent être amenés à réaliser des choix plus risqués suite à une dette de sommeil alors que d'autres sauront s'adapter. Ce travail vise donc à mieux comprendre les effets différentiels comportementaux et neurochimiques d'une dette de sommeil sur les processus décisionnels.

Afin d'introduire ces différents points, la première partie de l'introduction vise à faire l'état des connaissances actuelles sur les processus décisionnels (tests permettant leur étude, résultats obtenus chez l'homme et chez l'animal, bases neurales), la deuxième partie sur le sommeil et les déficits cognitifs observés suite à une dette de sommeil. Et enfin, la troisième partie de cette introduction porte sur les différences interindividuelles lors des processus décisionnels (traits comportementaux, capacités cognitives...) et sur la vulnérabilité cognitive à une dette de sommeil.

Introduction générale

Introduction générale

I. La prise de décision

A. Qu'est-ce que la prise de décision

1) Définition

La prise de décision est un processus adaptatif fondamental permettant à un individu de choisir une option parmi plusieurs. Elle se décline de situation simple, comme par exemple initier un mouvement, à des situations plus complexes, comme décider d'une stratégie commerciale (Paulus, 2005). Ce processus dépend du contexte dans lequel se trouve l'individu mais aussi de ses propres besoins. Le but étant de choisir l'option la plus avantageuse à court mais aussi à plus ou moins long terme. Plusieurs scientifiques ont tenté de modéliser le processus de choix. Il existe notamment deux théories permettant d'expliquer l'influence du risque sur l'évaluation des options : la théorie de l'utilité espérée, ou la valeur des perspectives est égale à la somme des valeurs des différents résultats pondérés par leurs probabilités, et la théorie des perspectives, ou les valeurs des résultats dépendent d'un point de référence r et sont pondérés par une fonction non linéaire de probabilités objectives. Ce processus psychologique met en jeu plusieurs fonctions cognitives, affectives et motivationnelles associées à des réseaux cérébraux nécessitant l'implication de nombreuses structures cérébrales (cortex préfrontal, amygdale, insula, noyau accumbens... ; Volz et coll., 2006). Ces fonctions sont plus ou moins sollicitées selon le type de situation à laquelle l'individu est soumis (complexe/simple, incertain/connu, planification à court/long terme, Volz et coll., 2006). Les conséquences d'un choix peuvent être plus ou moins connues. Lorsqu'elles ne sont pas connues le processus de choix sera plus complexe et incertain. L'intégration des conséquences des choix précédemment réalisés permet de mieux appréhender le conflit entre les options, grâce à la diminution de l'incertitude associée à chacune de ces options, et donc de faciliter l'élaboration d'une préférence pour une option plutôt qu'une autre (Ernst et Paulus, 2005). Mais quelles sont les différentes étapes du processus décisionnel ?

2) Différentes étapes de la prise de décision

Une prise de décision adaptée suppose la réalisation du processus de choix dans son intégralité. C'est-à-dire jusqu'à la dernière étape de celui-ci. Le but étant de choisir une option qui sera bénéfique à plus ou moins long terme. Plusieurs auteurs ont tenté de distinguer les

différentes étapes de la prise de décision (Doya, 2008; Ernst et Paulus, 2005). Doya et collaborateurs ont proposé que le processus décisionnel se déroule en 4 étapes (**Figure 1**) :

- 1) identification des options : cette étape correspond au moment où l'individu intègre les diverses composantes de son état interne (motivation, métabolisme, émotion...) et celles provenant de l'extérieur, sensorielles (environnement). Cette étape nécessite donc, notamment, l'intervention des processus attentionnels,
- 2) attribution d'une valeur à chacune des options : pour cela l'individu étudie chacune des options en fonction de leurs caractéristiques (valence (positive/négative), saillance (intensité, magnitude), probabilité (degré de certitude), délai d'obtention...). Il associe alors une valeur attendue, espérée à chacune des options en établissant une balance bénéfice/coût pour chacune d'elle. L'ensemble de ces éléments est codé par des circuits cérébraux cognitifs et affectifs (Ernst et Paulus, 2005). C'est notamment lors de cette étape que les traits comportementaux associés aux différences interindividuelles, détaillés dans la troisième partie de cette introduction (III), peuvent jouer un rôle (sensibilité récompense, à la pénalité...),
- 3) sélection d'une option : il s'agit ici de sélectionner l'une des options, en fonction de la valeur attendue/espérée attribuée précédemment, et de se désengager envers les autres. L'individu doit alors rester fidèle à son choix pour achever le processus de prise de décision,
- 4) évaluation des conséquences : cette étape permet à l'individu de pouvoir agir de la même façon ou différemment si la situation se représente. Pour cela, l'individu est capable d'évaluer la qualité de sa réponse (Vidal et coll., 2000). Il pourra alors comparer la valeur attendue, espérée de l'option choisie à la valeur réelle de celle-ci.

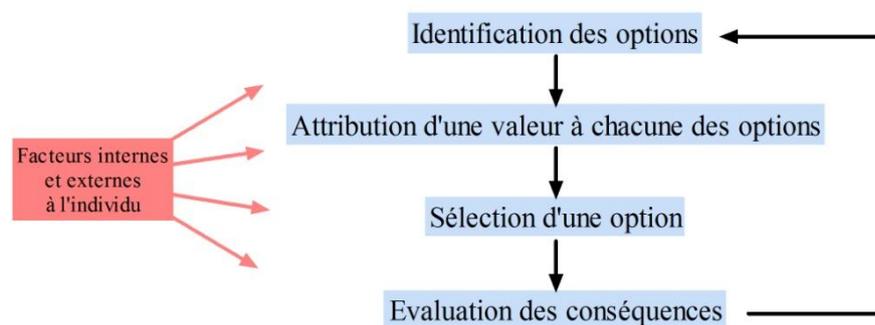


Figure 1 : Les différentes étapes de la prise de décision, selon Doya, 2008.

La dernière étape met en évidence l'importance de l'apprentissage durant le processus de choix. En effet, lorsqu'un individu se trouve dans une situation déjà rencontrée précédemment, son expérience lui permettra de mieux appréhender les options s'offrant à lui

grâce aux possibles erreurs qu'il aura détectées auparavant. Le contexte joue un rôle majeur d'indice de rappel émotionnel. Les bases neurales de ces différentes étapes seront détaillées ultérieurement dans cette introduction. Comme nous évoluons dans un environnement dynamique, la valeur des options peut être modifiée. L'individu doit alors intégrer ces nouveaux changements et modifier les valeurs attribuées précédemment aux différentes options. Nous parlerons alors de flexibilité comportementale.

3) Facteurs modulant la prise de décision

Les capacités de prise de décision varient en fonction de l'âge (Beitz et coll., 2014), du genre (VandenBos et coll., 2013b) mais aussi du génome des individus (à titre d'exemple : les individus porteurs du polymorphisme des récepteurs à la sérotonine ont de moins bonnes performances lors de tests décisionnels, Lovallo et coll., 2014; Miu et coll., 2012). L'environnement dans lequel l'individu réalise un choix joue aussi un rôle majeur à la fois avant et au moment du choix (Brevers et coll., 2015; Zeeb et coll., 2013). Il a ainsi été mis en évidence, lors de jeux de type casino, que le son et les lumières diminuent le temps de réflexion des individus qui doivent réaliser un nouveau choix après une perte d'argent (Brevers et coll., 2015). La qualité et la quantité des stimuli externes présents influencent donc le processus de choix : plus le nombre de stimuli pertinents et/ou non-pertinents est important, plus le temps de réaction et les erreurs seront importantes (pour revue : Vidal et coll., 2015). Des facteurs intrinsèques à l'individu vont également influencer le processus de choix : les connaissances qu'il possède par rapport à une situation donnée, la stratégie qu'il va adopter ainsi que sa capacité à ajuster son comportement en fonction de ses erreurs (pour revue : Vidal et coll., 2015). De plus, l'environnement va avoir une influence sur l'état interne de l'individu. Les aspects émotionnels, affectifs (Wagar et Dixon, 2006) et motivationnels (Njomboro et coll., 2012) caractérisant un individu vont moduler les processus décisionnels (**Figure 1**). Par conséquent, un certains nombres de traits comportementaux peuvent expliquer pourquoi un individu choisit une option plutôt qu'une autre. En effet, son état d'anxiété, son impulsivité (Franken et coll., 2008; Upton et coll., 2011), sa sensibilité à un stressor (deVisser et coll., 2010), à une récompense (Balconi et coll., 2014 ; Rivalan et coll., 2013) ou à une pénalité (Penolazzi et coll., 2013) ainsi que sa prise de risque ou sa recherche de sensation (Dretsch et Tipples, 2011 ; Zermatten et coll., 2005) mais aussi ses capacités de planification (Cazalis et coll., 2003), de flexibilité comportementale (Buelow et Suhr, 2009) et mnésiques (Cui et coll., 2015) vont influencer les différentes étapes du processus

décisionnel. La tolérance à l'incertitude d'un individu influe aussi le processus de choix. En effet, la prise de risque est mesurable alors que l'incertitude ne l'est pas. Cette tolérance à l'incertitude peut, par exemple, être mesurée à l'aide d'un test composé de deux options : l'une certaine associée à une faible récompense et l'autre incertaine associée à une plus forte récompense. L'ensemble de ces facteurs qui module la prise de décision sera détaillé dans la troisième partie de cette introduction (III) car il est lié aux différences inter-individuelles observées lors des processus décisionnels (Rivalan et coll., 2013). Nous verrons aussi que ces traits comportementaux peuvent être associés à une vulnérabilité potentielle au développement de certaines psychopathologies comme l'addiction ou la dépression. Qu'en est-il de la prise de décision en situation pathologique ?

4) Prise de décision dans le cadre pathologique

Une prise de décision inadaptée peut avoir de lourdes conséquences. A l'adolescence, par exemple, les prises de décisions sont souvent plus impulsives et moins réfléchies et ceci peut avoir de lourdes conséquences sur le long terme (à titre d'exemple : prise de drogue ; Blakemore et Robbins, 2012; Steinberg, 2005).

Outre ces variations au cours du développement, la prise de décision est très souvent altérée dans le cadre pathologique comme, par exemple, dans les psychopathologies telles que la schizophrénie (Ritter et coll., 2004), l'anorexie (Cavedini et coll., 2004), la boulimie, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC, Cavedini et coll., 2002; Lawrence et coll., 2006), le jeu pathologique (Goudriaan et coll., 2004), l'addiction (Bechara et Damasio, 2002), les troubles attentionnels et hyperactivité (Toplak et coll., 2005), la dépression (Must et coll., 2006), les troubles bipolaires (Yechiam et coll., 2008)... Mais aussi dans certaines maladies neurodégénératives comme la maladie de Huntington (Kalkhoven et coll., 2014), de Parkinson (Castrìoto et coll., 2015a) ou encore d'Alzheimer (Sinz et coll., 2008).

L'ensemble de ces observations montre l'intérêt majeur de mieux comprendre les bases neurobiologiques permettant la réalisation de choix avec succès mais aussi les bases neurobiologiques des altérations décisionnelles. C'est pourquoi le nombre d'articles scientifiques publiés sur ce sujet est de plus en plus important (depuis 2008, 10 000 articles scientifiques sont publiés par an sur la prise de décision. Source : PubMed). Afin d'établir l'état actuel des connaissances sur la prise de décision, je vais tout d'abord présenter les bases neurales et neurobiologiques sous-tendant le processus décisionnel connues à ce jour puis les

différents tests cognitifs permettant l'étude de la prise de décision chez l'homme et ensuite chez l'animal.

B. Connaissances actuelles sur les bases anatomiques et neurobiologiques de la prise de décision

Chez l'homme, la prise de décision met en jeu un réseau neuronal étendu et complexe, impliquant de nombreuses structures corticales et sous-corticales : le cortex frontal, l'insula, le striatum, l'amygdale ou encore l'hippocampe (**Figure 2**, Li et coll., 2010). Lors de ce travail de thèse, l'un des objectifs est d'approfondir les connaissances portant sur les bases neurobiologiques et les différences interindividuelles lors de la prise de décision, notamment lors de tests décisionnels composés d'options probabilistes tel que l'Iowa Gambling Task (détaillé plus bas). Pour cela, nous avons choisi de réaliser nos expérimentations sur le modèle rongeur car il présente de nombreux avantages méthodologiques (introduction, I, D). L'une des premières questions est donc : existe-t-il une analogie entre le cerveau d'un rongeur et celui d'un primate ?

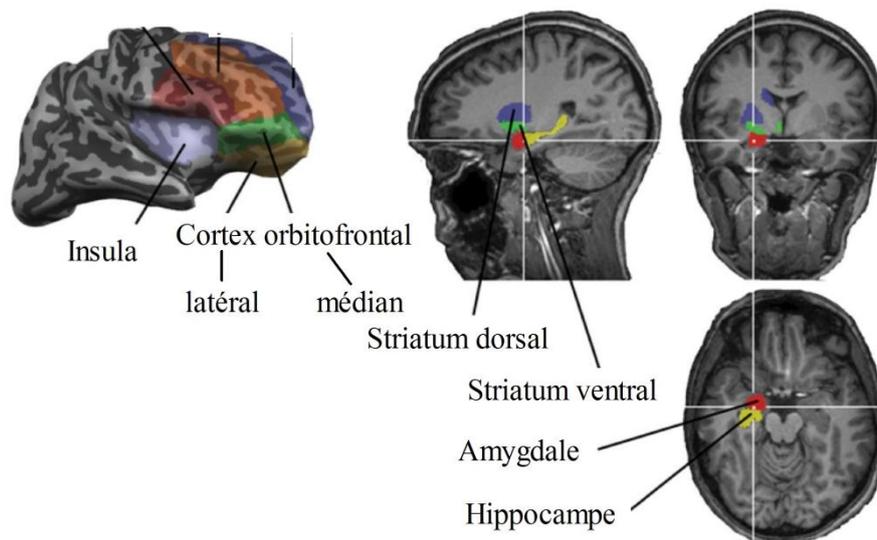


Figure 2 : Représentation des différentes structures cérébrales activées chez l'homme dans certaines formes de prises de décision comme lors du test de l'Iowa Gambling Task, très utilisé en neurosciences et qui sera détaillé plus tard dans cette introduction (I, C). *Adapté de Li et coll., 2010.*

1) Analogies anatomiques du cortex préfrontal entre primate et rongeur

Le partie frontale du cortex est particulièrement associée aux fonctions exécutives comme les capacités attentionnelles, la mémoire de travail, l'inhibition comportementale, la flexibilité comportementale, la planification et la prise de décision (Bechara et coll., 1994 ; Cazalis et coll., 2003 ; Granon et coll., 1994 ; Granon et Floresco, 2009). L'existence d'une telle zone corticale chez le rongeur a donc été rapidement une question d'un intérêt majeur en recherche.

L'une des premières définitions anatomiques du cortex frontal date de 1948 (Rose et Woolsey, 1948) : le cortex préfrontal (CPF) est défini par les afférences du noyau médio dorsal du thalamus, ainsi, tous les mammifères possèdent un CPF. En 2003, l'équipe d'Uyling et collaborateurs propose qu'un ensemble de critères soit réuni pour établir l'existence d'une homologie entre les aires corticales de différentes espèces. Pour toute aire considérée, ces critères concernent : 1) son pattern de connectivité et la densité de ses connections, 2) ses propriétés fonctionnelles (électrophysiologiques et comportementales), 3) la présence et la distribution de substances actives et de récepteurs, 4) le développement embryonnaire, et enfin, seulement pour les espèces proches, 5) ses caractéristiques cytoarchitectonique (Uyling et coll., 2003).

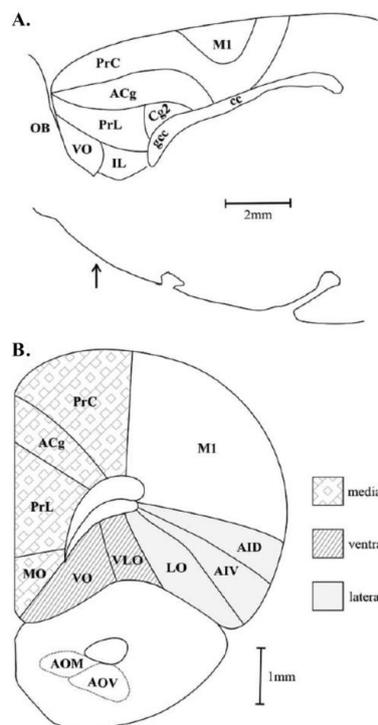


Figure 3 : Diagramme illustratif du cortex préfrontal de rat **A.** en vue sagittale, 0,9 mm de la ligne médiane et **B.** en section coronale, 3,5 mm du Bregma. Le cortex préfrontal médian est composé du prélimbique (PrL), de l'infralimbique (IL), du cortex cingulaire antérieur (ACg) et du cortex orbitofrontal médian (MO). Le cortex préfrontal latéral est composé du cortex orbitofrontal latéral et dorsolatéral (LO) et du cortex agranulaires insulaire dorsal (AID) et ventral (AIV). Et enfin, Le cortex préfrontal ventral est composé du cortex orbitofrontal ventral (VO) et ventro-latéral (VLO). PrC pour précentral cortex, MI pour cortex moteur, pour noyaux olfactifs médians (AOM) et ventraux (AOV) antérieurs. *Issu de Dalley et coll., 2004.*

A l'heure actuelle, il est bien établi que les rongeurs possèdent un CPF, situé derrière le bulbe olfactif et devant le cortex moteur primaire. Il peut être divisé en trois grandes parties (Dalley et coll., 2004; VanDeWerd et coll., 2010, **Figure 3**) :

- le cortex préfrontal médian (CPFm), composé de l'infralimbique (IL) et du prélimbique (PrL), du cortex cingulaire antérieur (CCA) et du cortex orbitofrontal médian (COFm),

- le cortex préfrontal latéral (CPFl), composé du cortex orbitofrontal latéral et dorsolatéral (COFl et COFdl), du cortex agrulaire insulaire dorsal et ventral (CIns),
- le cortex préfrontal ventral (CPFv), composé du cortex orbitofrontal ventral, et ventro-latéral (COFv et COFvl).

Au niveau fonctionnel, le PrL correspondrait au cortex frontal dorsolatéral chez l'homme de part son implication dans de nombreux processus exécutifs (Granon et coll., 1994; Uylings et coll., 2003 ; Vertes, 2006). Le cortex orbitofrontal (COF), quant à lui correspondrait plutôt au cortex préfrontal ventromédian (CPFvm), siège de la théorie des marqueurs somatiques développée par A. Damasio et A. Bechara (Bechara et coll., 1994).

2) Rôle fondamental du cortex préfrontal

Il existe un grand nombre d'autres aires cérébrales, ainsi que de communications cortico-corticales et cortico-striatales, impliquées lors des processus décisionnels. J'ai choisit de ne pas détailler la totalité de ces bases neurales afin de se limiter aux circuits cérébraux étudiés lors de ce travail de thèse.

a. *Le Prélimbique/Infralimbique (PrL/IL)*

- Localisation et projections

Les cortex préfrontaux infralimbique (IL) et prélimbique (PrL) du rongeur sont positionnés dans le cortex préfrontal médian (CPFm, Dalley et coll., 2004). C'est pourquoi cette aire cérébrale est souvent appelée le CPFm dans la littérature. Ces deux structures possèdent de nombreuses projections corticales et sous-corticales, en particulier : le PrL reçoit des afférences provenant de l'hippocampe et est fortement connecté au COF (Ongür et Price, 2000; Heidbreder et Groenewegen, 2003). Les PrL/IL projettent vers des structures clés du système limbique : le noyau accumbens, l'amygdale et l'aire tegmentale ventrale (Gabbott et coll., 2005; Vertes, 2004).

- Rôle

Le PrL/IL joue un rôle majeur dans de nombreux processus cognitifs comme la mémoire de travail (Granon et coll., 1994; Yoon et coll., 2008), l'encodage de l'incertitude (Karlsson et coll., 2012), le traitement des informations concernant une erreur récemment rencontrée (Narayanan et Laubach, 2008; Narayanan et Laubach, 2006), lors de l'anticipation de l'obtention d'une récompense (Pratt et Mizumori, 2001) et lors de l'apprentissage spatial

d'une nouvelle règle ou encore lors d'un changement de règle (Benchenane et coll., 2010; Jung et coll., 1998; Peyrache et coll., 2009; Rich et Shapiro, 2009). En effet, les études de lésions du PrL/IL ont montrés leurs implications lors de processus attentionnels et de flexibilité comportementale, tout deux indispensables à l'intégration d'informations relatives à la mémoire spatiale et à la mémoire de travail (Delatour et Gisquet-Verrier, 2000; Granon et Poucet, 1995; Granon et Changeux, 2012). Des rôles distincts ont été proposés pour le PrL et l'IL : le PrL jouerait un rôle lors de l'anticipation, la sélection, l'initiation et le maintien d'une nouvelle stratégie alors que l'IL aurait un rôle lors de la nécessité de revenir à une règle précédemment non pertinente (Oualian et Gisquet-Verrier, 2010 ; Rich et Shapiro, 2009). Le PrL est aussi impliqué dans la flexibilité comportementale (Boulougouris et coll., 2007; Bourgeois et coll., 2012 ; Floresco et coll., 2009 ; Mihindou et coll., 2013 ; Young et Shapiro, 2009). En effet, lors de la réalisation d'un test de prise de décision chez le rat, une lésion de cette structure diminue la flexibilité comportementale ainsi que les performances des animaux (choix orientés vers des options avantageuses sur le long terme, deVisser et coll., 2011b; Rivalan et coll., 2011).

b. Le cortex orbitofrontal (COF)

- Localisation et projections

Le cortex orbitofrontal (COF) est une région plus ventrale du CPF, situé derrière les orbites oculaires (Elliott et coll., 2000). Cette structure reçoit de nombreuses afférences sensorielles : olfactives, gustatives, visuelles, somatosensorielles mais aussi des afférences provenant de l'aire tegmentale ventrale, de l'amygdale et du thalamus (Elliott et coll., 2000). Le COF possède des projections vers le cortex cingulaire antérieur, le noyau accumbens, l'hypothalamus, l'aire tegmentale ventrale, le striatum dorsal, l'amygdale basolatérale et le noyau caudé du striatum (Elliott et coll., 2000; Gabbott et coll., 2005; Ongür et Price, 2000). Cette structure cérébrale semble donc être une zone de convergence des afférences limbiques et des nombreuses aires associatives (Elliott et coll., 2000; Ongür et Price, 2000).

- Rôle

Une lésion du COF provoque des déficits lors d'apprentissages liés à la récompense (Elliott et coll., 2000). De plus, les neurones du COF codent les informations concernant les différents stimuli présents dans l'environnement et déchargent suite à la réalisation d'une réponse comportementale (Thorpe et coll., 1983; Wallis et Miller, 2003). Cette structure permettrait de détecter quel stimulus est associé à un renforcement et de coder les conséquences d'une action (Thorpe et coll., 1983). Outre les conséquences d'une action, cette structure apparaît comme

particulièrement importante lors du traitement de la valeur attendue d'une récompense (Mainen et Kepecs, 2009). C'est pourquoi elle est particulièrement concernée lors de tests impliquant une modification ou un changement de règle (DeSteno et Schmauss, 2008). Le COF a donc un rôle primordial dans les processus décisionnels lors de l'intégration de la valeur des différentes options ainsi que l'évaluation des conséquences d'un choix. Ceci a été confirmé lors de lésion du COF chez des rats, réalisant un test de prise de décision. En effet, cette lésion entraîne une diminution des choix des animaux vers des options plus avantageuses à long terme (Pais-Vieira et coll., 2007 ; Rivalan et coll., 2011; Zeeb et Winstanley, 2011).

c. Le cortex cingulaire antérieur (CCA)

- Localisation et projections

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) est une région qui s'étend tout le long du corps calleux. Le cortex cingulaire antérieur, en avant du cortex moteur primaire, constitue l'une des sous-parties du CPFm. Cette structure projette vers les ganglions de la base, le cortex moteur et la moelle épinière et reçoit des afférences provenant de régions impliquées dans le traitement cognitif et émotionnel (Picard et Strick, 1996).

- Rôle

Le CCA est impliqué dans l'évaluation de l'intérêt de réaliser une action grâce à la balance bénéfice/coût (Schweimer et Hauber, 2005). Des rats lésés au niveau de l'CCA choisissent plutôt les options associées à un faible coût mais aussi à un faible bénéfice. L'CCA pourrait aussi contribuer au passage des informations cognitives vers les centres d'action motrice afin de faciliter l'exécution d'une réponse appropriée et/ou de supprimer une réponse inappropriée (Paus et coll., 1993). C'est pourquoi l'CCA est activé lors de situations conflictuelles afin d'évaluer les différents choix possibles et leurs conséquences (Seamans et coll., 2008). Il a été montré, chez le rat, qu'une lésion de l'CCA entraîne un retard des choix des animaux pour des options avantageuses sur le long terme (Rivalan et coll., 2011), certainement à cause d'une difficulté à établir la balance bénéfice/coût pour chacune des options.

d. Le cortex insulaire (CIns)

- Localisation et projections

Le cortex insulaire est situé entre le cortex moteur et le COF. Le CIns reçoit des afférences provenant du système vestibulaire, somato-sensoriel, viséro-sensoriel et gustatif mais aussi du système limbique comme l'amygdale (Shura et coll., 2014).

- Rôle

Tout d'abord, suite à une lésion du cortex insulaire, de nombreuses altérations sensorielles (gustatives, olfactives, auditives, somatosensorielles) ont été mises en évidence (Shura et coll., 2014). Le CIns modulerait donc la reconnaissance émotionnelle mais aussi l'intégration de signaux intéroceptifs (Terasawa et coll., 2015), liées par exemple à l'obtention d'une pénalité ou d'une récompense (zuEulenburg et coll., 2013) ou encore à la balance des motivations (Ishii et coll., 2013). La stimulation du CIns, chez le macaque éveillé, entraîne des réponses sensorimotrices comme des mouvements de la bouche ou des doigts (Shura et coll., 2014). De manière intéressante, la stimulation de la partie ventrale du CIns provoque des réactions de dégoût (Shura et coll., 2014). Outre la perception sensorielle, le CIns jouerait un rôle en contexte social puisqu'il est impliqué dans des situations d'empathie (Lamm et Singer, 2010), de compassion (Lamm et Singer, 2010) ou encore lors de comportements sociaux telle que la coopération (Lamm et Singer, 2010). L'ensemble de ces observations permet de constater le rôle probable de cette structure cérébrale lors des processus décisionnels, notamment afin de percevoir les conséquences sensorielles d'un choix.

3) Autres aires cérébrales impliquées dans le processus de choix

Comme nous l'avons déjà mentionnée, le CPF est l'une des structures indispensables aux processus décisionnels mais de nombreuses autres structures, comme l'hippocampe (mémoire) ou l'amygdale (émotion) jouent également un rôle primordial.

a. L'hippocampe

L'hippocampe permet l'encodage et le stockage d'une information à long terme ainsi que sa reconsolidation lors d'un rappel mnésique (Florian et Roulet, 2004 ; Florian et coll., 2006 ; Goodman et coll., 2010; Jarrard, 1993 ; Penfield et Milner, 1958). Une prise de décision adaptée nécessite d'apprécier correctement la valeur des différentes options présentes. Or, l'une des sources d'informations permettant de connaître ou de mieux appréhender les caractéristiques de ces options est la mémoire liée au vécu d'un individu (Palombo et coll., 2015). Nous avons vu précédemment que les individus atteints de pathologies liées à des déficits mnésiques, comme la maladie d'Alzheimer, présentent de mauvaises performances lors d'un test décisionnel tel que l'Iowa Gambling Task ou IGT (défini en détail dans la suite de cette introduction ; Sinz et coll., 2008). De plus, il a été mis en évidence que l'hippocampe fait partie des structures activées pendant la réalisation de l'IGT (Li et coll., 2010). Des

patients lésés au niveau de l'hippocampe sont incapables de choisir entre différentes options probabilistes car ils ne retiennent que les informations de manière passagère (pour revue : Rubin et coll., 2014). Ces patients utilisent une stratégie particulière : ils changent de choix uniquement lorsqu'ils perdent de l'argent. Ces observations suggèrent que l'hippocampe est nécessaire à la formation, au maintien et à la restitution de la contingence entre un choix et ses conséquences (pour revue : Rubin et coll., 2014). Un second rôle de l'hippocampe a aussi été mis en évidence : il permettrait une flexibilité comportementale plus importante (pour revue : Palombo et coll., 2015). En effet, une lésion de l'hippocampe diminue la flexibilité comportementale chez le rat (Kosaki et Watanabe, 2012). De plus, lors de l'exploration d'un nouvel environnement contenant de la nourriture, un animal peut soit mémoriser la localisation de la nourriture grâce à des indices spatiaux, ce sera alors un apprentissage spatial, soit mémoriser uniquement le fait que la nourriture se trouve à droite ou à gauche, il s'agit ici d'un apprentissage non-spatial (Hagewoud et coll., 2010). La première stratégie nécessite l'implication de l'hippocampe et la deuxième implique plutôt le striatum (Packard et McGaugh, 1996). Il a alors été mis en évidence que les animaux utilisant une stratégie spatiale, et donc hippocampe dépendante, sont capables de mieux s'adapter à des changements de l'environnement (Packard et McGaugh, 1996). L'hippocampe est donc une structure cérébrale dont le rôle dans le processus décisionnel semble indispensable à la fois pour des aspects mnésiques et de flexibilité comportementale.

b. *L'amygdale*

L'amygdale, ou complexe amygdalien, est composée de plusieurs noyaux (cortico-médians, baso-latéraux, centraux et antérieurs) et se trouve dans la région antéro-interne du lobe temporal en avant de l'hippocampe. Elle joue un rôle très important dans des processus liés à la perception des émotions, à la mémorisation ainsi qu'à l'apprentissage associatif (pour revue : Lalumière, 2014). Ceci a été montré pour la première fois à l'aide de lésion de l'amygdale chez le singe : ces singes présentaient une altération de leur comportement émotionnel, notamment lorsque ceux-ci impliquaient un sentiment de peur (Weiskrantz, 1956). Cette observation a ensuite été confirmée chez des individus ayant une lésion au niveau de l'amygdale (Adolphs et coll., 2005). Le test du conditionnement par la peur permet de tester les capacités mnésique et émotionnelle d'un animal (Johansen et coll., 2011). Lors de ce test, l'animal apprend à associer un stimulus neutre (CS pour « *conditional stimulus* ») à un stimulus aversif (US pour « *unconditional stimulus* », choc électrique par exemple) de manière durable. Par la suite, le stimulus neutre seul déclenche une réaction de peur, aussi appelé 'freezing'. En effet, l'animal anticipe un probable choc électrique, car il se souvient de

l'association entre le CS et le US, et donc adopte un comportement de 'freezing' (Johansen et coll., 2011). L'amygdale est impliquée dans tous les apprentissages par la peur et l'hippocampe est impliqué uniquement lors des apprentissages par la peur dont le CS est un contexte. Des études combinant ce test et de l'optogénétique (technique, qui combine génétique et physique, permettant d'activer ou d'inhiber une population de neurones) ont permis de mettre en évidence que l'amygdale centrale latérale est aussi impliquée dans la régulation de l'anxiété. Par conséquent, l'amygdale joue un rôle majeur lors de processus impliquant une sensation de peur ou d'anxiété.

Il a été mis en évidence que l'amygdale est aussi activée lors de l'IGT, notamment lorsque l'individu s'attend à obtenir une récompense (Li et coll., 2010). L'aspect émotionnel de ce test est beaucoup discuté dans la littérature (Bechara et coll., 1999). Il a alors été mis en évidence que des individus présentant une lésion de l'amygdale, non seulement choisissent les options désavantageuses sur le long terme lors de l'IGT, mais aussi ne développent pas de réponses électrodermales d'anticipation, lors d'un choix risqué, ou suite à une récompense ou une pénalité (Bechara et coll., 1999). Autrement dit, les individus ayant une lésion au niveau de l'amygdale ne montrent aucune réponse sensorielle que ce soit en anticipant ou en obtenant une récompense ou une pénalité. Il s'agit donc d'une structure clé lors de l'évaluation du contexte émotionnel d'une situation et donc lors du processus de décisionnel.

c. Le striatum

Le striatum fait partie des ganglions de la base. Il est composé du striatum ventral et dorsal (noyau caudé et putamen).

La partie ventrale du striatum, plus connue sous le nom de Noyau Accumbens (NAcc chez l'animal), semble plutôt impliquée dans l'apprentissage instrumental (Belin et coll., 2009). Elle fait parti du système de la récompense, c'est-à-dire du réseau neuronal impliqué lors du contrôle motivationnel nécessaire à la réalisation d'une action adaptée (Hart et coll., 2014). Le NAcc permettrait de suivre l'évolution des performances lors d'un test cognitif afin de mener à bien l'obtention d'une récompense (Shidara et coll., 1998) en inhibant les actions inappropriées (Floresco, 2015). Cette structure coderait aussi de façon simultanée la prédiction d'une récompense et son ampleur (Diekhof et coll., 2012).

La partie dorsale du striatum est impliquée dans l'apprentissage des conséquences d'une action et de l'association stimulus-réponse (Belin et coll., 2009) mais aussi dans les mouvements volontaires. Il joue notamment un rôle lors de la sélection et l'initiation de

l'action grâce à l'intégration d'informations sensorimotrices, cognitives, motivationnelles et émotionnelles (pour revue : Balleine et coll., 2007). Tout d'abord, la suppression de l'activité des neurones du striatum dorsal, à l'aide d'une infusion d'un neurotransmetteur inhibiteur (GABA = acide γ -aminobutyrique), a permis de confirmer son implication lors de l'apprentissage (pour revue : Balleine et coll., 2007). En effet, l'apprentissage d'une nouvelle procédure motrice est altéré suite à l'infusion de GABA au niveau de la partie antérieure du striatum dorsal et la réalisation d'une séquence d'actions motrices est altérée suite à l'infusion de GABA au niveau du putamen (pour revue : Balleine et coll., 2007). Cette structure cérébrale participe également aux processus d'automatisation. Le processus d'automatisation consiste à passer d'un comportement dirigé vers un but à un comportement d'habitude/routine (Faure et coll., 2005; Yin et coll., 2004), à un moindre coût énergétique (pour revue : Hart et coll., 2014), pour lequel seule l'association stimulus-réponse, sans représentation du renforcement, persiste. Lorsque ce comportement devient une habitude, l'animal va continuer à appuyer sur le levier même si la représentation du renforcement est modifiée (dévaluation ou dégradation de la contingence). Il a alors été mis en évidence que des animaux lésés au niveau du striatum dorsolatéral ne présentent pas de comportement de type habitude car ils n'appuient plus sur le levier lors d'un test d'extinction précédé d'une dévaluation de la récompense (Yin et coll., 2004). De plus, il a été montré que la formation d'une habitude nécessite une transmission dopaminergique striatale (Faure et coll., 2005). Ces observations permettent aussi d'expliquer le passage d'un usage volontaire à un usage compulsif d'une drogue. En effet, il a été proposé que ce changement comportemental représente la transition, à l'échelle neuronale, d'un contrôle provenant plutôt du CPF à un contrôle plutôt striatal des comportements et de la partie ventrale à la partie dorsale du striatum, impliquant des communications dopaminergiques (Everitt et Robbins, 2005).

Lors des processus décisionnels, le striatum joue donc un rôle primordial lors de l'apprentissage, l'encodage et la restitution d'informations en relation avec la récompense et plus généralement lors des conséquences d'un choix et lors du passage d'un comportement dirigé vers un but à un comportement d'habitude/de routine.

4) Neurotransmetteurs impliqués dans la prise de décision

Il existe plusieurs neurotransmetteurs au sein du système nerveux central. La sérotonine, la noradrénaline, la dopamine et l'acétylcholine mais aussi le glutamate ou le GABA sont des neurotransmetteurs essentiels lors de la prise de décision (Chabout et coll., 2013; Doya,

2008). Seuls les neurotransmetteurs étudiés lors de ce travail de thèse sont détaillés ci-dessous : la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine.

a. La dopamine (DA)

La dopamine (DA) est un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines car elle possède un cycle aromatique et un groupement éthylamine. Elle est synthétisée à partir de la tyrosine via la L-DOPA, grâce à la tyrosine hydroxylase (TH) puis la dopamine décarboxylase (DDC). L'étape limitante étant la conversion de la tyrosine en L-DOPA médiée par la TH. La dopamine peut être convertit en noradrénaline, via l'action de la dopamine β -hydroxylase (DBH) ou être catabolisée par l'action de la catécol-O-méthyltransférase (COMT) puis de la monoamine oxydase (MAO) et la déshydrogénase aldéhyde (AH, Laatikainen et coll., 2013, **Figure 4**).

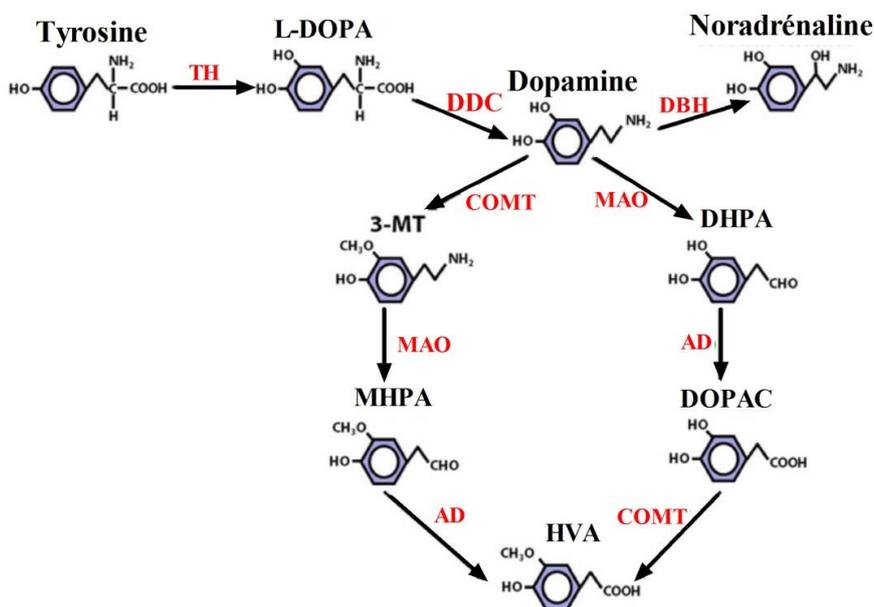


Figure 4: Mécanisme de synthèse et de dégradation de la dopamine. TH pour tyrosine hydroxylase, DDC pour dopamine décarboxylase, DBH pour dopamine β -hydroxylase, COMT pour catécol-O-méthyltransférase, MAO pour monoamine oxydase, AH pour déshydrogénase aldéhyde, 3-MT pour 3-méthoxytyramine, DHPA pour 3, 4 dihydrophénylacétaldéhyde et enfin MHPA pour 3-méthoxy-4-hydroxyphénylacétaldéhyde. Adapté de Laatikainen et coll., 2013.

La dopamine est libérée dans la fente synaptique afin de se fixer sur l'un des nombreux récepteurs dopaminergiques : les récepteurs D1-like (composés des sous-types D1 et D5), qui activent le neurone, et les D2-like (composés des sous-types D2, D3 et D4), qui inhibent le neurone (Sesack et coll., 2003; Greengard, 2001; DiChiara et Bassareo, 2007). Les récepteurs D1-like sont exclusivement post-synaptiques et les récepteurs D2-like sont post-synaptiques et pré-synaptiques (Sesack et coll., 2003). De plus, le type de neurone sur lequel ces récepteurs sont présents (GABAergique ou glutamatergique, par exemple) conditionne l'effet

qu'aura cette fixation sur la chaîne cellulaire associée. Par exemple, si la dopamine se fixe sur un récepteur D1-like d'un neurone GABAergique, celui-ci sera activé et donc inhibera, via une libération de GABA, les neurones auxquels il est connecté. Si elle ne se fixe pas sur un récepteur dopaminergique, la dopamine sera alors recaptée par un transporteur pré-synaptique, le transporteur à la dopamine (DAT).

La dopamine est principalement synthétisée au niveau cérébral par les neurones de deux structures : la substance noire (SN) et par l'aire tegmentale ventrale (ATV). A partir de ces deux structures, il existe trois voies de projections (pour revue : Haber, 2014) :

- la voie nigrostriée ou nigro-striatale (80% des neurones DA centraux), qui projette de la SN vers le striatum dorsal, permet notamment le contrôle des fonctions motrices (pour revue : Rice et Cragg, 2008),
- la voie méso-limbique, qui projette de l'ATV vers le noyau accumbens (NAcc), l'amygdale et l'hippocampe, est impliquée dans le système de récompense (Ikemoto, 2007) car elle permet de coder la valeur subjective d'une récompense future (Sugam et coll., 2012). Elle joue, par exemple, un rôle primordial dans les processus de mise en place d'un état de dépendance (Clay et coll., 2008),
- la voie mésocorticale qui projette de l'ATV vers le CPF. Elle joue un rôle important dans le processus exécutif comme la mémoire de travail (Floresco et Magyar, 2006).

Tout d'abord, l'activité des neurones dopaminergiques augmente lors de l'obtention d'une récompense inattendue et diminue lorsqu'une récompense attendue n'est pas délivrée (pour revue : Rogers, 2011). Ce neurotransmetteur joue donc un rôle lors de l'apprentissage de la valeur de différentes options. Au fur et à mesure de l'apprentissage, les neurones dopaminergiques ne déchargent plus lors de l'obtention d'une récompense mais lors de la présentation des indices environnementaux associés à la récompense (pour revue : Rogers, 2011). C'est pourquoi les neurones dopaminergiques permettent d'anticiper l'obtention d'une récompense : ils déchargeront dès la présentation des indices environnementaux associés à la récompense, même si celle-ci est absente (pour revue : Rogers, 2011). Ce rôle de la dopamine a aussi été mis en évidence chez l'homme : lors d'un test d'apprentissage impliquant des gains ou des pertes, les performances des participants sont modifiées par la manipulation du système dopaminergique via une dose de L-DOPA ou d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 (Pessiglione et coll., 2006). Les participants ayant reçu une dose de L-DOPA obtiennent plus d'argent car ils présentent une activation du striatum ventral plus importante lors de l'obtention d'un gain et moins importante lors d'une perte, par rapport aux

individus ayant reçu un antagoniste dopaminergique (Pessiglione et coll., 2006). De plus, les patients atteints de pathologies associées à des perturbations du système dopaminergique comme l'addiction, la schizophrénie ou encore la maladie de Parkinson présentent de mauvaises performances lors de l'IGT (Bechara et coll., 2001 ; Bechara et Damasio, 2002 ; Castrioto et coll., 2015b ; Ritter et coll., 2004; Shurman et coll., 2005).

b. La noradrénaline (NA)

La noradrénaline (NA), aussi appelée la norépinephrine, est une molécule de la famille des catécholamines car, tout comme la dopamine, elle possède un cycle aromatique et un groupement éthylamine. Elle est synthétisée à partir de la dopamine grâce à la dopamine- β -hydroxylase (Laatikainen et coll., 2013 ; **Figure 4**). Elle joue le rôle d'hormone, dans le système nerveux périphérique, et de neurotransmetteur, dans le système nerveux central. Elle est principalement libérée au niveau du tronc cérébral, notamment par le locus cœruleus, et par les fibres du système sympathique (système nerveux excitateur). La NA est aussi libérée en faible quantité par les médullosurrénales afin de jouer son rôle d'hormone, qui ne sera pas détaillé ici (Mammarella et coll., 2016). La noradrénaline se fixe ensuite sur des récepteurs adrénergiques afin d'activer (sous-type α_1 , β_1 , β_2 , β_3) ou d'inhiber (sous-type α_2) le neurone cible.

Les neurones issus du locus cœruleus jouent un rôle primordial lors de la mémorisation d'un événement émotionnel, car ces neurones projettent à la fois sur l'amygdale et sur l'hippocampe (Mammarella et coll., 2016). La noradrénaline est également impliquée dans la réponse physiologique à un stress et dans la régulation des cycles veille-sommeil. Ces deux derniers aspects seront détaillés dans la deuxième partie de cette introduction (II). Son rôle dans la mémorisation d'un événement émotionnel a été mis en évidence grâce à un modèle de souris mutantes pour un récepteur adrénergique (α_2 , Mammarella et coll., 2016). Cette mutation entraîne une diminution de la fonctionnalité du récepteur, qui a pour rôle majeur d'inhiber la libération de noradrénaline, ce qui potentialise la transmission noradrénergique centrale (Mammarella et coll., 2016). Les animaux porteurs de cette mutation montrent alors une activation amygdalienne plus importante que les animaux non-porteurs lors de l'encodage mnésique d'images émotionnelles (Mammarella et coll., 2016). De plus, il a été montré qu'un bloqueur des récepteurs β -adrénergiques diminue les capacités de discrimination entre une perte importante et faible lorsque la probabilité de gagner est faible et celle de perdre forte (test de la prise de décision, Rogers et coll., 2004). Selon la revue de Doya (Doya, 2008), la noradrénaline serait primordiale lors du choix entre explorer les différentes alternatives ou

exploiter celles connues mais aussi lors de la réinitialisation des apprentissages passés lorsqu'un changement drastique de l'environnement est observé. L'implication du système noradrénergique dans la prise de décision semble donc peu contestable.

c. La sérotonine (5-HT)

La sérotonine est synthétisée à partir du tryptophane par la tryptophane hydroxylase (TPH) et l'acide aminé décarboxylase aromatique (AADC). Elle est ensuite stockée dans des vésicules synaptiques par les vésicules de transport de la sérotonine (VMAT) avant sa libération (Chugani, 2011). Une fois sécrétée, la sérotonine pourra se fixer sur des récepteurs synaptiques. Il existe un grand nombre de récepteurs sérotoninergiques qui sont répartis en 7 groupes : de 5-HT₁ à 5-HT₇. Tous les récepteurs sérotoninergiques sont métabotropiques, c'est-à-dire couplés à une protéine G pouvant être activatrice ou inhibitrice, à l'exception du récepteur 5-HT₃ qui est ionotropique (permettant l'entrée de cations dans la cellule cible, donc une activation du neurone, Stiedl et coll., 2015). La recapture de la 5-HT se fait grâce aux transporteurs à la sérotonine (SERT, Chugani, 2011 ; **Figure 5**). Elle sera ensuite métabolisée par la monoamine oxydase (MAO) en acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA). La majorité de la 5-HT est synthétisée dans le raphé dorsal qui projette vers le cortex, l'hypothalamus et l'hippocampe (Boureau et Dayan, 2011).

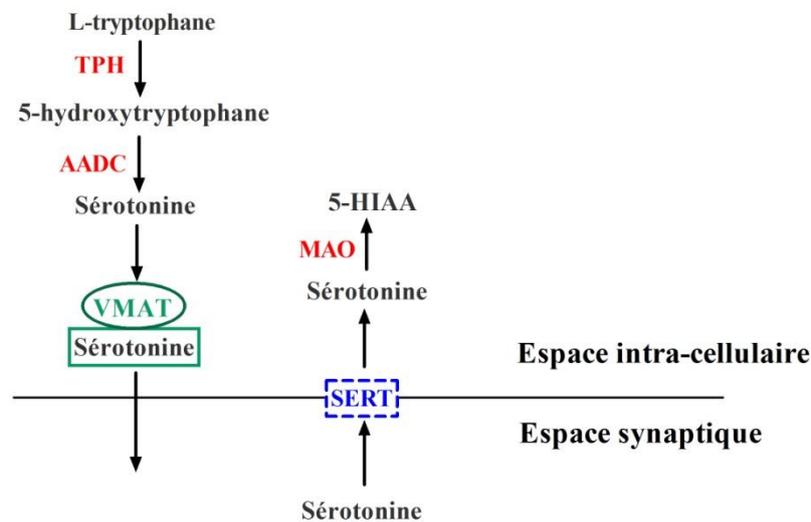


Figure 5 : Voies de synthèse et de transport de la sérotonine. TPH pour tryptophane hydroxylase, AADC pour acide aminé décarboxylase aromatique, VMAT pour vésicules de transport de la sérotonine, SERT pour transporteurs à la sérotonine, MAO pour monoamine oxydase, et enfin 5-HIAA pour 5-hydroxyindolacétique. *Adapté de Chugani, 2011.*

La 5-HT est associée à des comportements comme l'impulsivité, l'humeur mais elle est aussi associée aux rythmes circadiens et à des psychopathologies de l'humeur comme la dépression ou l'anxiété. En effet, il a été mis en évidence qu'il existe un polymorphisme au niveau du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine (SERT) : certains individus possèdent un

allèle long (l) et d'autres un allèle court (s, Lesch et coll., 1996). Ce polymorphisme est associé à une vulnérabilité à la dépression : les individus porteurs de l'allèle court (s) présentent plus de symptômes dépressifs et de tendance suicidaire, en relation avec les événements stressants de la vie, que les individus porteurs de l'allèle long. Ils présentent également une activité de l'amygdale plus importante (pour revue : Gardier et coll., 2009). Les modèles animaux présentent un intérêt majeur afin de mieux comprendre ce phénomène, c'est pourquoi des souris mutantes pour SERT ont été développées (pour revue : Gardier et coll., 2009). Ces souris KO SERT ont permis d'étudier les mécanismes d'action des antidépresseurs, car SERT permet à la fois de réguler le taux de sérotonine extracellulaire et il est la cible principale des antidépresseurs. Ces souris KO SERT sont également un bon modèle de dépression (pour revue : Gardier et coll., 2009). Il a été montré, par exemple, que les souris KO SERT ne présentent pas les mêmes performances que des souris non-mutantes lors d'une version de l'IGT adapté chez le rongeur (Homberg et coll., 2008), tout comme les sujets dépressifs ou porteurs du polymorphisme du récepteur à la sérotonine (Homberg et coll., 2008 ; Must et coll., 2006).

L'ensemble de ces observations permet de constater le rôle de la sérotonine lors de processus cognitifs complexes telle que la prise de décision. La sérotonine joue aussi un rôle majeur dans la régulation des cycles veille-sommeil, qui sera détaillé dans la deuxième partie de l'introduction (II).

5) Conclusion

La prise de décision serait composée de plusieurs étapes : une étape d'évaluation des options, une étape de sélection d'une option, une étape d'action et enfin une étape d'évaluation des conséquences. La **Figure 6** schématise l'implication et le rôle des différentes structures cérébrales, citées précédemment, dans les 4 étapes de la prise de décision. Comme nous pouvons le constater, plusieurs structures sont nécessaires à une étape décisionnelle et une même structure est impliquée dans plusieurs étapes. Il est à noter que le CPF joue un rôle majeur lors des processus décisionnels. Notamment le PrL/IL qui permet de coder l'incertitude des différentes options, d'anticiper une récompense mais aussi de s'adapter aux modifications de l'environnement, le COF qui permet plutôt de coder les conséquences d'une action, le CCA permettant d'évaluer la valeur des différentes options grâce à la balance bénéfique/coût et le CIns qui intègre un ensemble d'informations sensorielles nécessaire à l'apprentissage des conséquences d'une action. L'hippocampe joue aussi un rôle lors de la

mémorisation d'un choix et lors des processus de flexibilité comportementale, l'amygdale mémorise les informations émotionnelles et le striatum code les caractéristiques de la récompense et permet l'apprentissage et l'automatisation d'un comportement. Les neurotransmetteurs sont aussi indispensables à une prise de décision adaptée. En effet, la dopamine permet surtout de coder des informations liées à la récompense et à son environnement, la sérotonine joue un rôle lors des comportements impulsifs et la noradrénaline est impliquée dans les réponses à un stress, la flexibilité comportementale et l'exploration vs. l'exploitation des différentes options (**Figure 6**).

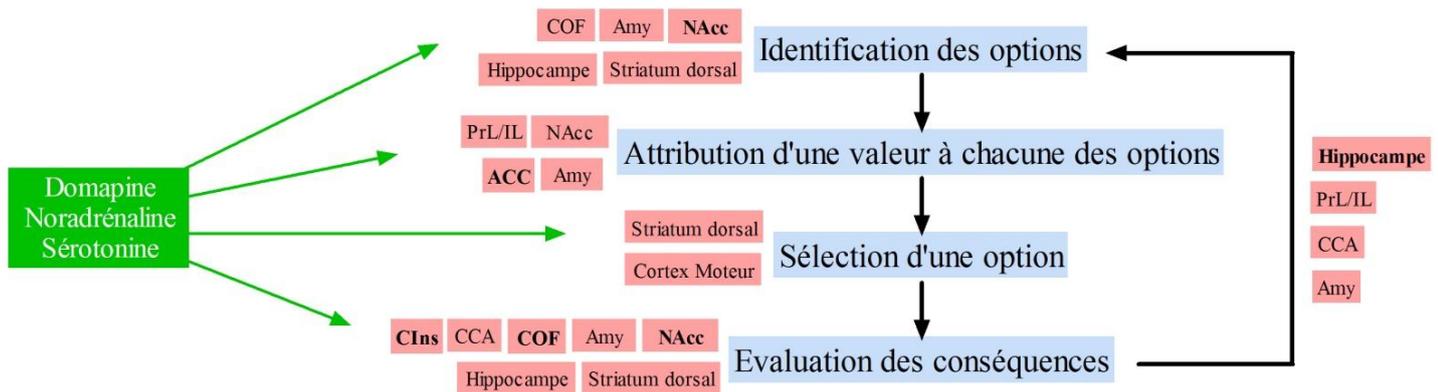


Figure 6 : Structures cérébrales et neurotransmetteurs impliquées dans les étapes de la prise de décision. COF pour cortex orbitofrontal, Amy pour amygdale, NAcc pour noyau accumbens, PrL pour prélimique, IL pour infralimbique, CCA pour cortex cingulaire antérieur.

La complexité du réseau neuronal impliqué dans le processus de choix traduit l'intérêt qu'a son étude. C'est pourquoi de nombreux auteurs s'intéressent à ce processus adaptatif. Afin d'étudier la prise de décision, de nombreux tests ont été mis en place, à la fois chez l'animal et chez l'homme. Ils sont détaillés dans la partie suivante de cette introduction.

C. Méthodes et paradigmes permettant l'étude de la prise de décision chez l'homme

Comme nous l'avons vu précédemment, un individu peut être confronté aux processus décisionnels lors de situation allant d'un simple choix à une situation nécessitant la mise en place d'une stratégie complexe. Il existe ainsi de nombreux tests cognitifs permettant l'étude de cet éventail de forme de prise de décision. Ces études portent aussi bien sur la prise de décision en situation de choix connus, c'est-à-dire lorsque la probabilité de gagner ou de perdre est explicite, ou sur des situations de choix inconnus, c'est-à-dire lorsque l'obtention d'une récompense est probabiliste et inconnue. Je vais tout d'abord présenter les principaux tests utilisés chez l'homme lorsque les choix et leurs conséquences sont connus. Je présenterai ensuite les tests permettant l'étude de la prise de décision soit lorsque le processus nécessite une flexibilité comportementale liée à un changement de règle ou à une interaction avec d'autres individus. Et enfin, je présenterai l'Iowa Gambling Task qui permet l'étude de la prise de décision dans une situation proche de la vie de tous les jours, c'est-à-dire lorsque les choix ainsi que leurs conséquences ne sont pas clairement explicités, même à l'issue du test.

1) En situation de choix risqués et connus

L'une des manières d'étudier le processus de choix est d'étudier la prise de risque. En effet, la prise de décision est parfois liée à une prise de risque, plus ou moins consciente et importante. Je vais présenter, ici, les principaux tests utilisés chez l'homme afin d'étudier la prise de risque en situation connue.

- Cambridge Gambling Task (CGT)

Lors du Cambridge Gambling Task (CGT) (Rogers et coll., 1999), il est demandé à un individu de choisir entre deux options pour lesquelles la probabilité de gain, mais aussi la conséquence d'une perte ou d'un gain, sont clairement explicitées. Ce test permet donc d'étudier la prise de risque consciente.

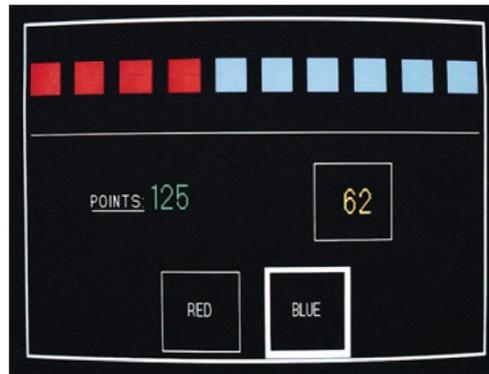


Figure 7 : Test du CGT étudiant la prise de risque en contexte connu. Dix boîtes de couleur bleue ou rouge sont représentées et un jeton se trouve sous l'un de ces boîtes. Par conséquent, plus le nombre de boîte d'une couleur est important (ici bleu) plus la probabilité de trouver le jeton sous les boîtes de cette couleur est grande : 4/10 lorsque l'individu choisit la couleur rouge et 6/10 s'il choisit la couleur bleue. L'individu choisit entre ces deux couleurs en pariant sur sa réussite (ici 62 points) à partir de son nombre de point total (ici 125 points). *D'après Rogers et coll., 1999.*

Lors du CGT, 10 boîtes de couleurs rouge ou bleue sont présentées sur un écran d'ordinateur (**Figure 7**) et le participant est informé qu'un jeton a été placé sous l'une de ces 10 boîtes. L'individu gagne lorsqu'il trouve la couleur (bleue ou rouge) sous laquelle a été placé ce jeton. Pour cela, il lui est demandé de sélectionner une couleur tout en misant un certain nombre de point sur sa réussite. Plus le nombre de boîte d'une même couleur est important, plus le sujet a de chance de trouver le jeton sous cette couleur. La stratégie à adopter pour obtenir le maximum de points est donc de toujours choisir la couleur la plus présente (ici bleue, **Figure 7**). En plus, de cette prise de risque connue, l'individu sait exactement combien de point il peut perdre ou gagner lors d'un essai. Par conséquent, ce test donne à l'expérimentateur une appréciation directe de la prise de risque, en toute connaissance de cause, de l'individu. Les essais étant tous indépendants, ce test ne nécessite ni mémoire de travail, ni apprentissage, ni flexibilité comportementale. Ce test a permis de mettre en évidence les structures cérébrales impliquées lors du processus de choix ou lors des conséquences du choix (Rogers et coll., 2004). Ainsi, le CCA et le COF postérieur droit présentent une activité (IRMf) plus importante lors d'un choix pouvant entraîner un gain important par rapport à un gain faible et le CCA ainsi que le COF médian postérieur et le NAcc présentent une activité plus importante lorsque les conséquences d'un choix sont positives (Rogers et coll., 2004).

- Game Of Dice (GOD)

Le Game Of Dice (GOD, Brand et coll., 2005) permet d'étudier la prise de risque en contexte connu. Lors de ce test, l'individu doit lancer un dé en pariant, auparavant, sur l'obtention d'un chiffre précis (permettant de gagner plus d'argent mais ayant une probabilité de réalisation faible, 1/6) ou l'obtention d'un nombre parmi une combinaison de chiffres (permettant de

gagner moins d'argent mais ayant une plus forte probabilité de réalisation, par exemple 4/6). De plus, lorsque le sujet choisit l'une des options les probabilités de gain sont clairement explicitées sur l'écran. La réalisation de ce test nécessite un large réseau neuronal impliquant une boucle cognitive (SN, ATV, CPu et CPFdl) ainsi qu'une boucle limbique (amygdale, NAcc, CPFvm et COF, Brand et coll., 2007).

- Balloon Analogue Risk Task (BART)

Lors du Balloon Analogue Risk Task (BART), il est proposé au participant de gagner de l'argent en gonflant virtuellement un ballon, modélisé sur un écran d'ordinateur (Lejuez et coll., 2002). Lors de chaque appui sur une touche de l'ordinateur, le ballon se gonfle et le participant gagne de l'argent. Le risque étant que le ballon explose. Par conséquent, chaque appui entraîne un risque, le ballon explose, mais aussi une récompense, un gain d'argent. Si le participant choisit de récolter l'argent avant que le ballon n'explose il gagne cet argent. Par contre, si le ballon explose, le participant perd tout l'argent en jeux. Ici l'individu ne sait pas quand le ballon va exploser mais il est conscient que plus le ballon gonfle plus il y a un risque que celui-ci explose.

Les performances lors de ce test sont corrélées au trait de recherche de sensation d'un individu (détaillé dans introduction, III), son impulsivité et ses capacités d'inhibition comportementale (Lejuez et coll., 2002). De plus, ce test a permis de mettre en évidence le rôle majeur du CCA lors de l'aversion à une perte. En effet, plus la probabilité que le ballon explose grandit plus son activité augmente (Fukunaga et coll., 2012). Le CPFvm est, quant-à lui, plutôt impliqué dans la recherche de la récompense car son activité augmente au moment où l'individu choisit de continuer à gonfler le ballon (Fukunaga et coll., 2012). Il a aussi été mis en évidence qu'une prise de risque volontaire est suivie de l'activation d'un large réseau neuronal : le striatum ventral, le striatum dorsal, le CPFdl, l'insula, le CCA et le CPFm (Rao et coll., 2008). Par conséquent, même dans une situation simple (deux choix : gonfler ou pas le ballon) les circuits cérébraux impliqués dans les processus émotionnels, motivationnels et cognitifs sont activés.

Les différents tests, présentés ici, permettent donc d'étudier la prise de risque dans une situation connue, sans ambiguïté. La prise de risque étant intimement liée à la prise de décision, ces tests permettent l'étude de la prise de décision en situation risquée. L'une des limites de ces tests, est qu'il n'y a aucune notion d'incertitude contrairement à la majorité des situations rencontrées dans la vie de tous les jours. La prise de risque peut aussi nécessiter l'établissement de stratégies plus ou moins complexes, cet aspect est détaillé ci-dessous.

2) En situation de choix stratégiques

Le Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Grant et Berg, 1948) est un test de prise de décision nécessitant une flexibilité comportementale. Lors de ce test, 4 cartes se trouvent devant l'individu. Elles diffèrent par la couleur et le nombre des formes, ainsi que la forme elle-même, représentés sur la carte (**Figure 8**). Le sujet dispose d'un tas de cartes placé devant lui. Il lui est alors demandé de placer ses propres cartes sur l'une des 4 cartes disposées devant lui. Il doit alors deviner si la règle est de suivre la couleur, la forme ou le nombre de formes présent sur les cartes. Lorsqu'il pose une carte l'expérimentateur l'informe seulement, par « oui » ou par « non », si son choix suit la bonne règle ou pas. L'intérêt de ce test est qu'il permet d'étudier la flexibilité comportementale. En effet, lorsque le sujet a compris une règle (par exemple, les cartes doivent être placées en fonction de leur couleur) et qu'il a réalisé 10 essais successifs corrects, l'expérimentateur change la règle (par exemple, les cartes doivent être maintenant placées en fonction du nombre de forme présentes sur les cartes). Il est donc possible d'observer la capacité de l'individu à s'adapter aux modifications de son environnement, d'où l'étude de la flexibilité comportementale. La plupart des études ont mis en évidence une augmentation significative du métabolisme et de l'activité neuronale du CPF lors du WCST (pour revue : Nyhus et Barceló, 2009). Cette observation montre que le CPF est particulièrement associé à la flexibilité comportementale.

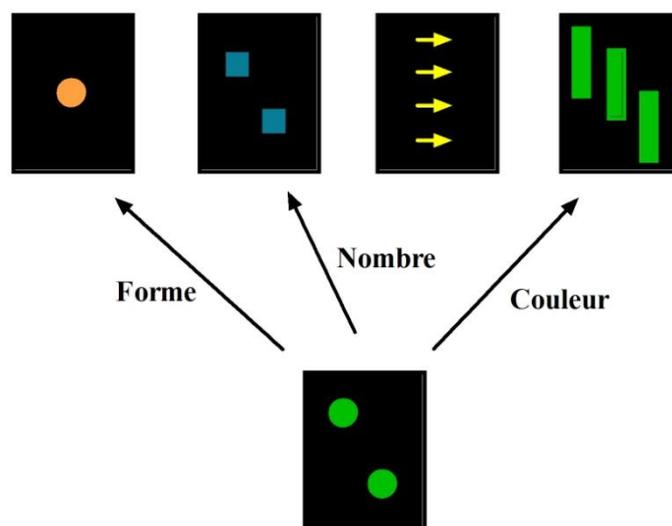


Figure 8 : Le Wisconsin Card Sorting Test permet d'étudier la flexibilité de prise de décision stratégique ainsi que la flexibilité comportementale. Lors de ce test l'individu doit deviner quelle règle lui permet de placer correctement sa carte sur l'une des quatre cartes proposées. Dans l'exemple ci-dessus, l'individu va pouvoir placer correctement sa carte soit en fonction de la forme (ici en plaçant sa carte sur le rond orange), soit en fonction du nombre de forme (ici sur la carte contenant deux carrés bleus), soit en fonction de la couleur (ici sur la carte contenant 3 rectangles verts). Lorsque le sujet réalise 10 essais corrects, l'expérimentateur change la règle.

3) En situation sociale

L'Ultimatum Game (UG, Nowak et coll., 2000) permet d'étudier la prise de décision dans un contexte social. En effet, lors de ce test, le sujet peut gagner de l'argent à condition qu'il partage la somme avec un autre joueur. Le premier joueur choisit la somme qu'il souhaite partager avec le deuxième joueur tandis que celui-ci choisit d'accepter l'offre ou non. Si le deuxième joueur n'accepte pas l'offre, aucun des joueurs ne gagne d'argent. Il existe des offres équitables (50/50), ou injustes (90/10, par exemple). Classiquement, le second joueur refuse toute offre très injuste et le premier joueur propose souvent une offre équitable.

Ce test permet donc l'étude de la prise de décision dans une situation plus complexe car l'individu testé doit aussi prendre en compte l'environnement dans lequel il se trouve et notamment l'autre joueur présent. En effet, afin de gagner un maximum d'argent, le premier joueur doit proposer des sommes que le deuxième joueur sera susceptible d'accepter. De la même manière, le deuxième joueur doit à la fois essayer d'avoir l'offre la plus équitable possible et à la fois tenter de gagner de l'argent plutôt que de tout perdre. Il s'agit donc d'un test de prise de décision en situation plus complexe et donc plus proche de la vie de tous les jours.

4) Cas particulier de l'Iowa Gambling Task

- Contexte

L'Iowa Gambling Task (IGT) est un test très utilisé, autant en clinique qu'en recherche, car il permet d'étudier la prise de décision dans un contexte incertain, ambigu et donc une prise de décision implicite, proche de ce que nous rencontrons dans la vie de tous les jours. En effet, la plupart du temps les conséquences exactes de nos actes demeurent inconnues jusqu'au résultat du choix et la probabilité de faire un mauvais choix est rarement clairement explicitée. D'où l'intérêt de ce test, le sujet ne connaît pas les conséquences de ces choix et il ne peut établir de règle ou de stratégie fixe et répétitive afin de maximiser ses gains.

Ce test a été mis en place en 1994 par Antoine Bechara, au sein de l'équipe d'Antonio Damasio, afin de mieux comprendre les déficits décisionnels observés chez certains patients cérébrolésés. Le patient ayant inspiré la mise en place de ce test est Phineas Gage. En 1848, il a été victime d'un accident exceptionnel : dans l'exercice de ses fonctions de contremaître des chemins de fer, une barre de fer lui a perforé le crâne au niveau du lobe frontal gauche (**Figure 9**). Grâce à une modélisation, il a ensuite été mis en évidence que la lésion se trouve

au niveau des régions ventromédianes des deux lobes frontaux (Bechara et coll., 1994). Il est devenu un cas d'école de la neurologie car il a survécu à ce dramatique accident mais sa personnalité en a été profondément changée. Ses fonctions de raisonnement, langage, compréhension et apprentissage sont restées intactes mais son comportement a énormément changé (Bechara et coll., 1994). Etant auparavant un homme serviable, sociable et attentionné il est devenu capricieux, irrespectueux, grossier, associable et a perdu toute notion de responsabilité (Bechara et coll., 1994). Ce type d'observation a été retrouvé chez des patients ayant une tumeur, ou une lésion au niveau de la même zone cérébrale (Abel et coll., 2015 ; Bechara 1998 ; Bechara et coll., 1994; Bechara et coll., 2000b). Plus tard, ce phénotype a été défini comme un syndrome frontal : c'est-à-dire de troubles émotionnels et cognitifs, se traduisant par un comportement inapproprié, lié à une altération du lobe frontal (lésion, tumeur, accident vasculaire cérébral...). Les principaux symptômes étant une perte de l'inhibition, des problèmes attentionnel, de concentration, d'irritabilité, de diminution de l'empathie, de la flexibilité conceptuelle, de la motivation et une difficulté de planification (Godefroy, 2003).

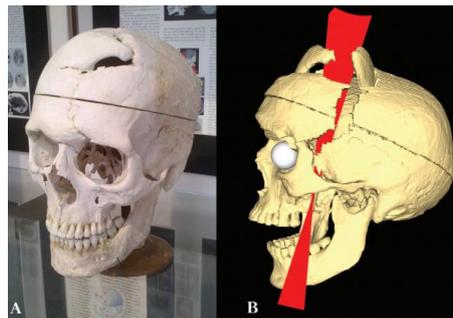


Figure 9 : A. Crâne de Phineas Gage exposé au Warren Anatomical Museum à Harvard Medical School. B. Modélisation du trajet de la barre de fer. (VanHorn et coll., 2012)

Comme les individus présentant un syndrome frontal répondent correctement dans la plupart des tests cognitifs, Damasio et Bechara ont souhaité mettre en place un test permettant d'étudier ce phénotype. Ils ont alors pu observer que, chez les patients cérébro-lésés, il existait un manque de flexibilité comportementale et ceci malgré le fait que ces patients sont conscients de réaliser des choix moins avantageux (Bechara et coll., 1994; Bechara et coll., 1996).

- Principe de l'IGT

Lors du test de l'IGT, l'individu est placé devant un écran d'ordinateur sur lequel sont représentés 4 tas de cartes (**Figure 10A**). Ces tas de cartes semblent similaires mais sont en réalité associés à des sommes d'argent variables. Une somme de départ de \$2000 est allouée à

l'individu et son but est de gagner un maximum d'argent à partir de cette somme initiale. Il lui est alors expliqué qu'il doit choisir successivement une carte parmi les 4 tas de cartes présents devant lui sans lui indiquer combien de carte il sera autorisé à tirer.

En réalité, il existe deux types de cartes (**Figure 10C**) :

- des cartes dites avantageuses sur le long terme car elles sont associées à de faibles gains d'argent immédiat (\$50) mais aussi à de faibles pénalités (sous forme de perte d'argent variant de \$25 et \$250),
- des cartes dites désavantageuses sur le long terme car elles sont associées à de forts gains d'argent immédiat (\$100) mais aussi à de fortes pénalités (sous forme de perte d'argent variant de \$150 et \$1250).

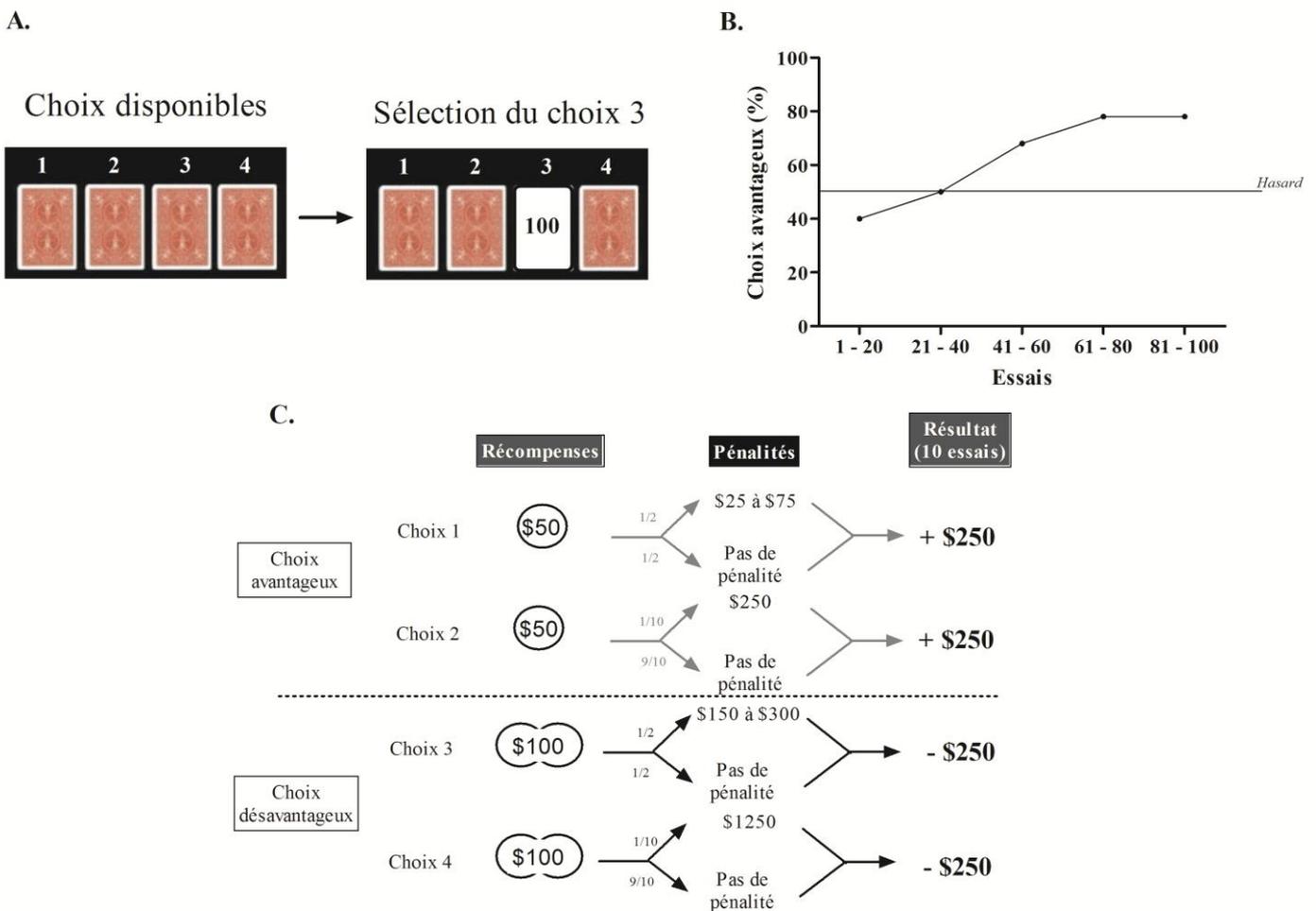


Figure 10 : **A.** Représentation des 4 tas de cartes avant et après le choix. Ici, le gain est de \$100. *Adapté de Ahn et coll., 2011.* **B.** Représentation schématique de l'évolution du pourcentage de choix avantageux sur le long terme lors de l'IGT. *Inspiré des résultats obtenus par Bechara et coll., 1999.* **C.** Schéma du principe de l'IGT développé par Bechara et collaborateurs (Bechara et coll., 1994).

Si le sujet choisit le tas de cartes 1 ou 2, il gagnera immédiatement \$50. De même, s'il choisit les tas de cartes 3 ou 4, il gagnera automatiquement \$100. Par contre, lorsqu'il choisit le tas

de cartes 1, il lui sera demandé de rendre une somme d'argent variant entre \$25 et \$75, une fois sur deux. De même, lorsqu'il choisit le tas de cartes 2, il lui sera demandé de rendre une somme d'argent de \$250, une fois sur dix. Il en est de même concernant les tas de cartes 3 et 4 mais la somme sera plus importante : de \$150 à \$300 pour le tas de cartes 3, une fois sur deux, et \$1250 pour le tas de cartes 4, une fois sur dix. La récompense immédiate crée donc un conflit entre la volonté d'obtenir une forte récompense immédiate et la probabilité importante de perdre beaucoup d'argent (**Figure 10C**).

Classiquement les individus sont attirés, au début du test, par les tas de carte permettant d'obtenir une forte récompense immédiate (**Figure 10B**). Par la suite, une évolution progressive des choix vers les tas de cartes permettant d'obtenir une faible somme d'argent immédiate mais permettant d'obtenir plus d'argent sur le long terme est observée. C'est pourquoi, le pourcentage de choix avantageux des individus débute normalement proche de 40% puis évolue progressivement jusqu'à se stabiliser vers 80% de choix avantageux (Bechara et coll., 1999; **Figure 10B**). Le principe général du test est donc que le sujet doit favoriser une faible récompense immédiate, au détriment d'une forte récompense immédiate, dans l'optique de gagner le plus d'argent possible sur le long terme. L'intérêt de ce test est que l'individu ne peut jamais établir de règle et prédire la somme totale d'argent qu'il va obtenir ou perdre pour une carte précise.

Durant la première partie du test, la prise de décision est effectuée en situation incertaine, c'est-à-dire que l'individu découvre les conséquences de la sélection d'un tas de carte plutôt qu'un autre. Durant la seconde partie du test, la sélection des tas de cartes se fait en ayant une meilleure connaissance des options mais tout en ne pouvant prédire avec certitude les conséquences de la sélection d'un tas de carte plutôt qu'un autre. Certains auteurs parlent de phase d'exploration (exploration des options) puis de phase d'exploitation (exploitation de la meilleure connaissance des options, deVisser et coll., 2010).

- La théorie des marqueurs somatiques

L'une des théories les plus connues en neurosciences est la théorie des marqueurs somatiques, définie par Antonio Damasio grâce à l'IGT (Bechara et coll., 1994), postulant l'existence d'une complémentarité entre des facteurs émotionnels et cognitifs, tels que la prise de décision. Cette expérience émotionnelle devrait rester à un niveau inconscient et peut être considérée comme instinctive ou intuitive (Buelow et Suhr, 2009).

Cette théorie est basée sur des résultats obtenus lors de l'IGT, à l'aide d'individus témoins et d'individus ayant une lésion au niveau du cortex préfrontal ventromédian (CPFvm). En effet, un lien entre la réponse électrodermale des sujets et leurs choix lors de l'IGT a été mis en évidence (Bechara et coll., 1994; Bechara et coll., 1996). La réponse électrodermale correspond à une modification de la conductance cutanée, induite par une légère sudation, suite à un stimulus émotionnel. Ils ont alors observé que les individus lésés au niveau du CPFvm, contrairement aux individus témoins, réalisent de mauvais choix et une absence de réponse électrodermale avant d'effectuer un choix risqué (Bechara et coll., 1994; Bechara et coll., 1996). Par contre, et contrairement à des patients lésés au niveau de l'amygdale (aire cérébrale liée aux émotions), les patients ayant une lésion du CPFvm présentent une réponse électrodermale normale lorsqu'ils reçoivent une récompense ou une pénalité (Bechara et coll., 1999). Par conséquent, une lésion du CPFvm permet de détecter correctement les informations somatiques liées à une récompense ou une pénalité mais altère l'anticipation des conséquences d'un choix risqué. Ceci étant certainement dû à une inhabilité à intégrer et donc à prendre en compte les conséquences d'un choix (Bechara et coll., 1999). Bechara et Damasio ont alors proposé qu'il s'agit d'une 'myopie du futur', c'est-à-dire à une incapacité à intégrer les conséquences négatives d'un choix (Bechara et coll., 1999). Outre l'intervention des inducteurs primaire (amygdale) et secondaire (CPFvm), le cortex somatosensoriel, l'insula et le tronc cérébral permettent de générer le pattern d'état somatique.

L'IGT permet aussi de détecter des prises de décision inadaptées chez des individus sains. Les facteurs génétiques, environnementaux ou combinant les deux, favorisent ou protègent de l'émergence de ces déficits cognitifs est mal connue. Etudier les bases neurales sous-tendant ce phénomène, afin d'en trouver la source, représente donc aujourd'hui un intérêt majeur. Les performances des patients sont globalement moins bonnes lors de l'IGT mais il existe une variabilité des performances en fonction des pathologies et parfois des résultats contraires sont observés (Holl et coll., 2013; Kalkhoven et coll., 2014). Ceci provient certainement de la grande hétérogénéité des pathologies et de leurs origines. Par exemple, lors d'une addiction, une substance vient modifier l'équilibre de l'organisme alors que lors de la maladie d'Alzheimer il s'agit d'une atrophie hippocampique (siège de la mémoire). De plus, les atrophies hippocampiques ne sont pas toujours identiques en fonction des individus et du stade de la pathologie dans lequel ils se trouvent. De manière intéressante, en l'absence de pathologie, il existe aussi des résultats variables entre des individus lors de l'IGT. Cet aspect sera détaillé dans la troisième partie de l'introduction (III).

Par conséquent, le test de l'IGT est un test polyvalent car il permet de diagnostiquer un déficit cognitif commun à de nombreuses pathologies aux origines diverses mais aussi des déficits cognitifs comme les syndromes frontaux.

5) Conclusion

Nous avons donc vu qu'il existe de nombreux tests permettant d'étudier la prise de décision chez l'homme. Ces tests varient en fonction de leur protocole et de leur complexité mais ont permis de renforcer l'idée selon laquelle le CPF est une structure indispensable aux fonctions exécutives. Outre les tests de prise de risque, de flexibilité comportementale ou en situation sociale, l'IGT présente un intérêt majeur car il replace l'individu dans une situation ambiguë et donc proche de la vie de tous les jours. De plus, ce test a permis de mettre en évidence les déficits cognitifs présents chez des patients capables de réaliser avec succès d'autres tests cognitifs : les patients présentant un syndrome frontal. Ces études ont aussi permis d'établir la théorie des marqueurs somatiques selon laquelle il existe une complémentarité entre des facteurs émotionnels et cognitifs lors des processus décisionnels. Cette complémentarité peut être considérée comme instinctive car elle est inconsciente. Malgré le nombre croissant d'étude portant sur la prise de décision, il reste des zones d'ombres (émergence d'un déficit décisionnel, différences interindividuelles, prise de décision inadaptée...). En effet, les études réalisées chez l'homme ne permettent pas toujours de comprendre les bases neurobiologiques, cellulaires et moléculaires des déficits observés. C'est pourquoi, de nombreux auteurs s'intéressent aussi à la prise de décision chez l'animal. Ces études sont présentées dans la partie suivante.

D. Modèles animaux permettant l'étude des processus décisionnels

Nous avons vu qu'il existe de nombreux tests permettant d'étudier la prise de décision chez l'homme. Après avoir montré l'intérêt du modèle animal, je présente, ici, les principaux tests utilisés chez l'animal afin d'étudier la prise de décision. Dans la dernière partie de ce paragraphe je présente les différents protocoles ayant été développés afin de modéliser l'Iowa Gambling Task chez l'animal ainsi que l'apport de ces études dans la compréhension de la prise de décision.

1) Intérêt du modèle animal

Le modèle animal possède des avantages en commun avec le modèle humain, même si certains facteurs sont plus faciles à contrôler avec le modèle animal (conditions environnementales depuis la naissance, homogénéité liée à l'âge et aux facteurs génétiques, cohortes importantes notamment afin d'étudier la variabilité interindividuelle). L'expérimentation animale possède des avantages, additionnels et complémentaires au modèle humain, permettant de mieux appréhender les bases neurales, moléculaires et cellulaires des processus biologiques :

- l'étude en laboratoire permet d'obtenir des résultats sur un grand nombre d'animaux consanguins et donc potentiellement tous génétiquement identiques,
- il existe de nombreux modèles de rongeurs générés grâce à des méthodes génétiques ou pharmacologiques. Par exemple, un modèle de souris mutantes pour une sous-unité du récepteur nicotinique permet d'étudier le rôle de cette sous-unité à l'échelle comportementale, cellulaire et moléculaire,
- l'étude de lésion ou d'injection intracérébrale de molécules permet d'analyser le rôle d'une structure cérébrale spécifique ainsi que ses caractéristiques neurobiologiques. Chez l'homme, les lésions sont souvent très hétérogènes,
- les études électrophysiologiques mesurent la connectivité *in vivo* à l'échelle cellulaire,
- le prélèvement du cerveau à la fin des expérimentations permet le marquage, le dosage, l'étude... de molécules spécifiques impliquées dans des phénomènes biologiques précis (marquage du gène immédiat précoce c-fos par exemple).

Il est bien évident que les modèles animaux possèdent aussi certaines limites qui n'existent pas chez l'homme. En effet, le modèle humain permet d'avoir un retour du sujet directement après un test cognitif : lors de l'IGT, l'individu peut clairement expliciter comment il a

compris le test, contrairement à un animal. Par ailleurs, une autre limite du modèle animal est la différence observée concernant l'anatomie cérébrale entre rongeurs et hommes. Mais, comme nous l'avons vu précédemment, il existe des analogies nous permettant d'étudier le fonctionnement préfrontal chez le rat afin de mieux comprendre son fonctionnement chez l'humain. De plus, il est possible de juger de la pertinence d'un modèle animal notamment grâce à un ensemble de règles déterminé par la communauté scientifique (Overall, 2000). Si ces règles sont respectées il sera alors possible de faire un réel parallèle entre le modèle animal et l'homme.

Voici ces trois règles ou 'validités' (Gardier et coll., 2009) :

- la validité apparente concerne les similarités comportementales observées entre l'homme et l'animal. Pour un modèle animal de la dépression, les mêmes changements liés à l'appétit, la sensation de désespoir, l'anhédonie ou encore l'anxiété doivent être observés,
- la validité de construction concerne les réseaux cérébraux impliqués. Si un modèle animal répond à ce critère alors les structures cérébrales impliquées doivent être similaires. Ainsi, une diminution de la taille de l'hippocampe est observée à la fois chez les sujets dépressifs et chez les modèles animaux de la dépression,
- la validité prédictive concerne l'effet attendu d'une manipulation du modèle animal. Un modèle animal respecte la validité prédictive si l'utilisation d'un traitement a le même effet sur les symptômes de l'animal que ce qui est observé chez l'homme.

Ces trois règles ne sont pas toujours respectées mais les expérimentateurs essaient toujours de s'en approcher. C'est aussi pour cette raison que les tests comportementaux, détaillés dans le prochain paragraphe, sont en quelque sorte des versions simplifiées des tests utilisés chez l'homme.

2) Modèles animaux de l'étude de la prise de décision

Il existe un grand nombre de tests adaptés chez l'animal afin d'étudier la prise de décision dans des situations diverses (nombre et nature des options, probabilité des choix). J'ai choisi de présenter les études réalisées chez l'animal en fonction de la complexité de la tâche : tout d'abord lorsque l'animal a le choix entre deux options (l'une permettant d'obtenir une faible récompense immédiatement et l'autre permettant d'obtenir une plus forte récompense mais étant associée à un coût plus important), lorsque l'animal a aussi le choix entre deux options

mais que la valeur de ces options change pendant le test (inversion de la règle, modification de la contingence des options), lorsque deux options sont proposées mais que l'une de ces options permet d'obtenir de manière probabiliste la récompense (incertitude), lorsque l'animal doit prendre en compte aussi son environnement et plus exactement un autre congénère (interaction sociale), et enfin, lorsque plusieurs options probabilistes sont présentées à l'animal afin de modéliser l'Iowa Gambling Task.

a. En situation de choix conflictuels et simples

La prise de décision en situation simple est l'un des processus le plus étudié dans le règne animal. Lors de ce type de test, l'animal a le choix entre deux options (simples) dont il connaît les conséquences en termes de bénéfice et de coût (conflit) grâce à un apprentissage préalable. Les animaux sont amenés à choisir entre une récompense de magnitude faible, mais obtenue immédiatement, et une récompense de magnitude plus importante, mais associée à un coût (délai d'attente, effort à fournir...). Le bénéfice est, le plus souvent, une récompense sous forme de nourriture ou d'eau. Par contre, le coût varie en fonction de la tâche. L'animal choisit donc une option plutôt qu'une autre en fonction de la valeur (balance bénéfice/coût) qu'il attribue à chacune des options. La nature du coût (délai, effort) engage des réseaux neuronaux distincts détaillés ci-dessous.

- Délai d'attente

La notion de tolérance au délai a été popularisée sous le nom de l'expérience de la « guimauve de Stanford » inventée par Walter Mischel en 1960. Durant cette expérience, une guimauve est donnée à un enfant en lui disant qu'il peut la manger maintenant ou attendre 15 minutes et en avoir une deuxième. Les enfants sont alors filmés et la difficulté qu'ont certains à se retenir de manger la guimauve, afin d'en obtenir une autre plus tard, peut être analysée.

Chez l'animal, le délai d'attente est modélisé grâce au test du « Delayed-reward » (Ito et Asaki, 1982; Kobayashi et Schultz, 2008; Winstanley et coll., 2004). Lors de ce test l'animal a le choix entre deux options : une première permettant d'obtenir une faible récompense immédiate et une seconde permettant d'obtenir une récompense plus importante mais avec un délai d'attente (**Figure 11A**). Dans ce test, le délai peut augmenter au fur et à mesure. Classiquement, les animaux préfèrent d'abord l'option associée à une forte récompense puis, lorsque le délai d'attente associé à cette forte récompense augmente, ils choisissent l'option associée à une plus faible récompense mais immédiate (Winstanley et coll., 2004).

L'intolérance au délai est une composante clé de l'impulsivité cognitive (Cardinal et coll., 2000). Cet aspect sera détaillé dans la troisième partie de cette introduction (III).

Le modèle animal a permis de mettre en évidence que le type de choix décrit précédemment implique notamment le striatum ventral et le COF et ce, notamment par le biais d'une modulation du système dopaminergique (Cardinal et coll., 2000; Cardinal et coll., 2004 ; Denk et coll., 2005 ; Floresco et coll., 2008; ; Winstanley et coll., 2004). En effet, une lésion du COF (Cardinal et coll., 2004 ; Mobini et coll., 2002 ; Rudebeck et coll., 2006) ou du NAcc (Cardinal et coll., 2001) altère les choix des animaux au cours de ce test. Par contre, une lésion du CCA (Cardinal et coll., 2001; Rudebeck et coll., 2006) ou du PrL (Cardinal et coll., 2001) n'influe pas sur les performances des animaux. De manière intéressante, une lésion de l'amygdale ou du NAcc entraîne une augmentation du nombre de choix en faveur de l'option permettant d'obtenir une petite récompense immédiate (Cardinal et coll., 2001 ; Cardinal et coll., 2004) alors qu'une lésion du COF entraîne une augmentation du nombre de choix en faveur de l'option permettant d'obtenir une plus forte récompense associée à un délai (Cardinal et coll., 2004 ; Mobini et coll., 2002; Rudebeck et coll., 2006). En fonction de la localisation de la lésion, le comportement des animaux n'est donc pas altéré de la même manière. Par conséquent, le COF serait plutôt associé à la capacité de l'animal à attendre (Rudebeck et coll., 2006) et l'amygdale et le NAcc a une inhabilité de l'animal à maintenir une représentation de la récompense lorsqu'elle est absente (Cardinal et coll., 2004).

- Effort à fournir

Ce type de test est basé sur le même principe que le test défini précédemment mais l'animal doit fournir un effort pour obtenir une plus forte récompense et non attendre un délai (Cocker et coll., 2012; Floresco et coll., 2008; vandenBos et coll., 2006b). Lors du test, l'animal se trouve dans une cage de conditionnement opérant et possède à sa disposition deux leviers et une mangeoire. L'un des leviers permet l'obtention de 4 pellets de nourriture (levier 1) et l'autre levier permet l'obtention deux pellets de nourriture (levier 2) si, et seulement si, l'animal appuie à nouveau sur ce levier (**Figure 11B**). Ce test peut être réalisé exactement de la même manière mais en augmentant le nombre de pression du levier 1 afin d'obtenir les 4 pellets. Une diminution du nombre de sélection du levier 1 en fonction du nombre de pression nécessaire pour obtenir la récompense est, le plus souvent, mesurée. Cette forme de prise de décision peut aussi être étudiée à l'aide d'un franchissement de barrière afin d'obtenir une plus forte récompense (Rudebeck et coll., 2006 ; Walton et coll., 2003), à la place du nombre d'appui sur un levier. De manière intéressante, lors d'une lésion du CCA les rats choisissent

presque toujours l'option associée à un faible effort physique et une faible récompense (Rudebeck et coll., 2006 ; Walton et coll., 2003). Par contre, une lésion du PrL/IL, ou du COF, ne modifie pas le comportement des animaux par rapport aux animaux non-lésés (Walton et coll., 2003).

L'ensemble de ces résultats a permis de mettre en évidence le rôle du CCA lors de l'évaluation de la difficulté et de la complexité d'une option par rapport à une autre et le rôle du COF lors de l'évaluation d'un temps d'attente (Rudebeck et coll., 2006). Ces deux structures cérébrales projettent vers le NAcc ou l'amygdale ce qui suggère qu'il existe des boucles frontostriatales distinctes impliquées dans les processus décisionnels liés à un délai d'attente ou à un effort à fournir (Rudebeck et coll., 2006).

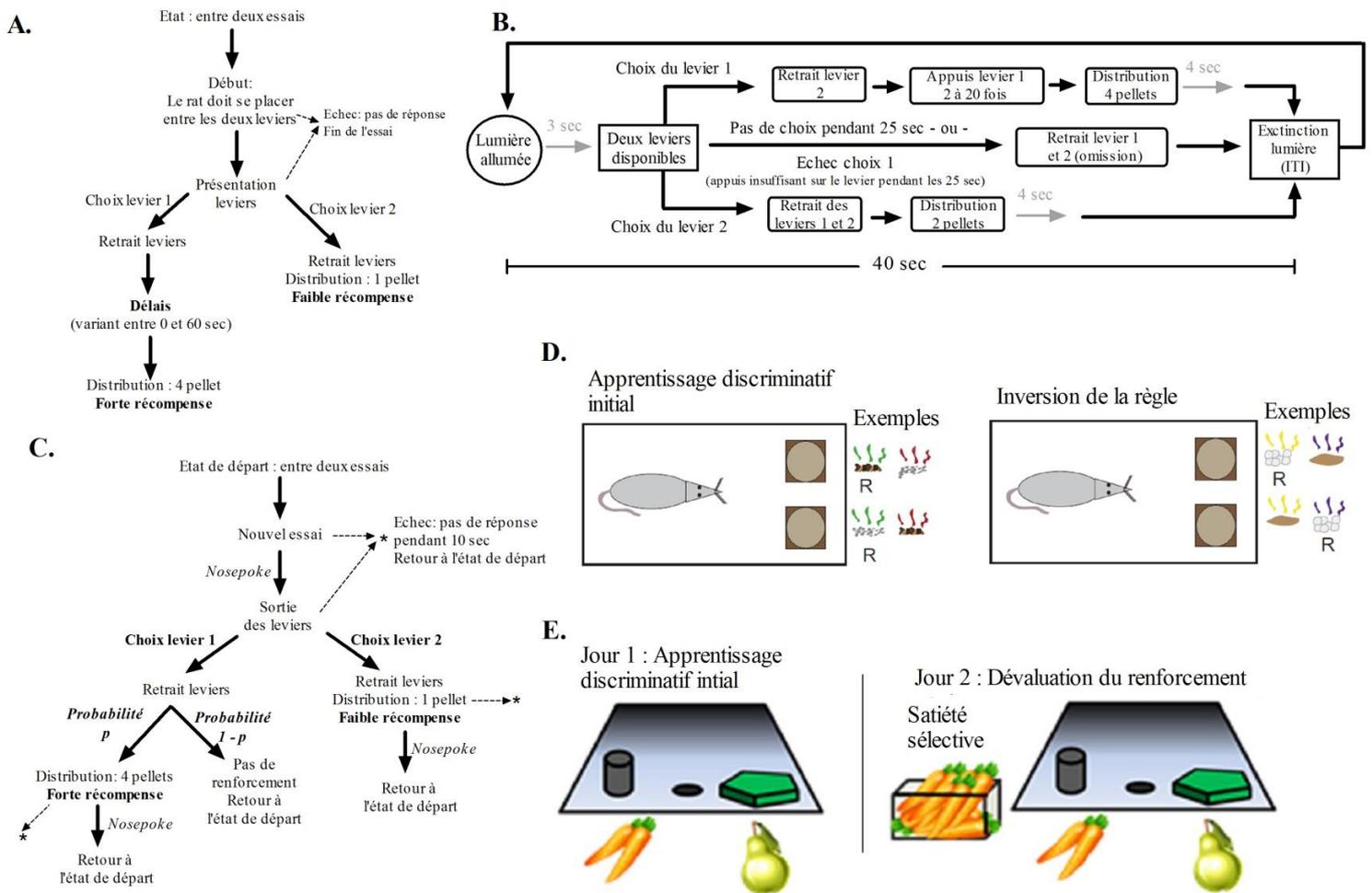


Figure 11 : **A.** Test du Delay Reward chez le rat. *Adapté de Winstanley et coll., 2004.* **B.** Test « effort-discounting ». *Adapté de Floresco et coll., 2008.* **C.** Test de choix entre une petite récompense certaine et une large récompense incertaine. *Adapté de Cardinal et Howes, 2005.* **D.** Exemple d'un test de changement de règle. Ici, l'animal apprend tout d'abord que l'odeur grise donne le droit à une récompense dans le trou de droite et que l'odeur marron donne le droit à une récompense uniquement dans le trou de gauche. Cette règle est ensuite inversée. *Adapté de Bissonette et coll., 2013.* **E.** Test de dévaluation de la récompense chez le singe. L'animal apprend, dans un premier temps, qu'un objet est associé à un type de nourriture spécifique, ici une poire ou des carottes. Le deuxième jour, des carottes sont fournies à l'animal avant de réaliser ce même test. Les carottes seront donc moins attractives. *Adapté de Burke et coll., 2014.*

b. En situation de flexibilité comportementale

La flexibilité comportementale peut être définie comme la capacité d’agir, intentionnellement, de manière non-rigide afin de moduler son comportement face à un environnement changeant (pour revue : Granon et Floresco, 2009). Cette habilité à montrer une adaptation, une flexibilité, est opposée à des comportements gouvernés par les habitudes. Dans un environnement dynamique, comme celui dans lequel nous évoluons, s’adapter à celui-ci semble indispensable à la survie. C’est pourquoi, la plupart des animaux montrent des comportements flexibles (pour revue : Granon et Floresco, 2009).

- Habituation/Déshabituaton

L’habituation est une modification comportementale à une situation ou un environnement reconnu comme familier. Par exemple, une souris va diminuer son comportement d’exploration lorsqu’elle se trouve dans un environnement connu. A l’inverse, la déshabituaton reflète une réaction d’exploration lorsque l’environnement connu est modifié (Granon et Floresco, 2009). Ce processus comportemental est aussi associé à des processus mnésiques permettant de comparer l’environnement connu à l’environnement présent. Il a été mis en évidence que les récepteurs nicotiniques, situés dans l’aire tegmentale ventrale sur des neurones ayant des efférences dopaminergiques vers l’amygdale et le CPF, sont impliqués lors de l’exploration d’un nouvel environnement (Maskos et coll., 2005). Cette observation montre que les réseaux émotionnels et cognitifs semblent nécessaires à l’exploration d’un nouvel environnement. Par contre, une lésion du CPFm n’entraîne pas de modification lors de l’exploration d’un nouvel environnement (Granon et coll., 1996). Il semble donc que le CPFm soit impliqué dans des formes de flexibilité comportementales plus complexes comme l’extinction ou une modification des règles d’un test comportemental.

- Extinction

L’extinction correspond à la capacité d’arrêter un comportement qui était auparavant pertinent. L’une des manières d’étudier cette forme de flexibilité comportementale est d’apprendre à un animal à réaliser une action afin d’obtenir une récompense. Une fois que l’animal a appris cette contingence, la règle est modifiée : la récompense n’est plus distribuée lorsque l’animal réalise l’action demandée. Normalement, l’animal arrête progressivement de réaliser cette action. Ce protocole est aussi utilisé chez l’animal afin d’étudier les pathologies liées à une addiction (McNamara et coll., 2010). Lors de ces études, la récompense est une drogue comme de l’alcool ou de la cocaïne. Ce protocole permet donc de mesurer la force de

la relation entre une prise de décision flexible et un processus motivationnel pouvant révéler des choix non-adaptés lors de la prise abusive de drogue (Granon et Floresco, 2009). Une lésion du PrL n'a pas d'influence sur les performances des animaux lorsqu'ils sont soumis au test d'extinction : les animaux ont appris à appuyer sur un levier, disponible toutes les 20 secondes, afin d'obtenir une récompense puis l'animal apprend qu'une pellet de nourriture est distribuée toutes les 20 secondes uniquement si l'animal n'appuie pas sur ce même levier (Coutureau et coll., 2012).

- Inversion de la règle

Lors de ce test, la capacité d'un animal à s'adapter à son environnement est étudiée. Dans un premier temps, l'animal apprend que le levier de droite donne le droit à une pellet de nourriture et que celui de gauche donne droit à 4 pellets de nourriture. Après apprentissage, cette règle est inversée : le levier de droite donne maintenant droit à 4 pellets de nourriture et celui de gauche à 1 pellet (**Figure 11D**). L'animal va donc progressivement choisir de manière préférentielle le levier de droite et montre ainsi une flexibilité comportementale. Il s'agit d'un test de changement de règle ou « reversal learning » (Bissonette et coll., 2013). La majorité des études ont mis en évidence le rôle primordial du COF, ainsi que du PrL, lors de tâche d'inversion de la règle (pour revue : Izquierdo et coll., 2016). En effet, une lésion du COF, ainsi qu'une lésion des communications préfrontostriatales, altèrent les performances des animaux lors d'un test d'inversion de la règle (Ferry et coll., 2000). De plus, il a été mis en évidence chez le singe que, lorsque le taux de dopamine au niveau du striatum dorsal est important, un faible taux de sérotonine au niveau du COF est associé à de bonnes performances lors de ce test (Groman et coll., 2013). L'implication du striatum dorsal lors de ce processus décisionnel est cohérent avec les études montrant qu'une lésion de cette structure diminue les performances lors de ce test (pour revue : Izquierdo et coll., 2016). Une lésion du NAcc, par contre, n'altère que les performances des animaux lors de l'inversion d'une règle spatiale et non visuelle (pour revue : Izquierdo et coll., 2016).

D'autres tests ont été mis en place, en s'inspirant du test Wisconsin Sorting Card Task chez l'homme (pour revue : Granon et Floresco, 2009). Durant le test développé par Birrell et Brown (2000), dans un premier temps l'animal apprend à discriminer deux bols, se différenciant par une odeur ou une texture, dont seul l'un des deux permet d'obtenir une récompense. Dans un deuxième temps, les rats doivent ignorer le stimulus qui était pertinent auparavant (par exemple, l'odeur) et porter attention au stimulus qui ne l'était pas auparavant (par exemple, la texture) afin d'obtenir la récompense (Birrell et Brown, 2000). Il a été mis en

évidence que le PrL, l'IL ainsi que le COF ventrolatéral sont activés lors d'un test d'inversion de la règle (DeSteno et Schmauss, 2008).

Dans le cas précédent, la règle a été inversée. Il est aussi possible de modifier la contingence ou l'occurrence d'une récompense au lieu d'inverser totalement une règle. Quel que soit le changement effectué, ces tests permettent d'étudier la flexibilité comportementale d'un animal et donc sa capacité d'adaptation à un environnement changeant.

- Le changement de règle

La valeur de la récompense peut être modifiée de plusieurs manières : soit en fournissant cette récompense à l'animal avant le test comportemental (dévaluation de la récompense en modifiant l'occurrence de celle-ci, **Figure 11E**, Burke et coll., 2014), soit en modifiant la contingence de celle-ci durant le test (en la rendant accessible une fois sur trois au lieu d'une fois sur deux, par exemple, Wikenheiser et Redish, 2011). L'intérêt est ici d'étudier comment l'animal réagit à ces modifications et quelles sont les structures cérébrales impliquées dans cette forme de flexibilité comportementale. Le COF est indispensable à l'adaptation lors du changement de l'occurrence d'une récompense (West et coll., 2011).

- Situation de choix sociaux

L'interaction sociale permet aussi d'étudier la flexibilité comportementale lors des processus décisionnels (deChaumont et coll., 2012; Granon et coll., 2003). En effet, lorsqu'un animal est mis en contact d'un autre animal, au sein d'un nouvel environnement, une compétition existe entre l'exploration de ce nouvel environnement et la motivation pour l'interaction sociale (Granon et Floresco, 2009). De plus, l'animal ne peut savoir par avance quel comportement sera initié par l'autre congénère (approches, fuites ...). Il va donc devoir adapter son comportement en fonction de sa propre motivation mais aussi en fonction du comportement imprévisible de son congénère (Granon et Floresco, 2009). C'est pourquoi, l'interaction sociale demande une charge de flexibilité comportementale importante. L'intégrité des récepteurs nicotiques (et notamment de la sous-unité bêta 2 des récepteurs nicotiques) au niveau du PrL est indispensable à l'émergence de comportements sociaux normaux (Avale et coll., 2011).

L'ensemble de ces résultats expérimentaux permet de mettre en évidence le rôle primordial du CPF lors de tâches comportementales nécessitant une flexibilité comportementale. Plus exactement, le PrL, l'IL et le COF sont particulièrement impliqués lors de processus cognitifs et plus la charge de flexibilité comportementale est importante plus ces régions cérébrales

seront sollicitées et donc nécessaires à la réalisation avec succès du test comportemental. Outre les modifications des règles d'une tâche comportementale, il est possible d'utiliser des tests comportementaux durant lesquels les options peuvent être plus ou moins risquées car probabilistes (obtention d'une récompense une fois sur trois vs. une fois sur quatre par exemple). Ces différents tests sont décrits ci-dessous.

c. En situation de choix probabilistes

Il est aussi possible de faire varier le degré de certitude de l'obtention d'une récompense (Cardinal et Howes, 2005). Lors de ce test, l'animal a le choix entre deux options : l'une permettant d'obtenir une récompense de manière certaine ($p=1$) et l'autre permettant d'obtenir une plus grosse récompense mais une contingence déterminée par une loi probabiliste ($p=1, 0.5, 0.25\dots$, **Figure 11C**). Ces études ont permis de mettre en évidence le rôle primordial du NAcc lors de cette forme de prise de décision (Cardinal et Howes, 2005). D'après une revue récente, plusieurs structures cérébrales sont impliquées lors de ce processus de choix (pour revue : Orsini et coll., 2015). Une inactivation de l'amygdale basolatérale réduit le nombre de choix risqués, notamment en diminuant la sensibilité à une perte, alors qu'une inactivation du PrL affecte la prise de décision de manière différentielle : lorsque la probabilité d'obtention de la plus forte récompense augmente, l'inactivation du PrL entraîne des choix plus risqués et lorsque cette probabilité diminue l'inverse est observé. L'inactivation du COF médian entraîne aussi un plus grand nombre de choix risqués. De manière intéressante, les études réalisées chez l'animal ont aussi permis de mettre en évidence qu'une lésion des efférences du PrL vers l'amygdale basolatérale, ainsi qu'une lésion des efférences provenant de l'amygdale vers le NAcc, entraîne une augmentation du nombre de choix risqués (pour revue : Orsini et coll., 2015). L'ensemble de ces informations permet d'avoir une meilleure idée du complexe réseau impliqué dans les choix en situation incertaine.

Le modèle animal permet donc une étude à plusieurs niveaux (comportemental, cérébral, cellulaire et moléculaire). De plus, les études décrites ici montrent bien la complexité du réseau neuronal impliqué dans le processus de choix lorsqu'il existe une option probabiliste. Or, dans la vie de tous les jours, nous sommes confrontés le plus souvent à un ensemble d'options probabilistes. Comme nous l'avons vu précédemment, l'Iowa Gambling Task permet de mimer cette forme de prise de décision en situation éthologique. L'étude des réseaux neuronaux sous-tendant les processus décisionnels dans des situations plus complexes (car contenant un plus grand nombre d'options probabilistes par exemple) représente un intérêt majeur car ils sont les moins étudiés jusqu'à aujourd'hui. C'est pourquoi, de nombreux

auteurs ont tentés d'adapter l'Iowa Gambling Task chez l'animal, ceci est détaillé dans la partie suivante.

3) Adaptation et validation de l'Iowa Gambling Task chez l'animal

De nombreuses études portent sur l'adaptation de l'Iowa Gambling Task (IGT) chez l'animal, notamment chez le rat et la souris, mais aussi chez le singe (Proctor et coll., 2014) ou même le porc (Murphy et coll., 2015). Afin d'introduire mon travail de thèse, portant sur le modèle souris, je ne vais présenter ici que les modélisations de l'IGT réalisées chez le modèle rongeur. Ces adaptations sont nombreuses et utilisent des protocoles très variables (VandenBos et coll., 2013a; vandenBos et coll., 2014). Chaque auteur essaie de se rapprocher le plus possible de l'IGT chez l'homme. Différents dispositifs expérimentaux ont été utilisés afin de mimer les 4 tas de cartes. Les gains d'argent sont modélisés par des gains de nourriture (récompense), et les pertes d'argent par un délai d'attente, l'absence de récompense ou encore l'obtention de pellets de nourriture très amères, et donc désagréables à manger. Dans tous les cas, il existe donc des pénalités. Je vais décrire, par ordre chronologique, les différents protocoles ayant été développés chez le rat, puis chez la souris, afin de modéliser l'IGT.

a. Chez le rat

La première équipe à avoir tenté d'adapter l'IGT chez l'animal est l'équipe de Ruud Van Den Bos (VandenBos et coll., 2006a). Dans cette première version, l'animal se trouve dans un labyrinthe composé de 4 bras (comme les 4 tas de cartes) au bout desquels se trouve de la nourriture (récompense) ou de la nourriture préalablement trempée dans de la quinine (pénalité, **Figure 12A**). Les visites dans 2 des bras du labyrinthe reflètent les choix dits avantageux (car la récompense s'y trouve 8 fois sur 10) et les 2 autres bras représentent les choix désavantageux (car la récompense s'y trouve 1 fois sur 10). L'un des soucis majeur de cette adaptation est que, contrairement à l'IGT, l'animal n'obtient pas une récompense à chaque essai : lors de l'obtention d'une pellet de quinine aucune récompense n'est distribuée. De plus, ce test se déroule en 10 jours et non en une seule session comme chez l'homme. Par contre, l'évolution du pourcentage de choix avantageux des animaux est proche de ce qui est observé chez l'homme : au début ce pourcentage est proche du hasard puis évolue jusqu'à atteindre 70% de choix avantageux. Ce protocole a été utilisé par plusieurs auteurs afin d'étudier le rôle des monoamines lors de la prise de décision (notamment du système

sérotoninergique, Homberg et coll., 2008; Koot et coll., 2012), de la corticostérone (liée à de mauvaises performances notamment lorsqu'elle est injectée au niveau du PrL (Koot et coll., 2013, Koot et coll., 2014) mais aussi afin d'étudier l'implication de certaines structures cérébrales (inactivation du PrL, IL au cours du test menant à de meilleures performances ; deVisser et coll., 2011a; deVisser et coll., 2011b; VanHasselt et coll., 2012) ou du genre des animaux (les mâles réalisant plus de bons choix que les femelles, vandenBos et coll., 2012) lors de la prise de décision.

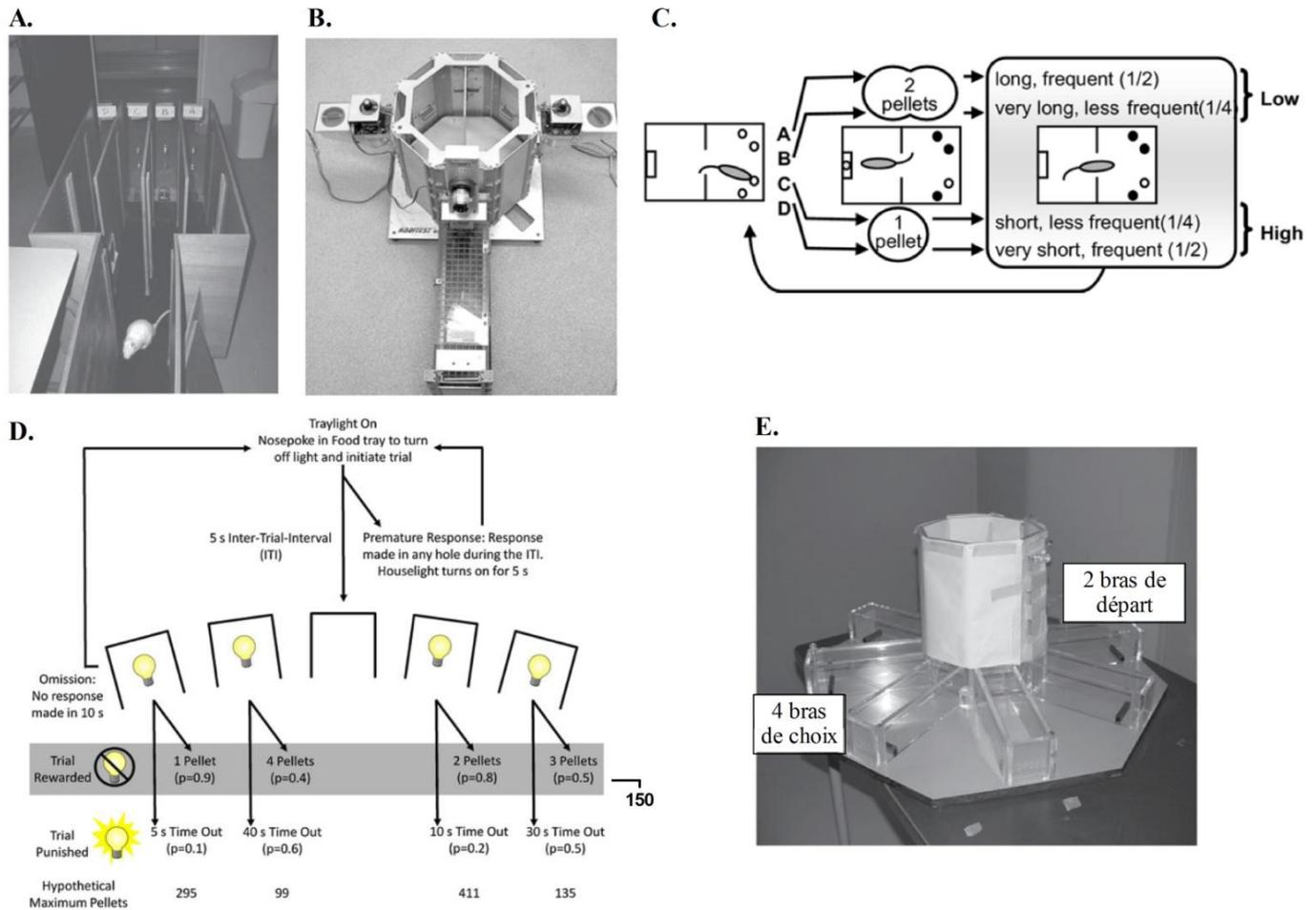


Figure 12 : **A.** Photographie du dispositif expérimental utilisé par Ruud Van Den Bos en 2006. **B.** Photographie du dispositif expérimental utilisé par l'équipe de Pais-Vieira et coll., 2009. **C.** Schéma de l'adaptation de l'IGT chez le rat par Marion Rivalan (Rivalan et coll., 2009). **D.** Schéma du protocole utilisé par Zeeb et coll., 2009. **E.** Dispositif expérimental de l'adaptation de l'IGT chez la souris pas VandenBos et coll., 2006a.

La seconde adaptation de l'IGT chez le rat a été réalisée par l'équipe de Pais-Vieira (Pais-Vieira et coll., 2007; Pais-Vieira et coll., 2009). Ici l'animal peut appuyer sur l'un ou l'autre des deux leviers présents dans le dispositif expérimental (**Figure 12B**). Dans un premier temps, les deux leviers permettent d'obtenir la même quantité de nourriture (durée de 5 jours). Dans un deuxième temps, l'un des leviers est associé aux choix non risqués (8/10 présence de nourriture) et l'autre est associé aux choix risqués (3/10 présence de nourriture). L'une des

limites de ce test, afin de modéliser l'IGT, est que les options nommées comme risquées sont finalement plus avantageuses sur le long terme (8 vs. 9 pellets). En effet, les options avantageuses permettent d'obtenir une pellet, 8 fois sur 10, et les options désavantageuses permettent d'obtenir 3 pellets 3 fois sur 10, soit 9 pellets. Cette équipe propose que les rats préfèrent les options risquées au début du test et, à partir du 40^{ème} essai, les options moins risquées, mais aussi désavantageuses sur le long terme. L'intérêt de ce test est qu'il se déroule en une seule étape, par contre et contrairement à l'IGT, l'animal n'obtient aucune récompense lorsqu'il tombe sur une pénalité et seuls deux choix proches en terme de récompense (8 vs. 9 pellets) s'offrent à lui. Ces observations pourraient expliquer la grande variabilité des préférences des rats observée lors de ce test (Pais-Vieira et coll., 2009). De plus, un apprentissage préalable des contingences est nécessaire à la réalisation de cette version de l'IGT chez l'animal. Ces différentes observations diminuent l'ambiguïté du test (seuls deux choix possibles, absence d'attrait pour une forte récompense immédiate, apprentissage au préalable des contingences). Les études réalisées par ces auteurs (Pais-Vieira et coll., 2007; Pais-Vieira et coll., 2009) ont montrés l'implication du COF lors d'un test mettant en conflit deux options probabilistes, plus ou moins risquées mais quasiment équivalentes sur le long terme. L'aspect immédiat ou tardif de la récompense, présente lors de l'IGT, n'existe donc pas dans ce test.

En 2009, un autre auteur a adapté ce test chez le rat : Fiona Zeeb (Zeeb et coll., 2009). Ici aussi le test se déroule au sein de cages de conditionnement opérant (**Figure 12D**). La récompense est sous forme de pellets de sucrose et la pénalité sous forme de temps d'attente. Après une longue période d'habituation, où les animaux apprennent les contingences et les valeurs des différentes options, la phase expérimentale débute. L'animal dispose de 4 options : deux avantageuses (temps d'attente moins longs lors d'une pénalité et probabilité d'occurrence de cette pénalité moins importante) et deux désavantageuses (temps d'attente plus longs et probabilité d'occurrence plus importante). L'intérêt de ce test est qu'il se déroule en une seule session mais l'apprentissage préalable des contingences et le fait que l'animal n'obtient pas de récompense lors d'une pénalité, l'éloignent de l'IGT. Les rats présentent une préférence pour le choix associé à un gain plus important sur le long terme tout au long du test (de l'ordre de 60%). Ces résultats montrent qu'un apprentissage des contingences avant la réalisation du test entraîne des choix orientés vers les options avantageuses dès le début du test et non une évolution progressive (Young et coll., 2011 ; Zeeb et coll., 2009). Ce protocole a permis de mettre en évidence l'implication des systèmes sérotoninergique et dopaminergique lors de la prise de décision (Zeeb et coll., 2009 ; Zeeb et coll., 2013) mais

aussi l'effet de l'environnement sur les préférences de l'animal (enrichi ou isolé ; Zeeb et coll., 2013), ainsi que les effets délétères d'une lésion du PrL, de l'IL et de l'amygdale, mais pas du COF, sur les préférences des animaux (Zeeb et coll., 2015; Zeeb et Winstanley, 2011) et plus précisément l'importance de la communication entre le COF et l'amygdale afin d'établir une valeur à la récompense en fonction de la balance bénéfice/coût (Zeeb et Winstanley, 2013).

Marion Rivalan, au sein de l'équipe de Françoise Dellu-Hagedorn à Bordeaux, a adapté l'IGT en 2009 chez le rat : le Rat Gambling Task (RGT). Le test se déroule dans des cages de conditionnement opérant. Dans cette version (RGT), la récompense se trouve sous forme de nourriture et la pénalité sous forme de délais d'attente. Comme le temps du test est fixe, plus l'animal choisit des options associées à de long délais d'attente moins il pourra obtenir de nourriture cumulée sur le long terme. Le test se déroule dans des cages de conditionnement opérant. Contrairement aux autres adaptations de l'IGT, lors du RGT, l'animal obtient une récompense à tous les essais (avec ou sans pénalité) : lorsqu'il tombe sur une pénalité il obtient une pellet de nourriture puis il doit attendre avant de réaliser un nouvel essai (**Figure 12C**). Tout comme lors de l'IGT, le RGT se déroule en une unique session. Il s'agit aujourd'hui de la version de l'IGT, chez le rat, qui modélise le mieux le test développé chez l'homme. La préférence des rats pour les options avantageuses sur le long terme évolue à partir du 40^{ème} essai et est proche de 90% de choix avantageux à la fin du test. Cette équipe s'est ensuite intéressée aux différences interindividuelles lors du processus de choix ainsi qu'aux structures impliquées dans la prise de décision (Fitoussi et coll., 2014; Rivalan et coll., 2009; Rivalan et coll., 2011; Rivalan et coll., 2013). Les auteurs ont alors mis en évidence l'existence de différences interindividuelles chez le rat lors de la réalisation du RGT : certains rats orientent leurs choix vers les options avantageuses ou désavantageuses sur le long terme et d'autres ont un comportement intermédiaire (Rivalan et coll., 2009). De plus, les rats choisissant plutôt les options désavantageuses sur le long terme ont été proposés comme très sensibles à la récompense, prenant plus de risque (Rivalan et coll., 2009), étant inflexibles et impulsifs (Rivalan et coll., 2013) mais aussi présentant un déséquilibre monoaminergique (métabolisme sérotoninergique plus important au niveau de l'IL par rapport à l'amygdale) ainsi que recrutant moins certaines aires cérébrales impliquées dans les processus exécutifs et émotionnels (Fitoussi et coll., 2014). Ils ont aussi étudiés les effets de lésions sur les différences interindividuelles : une lésion du CCA retarde les performances des rats choisissant les options avantageuses sur le long terme alors qu'une lésion du PrL ou du COF

diminue les performances des animaux en diminuant leur flexibilité comportementale (Rivalan et coll., 2011).

b. Chez la souris

L'équipe de Van Den Bos a aussi adapté l'IGT test chez la souris (VandenBos et coll., 2006a). Le protocole est sensiblement le même que leur protocole précédent développé chez le rat, à la différence que la récompense change (VandenBos et coll., 2006a, des céréales pour les souris et des pellets de sucrose pour la rat, **Figure 12E**). Tout comme le protocole décrit chez le rat, le test se déroule en 10 jours et deux options sont présentées à la souris : une option avantageuse sur le long terme (présence de nourriture 8 fois sur 10) et une option désavantageuse sur le long terme (présence de nourriture 3 fois sur 10). L'une des limites de ce test, de nouveau, est que la souris n'obtient pas de récompense lors de l'obtention d'une pénalité. Cet aspect, manquant par rapport à l'IGT, diminue l'ambiguïté apporté par l'attrait pour une récompense immédiate lors des choix désavantageux. L'équipe de Van Den Bos a montré que le pourcentage de choix avantageux des souris débute proche du hasard et se termine aux environ 70% de choix avantageux. Jusqu'à aujourd'hui, ce protocole n'a jamais été réutilisé chez la souris.

Une autre équipe a tenté d'adapter ce test chez la souris en s'inspirant de celui réalisé chez le rat par l'équipe de Zeeb et collaborateurs (2009) : Young et collaborateurs en 2011 (vanEnkhuizen et coll., 2014; Young et coll., 2011). Le test se déroule dans des cages de conditionnement opérant. La récompense se trouve sous forme de nourriture et la pénalité sous forme de temps d'attente. Tout comme le test développé chez le rat, les contingences sont apprises durant une longue période d'habituation et aucune récompense n'est distribuée lorsque l'animal obtient une pénalité. Les souris présentent une préférence pour le choix associé à un gain plus important sur le long terme tout au long du test (de l'ordre de 60%). Ces résultats montrent, à nouveau, qu'un apprentissage des contingences avant la réalisation du test entraîne des choix orientés vers les options avantageuses dès le début du test et non une évolution progressive comme lors de l'IGT (Zeeb et coll., 2009; Young et coll., 2011). Par conséquent, lors de ce test, l'animal réalise plutôt un test pour lequel il a appris à connaître la valeur des options et donc avec une incertitude moindre.

Les deux tests développés, à l'heure actuelle chez la souris, présentent peu d'ambiguïté et permettent plutôt d'étudier la prise de décision dans une situation où deux options probabilistes sont confrontées. De plus, les caractéristiques (contingences, nombre de récompense...) des options sont apprises auparavant lors des travaux de l'équipe de Young et

collaborateurs (2011). Par conséquent, d'autres études devraient être réalisées afin d'adapter, au plus près, l'IGT chez la souris.

c. Bilan

Nous avons vu précédemment que l'IGT permet d'étudier la prise de décision dans une situation proche de la vie de tous les jours (plusieurs options probabilistes, situation ambiguë) et que le modèle animal représente un intérêt majeur afin de mieux appréhender les bases moléculaires et cellulaires de cette forme de processus décisionnel. Ces études varient en fonction du dispositif expérimental, de l'espèce animale utilisée mais aussi du nombre et des caractéristiques des différentes options (**Figure 13**). Par contre, une évolution progressive des préférences des animaux vers les options avantageuses sur le long terme est presque toujours observée ce qui montre la validité d'apparence de ces différents protocoles. Certaines de ces études présentent des limites car elles ne répondent pas aux nombreux critères concédant à l'IGT son incertitude, son ambiguïté et donc son intérêt :

- la présence de 4 choix distincts,
- l'obtention d'une récompense quel que soit le choix réalisé (avantageux ou désavantageux),
- la découverte des contingences sans leur apprentissage préalable,
- la réalisation du test en une seule session,
- les probabilités d'obtention de récompense doivent être impossibles à apprendre.

	Homme	Rat				Souris	
	Bechara, 1994	Van Den Bos, 2006	Pais-Vieira, 2007	Rivalan, 2009	Zeeb, 2009	Van Den Bos, 2006	Young, 2011
Dispositif expérimental	Ordinateur	Labyrinthe	Cage de conditionnement	Cage de conditionnement	Cage de conditionnement	Labyrinthe	Cage de conditionnement
Nombre de choix	4	2	2	4	4	2	4
Récompense	Argent	Nourriture	Nourriture	Nourriture	Nourriture	Nourriture	Nourriture
Pénalité	Perte d'argent	Pellets de quinine	∅	Temps d'attente	Temps d'attente	Pellets de quinine	Temps d'attente
Gains sur le long terme	-250\$ vs. +250\$ (10 essais)	3 pellets vs. 8 pellets (10 essais)	9 pellets vs. 8 pellets (10 essais)	60 pellets vs. 300 pellets (1 session)	117 pellets vs. 353 pellets (1 session)	3 pellets vs. 8 pellets (10 essais)	117 pellets vs. 353 pellets (1 session)
Durée du test	1 session	10 sessions	1 session	1 session	25 sessions	10 sessions	25 sessions
Entraînement	Non	10 min d'habituation	20-25 jours	5-7 jours	22 jours	10 min d'habituation	22 jours
Apprentissage des occurrences	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui
Occurrence de la récompense	Chaque essai	Pas lors de la pénalité	Pas lors de la pénalité	Chaque essai	Pas lors de la pénalité	Pas lors de la pénalité	Pas lors de la pénalité

Figure 13 : Tableau récapitulatif des différentes adaptations de l'IGT chez l'animal.

Malgré le fait que ces protocoles ne présentent pas toujours les caractéristiques de l'IGT, ces études ont permis de mieux comprendre les bases neurales de la prise de décision en situation plus ou moins ambiguë. Le rôle fondamental du CPF ainsi que des communications sérotoninergique et dopaminergique ont alors été mis en évidence. Le RGT, mis en place par l'équipe de Rivalan et collaborateurs est actuellement la modélisation la plus proche de l'IGT mais il n'existe aucune adaptation aussi proche chez la souris. Le modèle souris possède pourtant de nombreux avantages, comme par exemple le grand nombre d'animaux génétiquement identiques. C'est pourquoi adapter ce test chez la souris pourrait représenter un intérêt majeur.

E. Conclusion

La prise de décision est donc un processus cognitif fondamental à la survie d'un individu se déroulant en plusieurs étapes : l'identification des options, l'attribution d'une valeur à chacune de ces options, la sélection d'une option, et enfin l'action, suivie de l'évaluation des conséquences du choix. Ce processus adaptatif nécessite l'intégration d'une grande quantité d'informations internes et externes à l'individu. C'est donc la combinaison de l'état émotionnel, motivationnel et cognitif de l'individu ainsi que les caractéristiques de son environnement qui vont lui permettre de choisir une option plutôt qu'une autre. De plus, certaines situations vont nécessiter une flexibilité comportementale et/ou une prise de risque plus ou moins importante. Cette large quantité d'information doit être prise en compte dans sa globalité afin de prendre une décision adaptée. Ce processus cognitif est altéré dans la plupart des psychopathologies et des maladies neurodégénératives. C'est pourquoi de nombreux tests ont été développés à la fois chez l'homme et chez l'animal, durant ces dernières décennies. L'Iowa Gambling Task est l'un des tests les plus utilisés pour étudier la prise de décision dans une situation 'écologique', c'est-à-dire quand les options sont incertaines, et donc en situation proche de la vie de tous les jours. Ce test a permis d'étudier les structures cérébrales et les neurotransmetteurs impliqués dans la prise de décision dans le cadre pathologique ou non-pathologique. Les processus décisionnels nécessitent le recrutement d'un réseau neuronal complexe impliquant notamment le cortex préfrontal mais aussi de nombreuses structures cérébrales liés à l'émotion, la mémoire et à la réalisation de l'action, par exemple. Ce réseau neuronal nécessite l'implication de plusieurs systèmes de neurotransmission comme les systèmes dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique.

De nombreux auteurs se sont efforcés d'adapter ce test chez l'animal en se rapprochant le plus possible de l'IGT mais, à l'heure actuelle, aucun test durant lequel l'animal a le choix entre plusieurs options probabilistes (sans apprentissage au préalable des contingences et avec l'existence d'une récompense plus ou moins intéressante sur le long terme) n'a été développé chez la souris.

L'environnement peut avoir une influence sur les processus décisionnels comme par exemple une dette de sommeil. C'est pourquoi, dans la suite de cette introduction, je présente l'état actuel des connaissances sur les effets d'une dette aiguë et chronique sur la prise de décision.

II. Le sommeil

Lors de ce travail de thèse, je me suis intéressée aux effets d'une dette aiguë et chronique de sommeil sur les processus décisionnels chez la souris, ainsi qu'aux bases neurales sous-tendant ces processus. Afin d'introduire ces expérimentations, je vais tout d'abord définir ce qu'est le sommeil ainsi qu'expliquer son probable rôle physiologique et les méthodes permettant son exploration (II, A). Je vais ensuite présenter les mécanismes de régulation du sommeil ainsi que l'activité cérébrale durant celui-ci (II, B). Et enfin, je dresse une revue détaillée des expérimentations réalisées chez l'homme, puis chez l'animal, ayant permis de mettre en évidence les déficits cognitifs observés suite à une dette aiguë ou chronique de sommeil (II, C). L'aspect nouveau du dispositif expérimental de privation de sommeil peut engendrer un stress chez l'animal et, à ceci, peut s'ajouter les effets stressants d'une dette de sommeil (McEwen, 2006). Malgré le fait que je n'ai pas étudié cet aspect lors de ma thèse, je présente succinctement, pour terminer, l'état des connaissances actuelles sur les mécanismes de réponses à un stress suite à un éveil prolongé (II, D).

A. Qu'est-ce-que le sommeil ?

1) Définition

Le sommeil fait partie intégrante de notre vie. En effet, sur une vie entière, nous passons en moyenne 1/3 de notre temps à dormir (enquête de l'Institut national du sommeil et de la vigilance/INSV-MGEN, 2011). Le sommeil peut être défini comme un état naturel physiologique périodique et universel durant lequel l'individu présente une réactivité amoindrie aux stimulations de l'environnement. Le sommeil a longtemps été considéré comme un état 'd'absence d'éveil' ou de 'petite mort' mais il est considéré aujourd'hui comme un état dynamique, lié à une activité cérébrale bien spécifique (Cirelli, 2009). Ce processus physiologique s'organise selon différents stades caractérisés, notamment, par des activités cérébrales bien spécifiques (sommeil lent léger avec le stade N1 et N2, sommeil lent profond ou stade N3 et sommeil paradoxal ou stade R). Il est la résultante de deux processus de régulation : l'un dépendant de l'alternance jour/nuit et l'autre de la pression de sommeil qui croît au fur et à mesure de la journée.

2) Sommeil et règne animal

La majorité des espèces vivantes présente des périodes d'inactivités adaptatives (sommeil, dormance, diapause... ; Siegel, 2005). Pourtant le sommeil reste un moment de vulnérabilité face aux prédateurs et donc un état physiologique de fragilité pour l'animal. En effet, pendant

les périodes de sommeil les animaux ne peuvent chasser, manger ou se reproduire. Dans un cadre non hostile ou menaçant, le sommeil quotidien des mammifères est très variable de part son organisation et sa durée (durée du sommeil, alternance veille – sommeil... ; Siegel, 2005). Le lion, par exemple, reste allongé et dort parfois jusqu'à 20 heures par jour alors qu'un lapin dort en moyenne 8 heures par jour. La durée du sommeil des animaux a tout d'abord été corrélée à la masse corporelle de ceux-ci : plus l'animal est petit plus il dort. Mais il s'est avéré que cette relation n'est vraie que pour les herbivores (Siegel, 2005). Les animaux diffèrent aussi concernant la durée des cycles de sommeil (succession de sommeil paradoxal et de sommeil lent) ; Lesku et coll., 2006) : de quelques minutes à 120 minutes pour l'éléphant, par exemple, qui ne dort pourtant rarement plus de 4 heures par jour. Certaines adaptations écologiques entraînent une modification de la physiologie du sommeil. Par exemple, les oiseaux peuvent ne pas dormir, parfois pendant plusieurs jours, lors d'une migration.

La souris et le rat sont des animaux plutôt nocturnes, c'est-à-dire que leur activité est plus importante la nuit. La souris passe environ 50% de son temps à dormir. La durée d'un cycle de sommeil, chez cette espèce, est d'environ 10 minutes et le sommeil paradoxal se manifeste toutes les 4 minutes en moyenne mais ne dure que peu de temps (environ 1 minute). Le rat passe environ 50 à 65 % du temps de son nyctémère à dormir et un cycle de sommeil dure environ 12 minutes (McCarley, 2007 ; Libourel et coll., 2015).

3) Méthodes d'exploration du cycle veille-sommeil chez l'homme

Plusieurs méthodes d'exploration du cycle veille-sommeil ont été développées. Il existe trois types de mesures : les questionnaires et agendas du sommeil, l'actimétrie et la polysomnographie.

Les questionnaires et les agendas du sommeil permettent d'avoir une idée subjective de la qualité du sommeil d'un individu ainsi que de visualiser son rythme veille-sommeil. L'actimétrie est mesurée grâce à un accéléromètre au poignet, qui est capable de mesurer les mouvements. Cette méthode permet de mesurer la qualité du sommeil mais aussi les rythmes veille-sommeil et la fragmentation du sommeil en postulant que les périodes d'inactivité correspondent au sommeil et les périodes d'activités à l'éveil. La polysomnographie permet d'établir l'architecture du sommeil. C'est une méthode permettant d'étudier les rythmes d'activité/repos du sujet, variant avec l'état de vigilance, à l'aide d'électrodes présentes sur les

muscles de la face, du menton, des jambes (EMG ou électromyogramme), sur les globes oculaires (EOG ou électro-oculogramme) mais aussi sur le crâne afin de mesurer l'activité électrique du cerveau (EEG ou électroencéphalogramme, **Figure 14**).

Il est aussi possible de mesurer d'autres variables physiologiques qui varient pendant le sommeil. L'activité électrique du cœur (ECG ou électrocardiogramme), par exemple, diminue au début du sommeil. La respiration et la température corporelle covarient avec la vigilance et la somnolence d'un individu car elles varient en fonction de l'horloge interne, basée sur environ 24 heures. Par exemple la température corporelle diminue au fur et à mesure de la nuit.

4) Stades du sommeil

Lorsque l'individu est dans un état d'éveil, il est conscient, a les yeux grands ouverts, réalise des mouvements oculaires rapides et possède un tonus musculaire élevé. L'activité cérébrale est rapide et désynchronisée. Les critères permettant de savoir si un sujet est endormi, ainsi que le stade du sommeil dans lequel il se trouve, ont été établis en dans un premier temps par Rechtschaffen et Kales (1968). Ces critères ont ensuite évolués (Iber et coll., 2007) et sont aujourd'hui définis de la manière suivante :

- Le sommeil lent léger : le stade N1 ou stade d'endormissement

Il s'agit du moment où l'individu commence à s'endormir. Lors de cet état, la vigilance et le tonus musculaire diminuent et la fréquence cardiaque ralentit. Les mouvements oculaires, quant à eux, disparaissent. Un des marqueurs neurophysiologiques de cet état caractéristique de l'endormissement est la disparition des ondes alpha au niveau du cortex occipital et central (**Figure 14C**) au profit des ondes thêta (**Figure 14B**).

- Le sommeil lent léger : le stade N2

Le sujet est alors endormi mais toujours sensible aux stimuli extérieurs c'est-à-dire capable de se réveiller facilement. Les stades N1 et N2 représentent 50% du sommeil total. Le stade N2 est caractérisé par l'apparition de fuseaux de sommeil (trains d'ondes durant au moins une demi-seconde avec une fréquence de 12 à 16 Hz) et par l'apparition de complexe K (ondes biphasiques durant au moins une demi-seconde, **Figure 14B**).

- Le sommeil lent profond : le stade N3

Lors de cet état, l'activité musculaire est très fortement réduite et les mouvements oculaires sont inexistantes. L'activité électrique du cerveau est fortement diminuée : les ondes cérébrales ont un rythme très lent. Les ondes delta apparaissent et deviennent très abondantes, de 20 à 100% du temps (**Figure 14B**).

- Le sommeil paradoxal : le stade R

Pendant ce stade de sommeil, l'activité cérébrale, et celle des globes oculaires, est très proche de ce qui est observé pendant l'éveil mais le tonus musculaire est nul. D'où son nom : le sommeil paradoxal, donné par Michel Jouvet qui l'a découvert chez le chat en 1953. Il s'agit de la période pendant laquelle les rêves seraient les plus longs, complexes et fréquents (même si ceci est débattu depuis quelques années car certaines études montrent que nous rêvons aussi pendant le sommeil lent, Oudiette et coll., 2012). Il peut être caractérisé par la présence d'ondes alpha et thêta, en dents de scie chez l'homme (**Figure 14B**).

Le sommeil paradoxal a aussi été découvert par Aserinsky et Kleitman (1953) aux Etats-Unis. Ils ont alors défini le sommeil paradoxal comme étant la période de sommeil caractérisée par des mouvements oculaires rapides, d'où son nom : Rapid Eyes Movements (REM), à l'inverse du sommeil sans ces mouvements caractéristiques ou NREM. C'est de cette nomenclature que proviennent les abréviations N1, N2, N3 et R (Aserinsky et Kleitman, 1953).

Le sommeil est composé d'une succession de cycles, eux-mêmes composés de plusieurs stades de sommeil : lent léger, lent profond et paradoxal. Un cycle dure environ 90 minutes chez l'adulte. En début de nuit, le sommeil lent profond est prépondérant. Dans la seconde partie de la nuit, le sommeil paradoxal est majoritaire. Une nuit de sommeil est composée de 20 à 25 % de sommeil lent profond, 20 à 25 % de sommeil paradoxal et d'environ 50 à 55 % de sommeil lent léger (**Figure 14A**). La souris, quant-à-elle, passe $37,6 \pm 1,3$ % du temps total de sommeil en sommeil lent (léger et profond) et $8,9 \pm 0,5$ % en sommeil paradoxal (Libourel et coll., 2015).

5) Rôles physiologiques attribués au sommeil

Le sommeil est un processus absolument indispensable au bon fonctionnement de l'organisme car sa perturbation entraîne des conséquences non-négligeables sur la cognition, l'humeur et la santé. De plus, le sommeil est aussi indispensable à la survie. En effet, il a été montré chez le rat qu'une privation totale de sommeil de 2 à 3 semaines entraîne des altérations de la prise

alimentaire, de la dépense énergétique, de la régulation de la température corporelle et des déficits immunitaires, l'ensemble pouvant conduire à la mort de l'animal (Rechtschaffen et Bergmann, 2002). Malgré ces observations, le rôle et les fonctions du sommeil restent mal connus et plusieurs hypothèses, non exclusives les unes des autres, ont été avancées : le sommeil aurait une fonction métabolique et énergétique (reformer l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme), immunitaire (renforcer les défenses immunitaires), d'homéostasie synaptique (réduire les renforcements synaptiques ayant eu lieu dans la journée) et glymphatique (combinaison des termes 'gliale' et 'lymphatique' et donc éliminer les déchets métaboliques présents dans le cerveau).

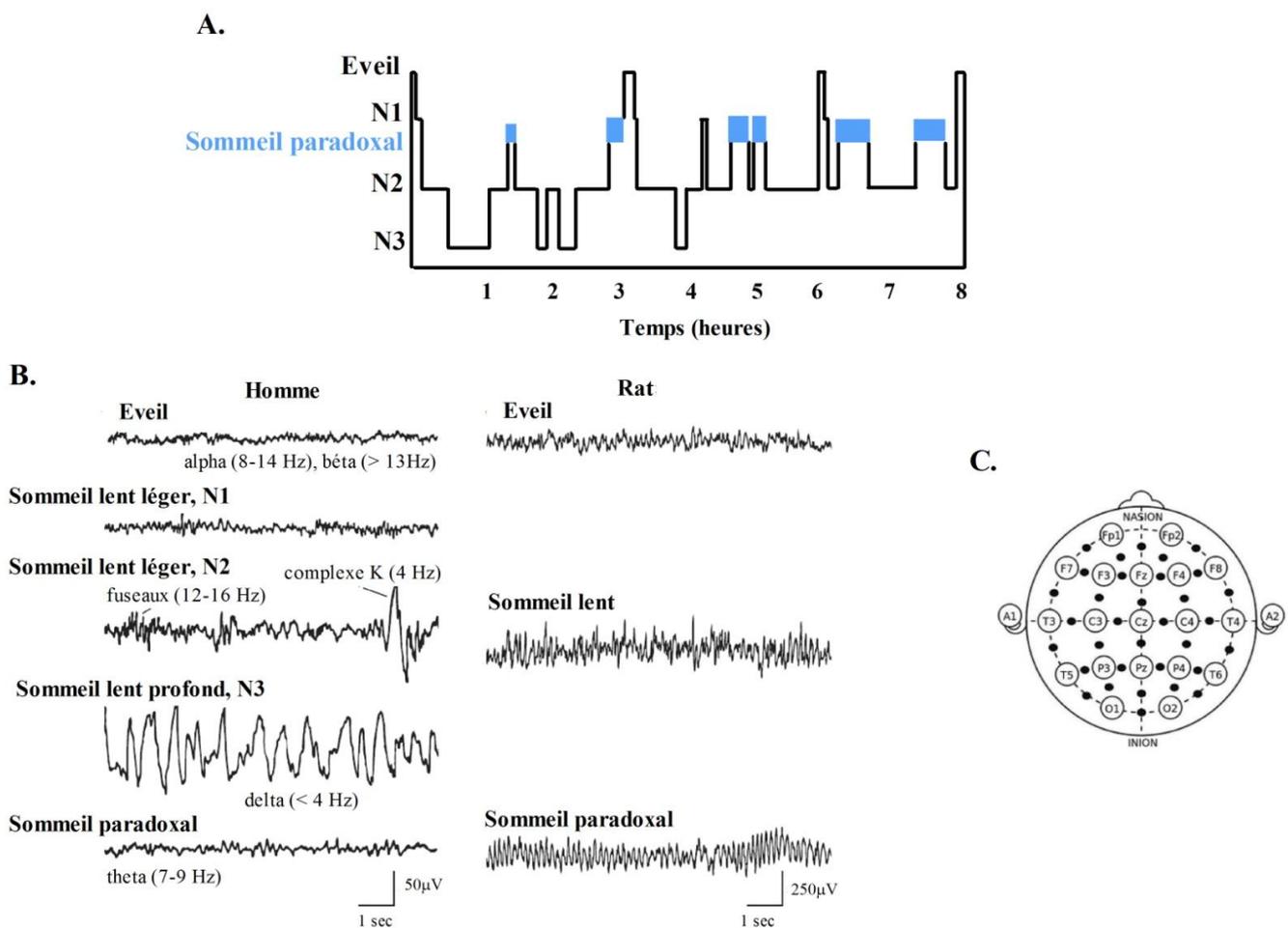


Figure 14 : A. Représentation schématique, en polysomnographie, d'une nuit constituée des différents stades de sommeil. B. Représentation des ondes cérébrales observées lors des principaux états de vigilance d'un individu. C. Schéma représentant le positionnement international (système 10-20) de l'emplacement des différentes électrodes du scalp permettant de mesurer l'activité cérébrale pendant l'électro-encéphalogramme (EEG). F ou Fp pour les électrodes frontales, C pour celles centrales, T pour celles temporales, P pour celles pariétales et O pour celles occipitales (*Adapté de Cirelli, 2009 (A), de Brown et coll., 2012(B) ainsi que de Maestú et coll., 2013*).

B. Sommeil et cerveau

Les mécanismes de régulation du sommeil, l'activité métabolique cérébrale pendant le sommeil ainsi que le rôle des différents neurotransmetteurs dans ces mécanismes de régulation sont présentés ici de manière succincte. Ces connaissances font partie intégrante du sommeil et donc sont indispensables à une meilleure compréhension des effets cognitifs et comportementaux d'une dette de sommeil, sujet qui sera traité par la suite (II, C).

1) Mécanismes impliqués dans la régulation du cycle veille-sommeil

Il est aujourd'hui considéré que le cycle veille-sommeil est régulé par deux grands processus (Borbély, 1982): le processus homéostatique et le processus circadien (**Figure 15**).

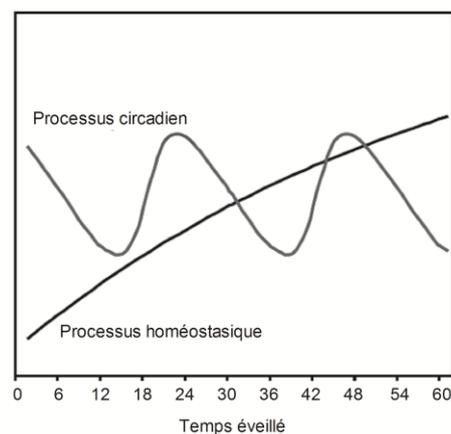


Figure 15 : Représentation graphique des processus homéostatique et circadien. La pression homéostatique augmente en fonction du temps passé éveillé, et diminue pendant le sommeil, alors que le processus circadien est un processus cyclique qui fait varier le niveau de vigilance selon le cycle jour/nuit (nycthémère de 24 heures). *Adapté de VanDongen et Belenky, 2009.*

a. *Processus homéostatique*

Le processus homéostatique correspond à un phénomène de ‘pression’ de sommeil qui croît au fur et à mesure du temps passé éveillé et qui décroît durant la nuit (**Figure 15**). En d’autres termes, le processus homéostatique est comme un sablier qui se remplit la journée et donc qui a besoin de se vider (en l’occurrence durant la nuit). Lorsqu’il est plein, l’envie de dormir de l’individu devient très forte et ce dernier présente des micro-sommeils (Arnal et coll., 2015). Il a été mis en évidence que plus la pression de sommeil augmente (par exemple lors d’une dette de sommeil), plus des ondes thêta sont observées durant l’éveil (Finelli et coll., 2000).

De plus, cette augmentation d'ondes thêta est corrélée positivement à l'augmentation de l'activité des ondes lentes pendant la première période de sommeil paradoxal (Finelli et coll., 2000). L'activité des ondes thêta pendant l'éveil, ainsi que des ondes lentes durant le sommeil, seraient donc des marqueurs du processus homéostatique (Finelli et coll., 2000). Le noyau préoptique ventrolatéral (VLPO), situé au niveau de la partie antérieure de l'hypothalamus, serait la structure recevant cette information matérialisée par une accumulation, progressive et quotidienne, d'adénosine (produit de dégradation de l'ATP) et de sérotonine (Basheer et coll., 2004 ; Gallopin et coll., 2004). Par conséquent, l'activité des ondes lentes pendant l'éveil ainsi que l'accumulation d'adénosine seraient des marqueurs de l'homéostasie du sommeil (Spaeth et coll., 2012). L'activation du VLPO pourrait ensuite permettre de générer et maintenir le sommeil à ondes lentes (Varin et coll., 2015).

En effet, une théorie, appelée le modèle du « *flip-flop* », propose que le VLPO et les systèmes d'éveil soient en communication directe (Saper et coll., 2005; **Figure 16C, D**). Selon cette théorie, le VLPO inhiberait les systèmes d'éveil en produisant des neuromédiateurs inhibiteurs (sérotonine*, acétylcholine, histamine, GABA... **Figure 16A**) et ainsi enclencherait indirectement l'endormissement. À l'inverse, le système d'éveil inhiberait le VLPO en sécrétant notamment des neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la sérotonine* et l'acétylcholine. D'autres neurones, présents uniquement au niveau de l'hypothalamus latéral, joueraient un rôle de stabilisateurs pour le mécanisme du « *flip-flop* » : les neurones à orexine (**Figure 16C, D**). Le basculement, lors de l'activation du VLPO à la fin de la journée, permet donc d'engendrer le sommeil et son inactivation progressive durant la nuit permet au système d'éveil de s'activer et d'inhiber le sommeil.

**Il est à noter le rôle très particulier et ambivalent de la sérotonine qui sera détaillé ultérieurement.*

b. Processus circadien

Le processus circadien est régulé par notre horloge biologique interne, elle-même régulée par le rythme jour/nuit (24 heures) et donc extérieur à l'organisme. Le système de régulation de l'horloge interne se trouve dans le noyau suprachiasmatique (NSC), localisé dans l'hypothalamus antérieur (Moore, 1983). Le NSC est sous l'influence de la lumière, pendant la journée, car il reçoit des afférences provenant de cellules ganglionnaires photosensibles, les cellules à mélanopsines, localisées dans la rétine (Moore, 1978). Durant la nuit, ce noyau est sous l'influence de la mélatonine, hormone synthétisée en absence de lumière par la glande pinéale (ou épiphyse) à partir de la sérotonine (Simonneaux et Ribelayga, 2003). En présence

de lumière, le NSC va inhiber la synthèse de mélatonine et à l'obscurité, la mélatonine exercera un rétrocontrôle sur le NSC afin de permettre sa synthèse. Ce noyau peut être séparé en deux parties : la partie ventrolatérale, dont les neurones ont la capacité d'induire l'expression de certains gènes horloge (*Clock*, *Period*, par exemple) en présence de lumière (Moore, 1983), et la partie dorsomédiane ayant une activité endogène basée sur un rythme de 24 heures (Nakagawa et Okumura, 2010). Le NSC transfère ensuite ces informations au niveau des noyaux hypothalamiques et de la glande pinéale. Ces informations permettront de moduler la température corporelle mais aussi de réguler la synthèse d'hormones jouant un rôle majeur sur la régulation du rythme veille/sommeil (cortisol, mélatonine...). Ce noyau traduit donc des informations extérieures à l'individu qui contribuent à réguler le rythme veille-sommeil.

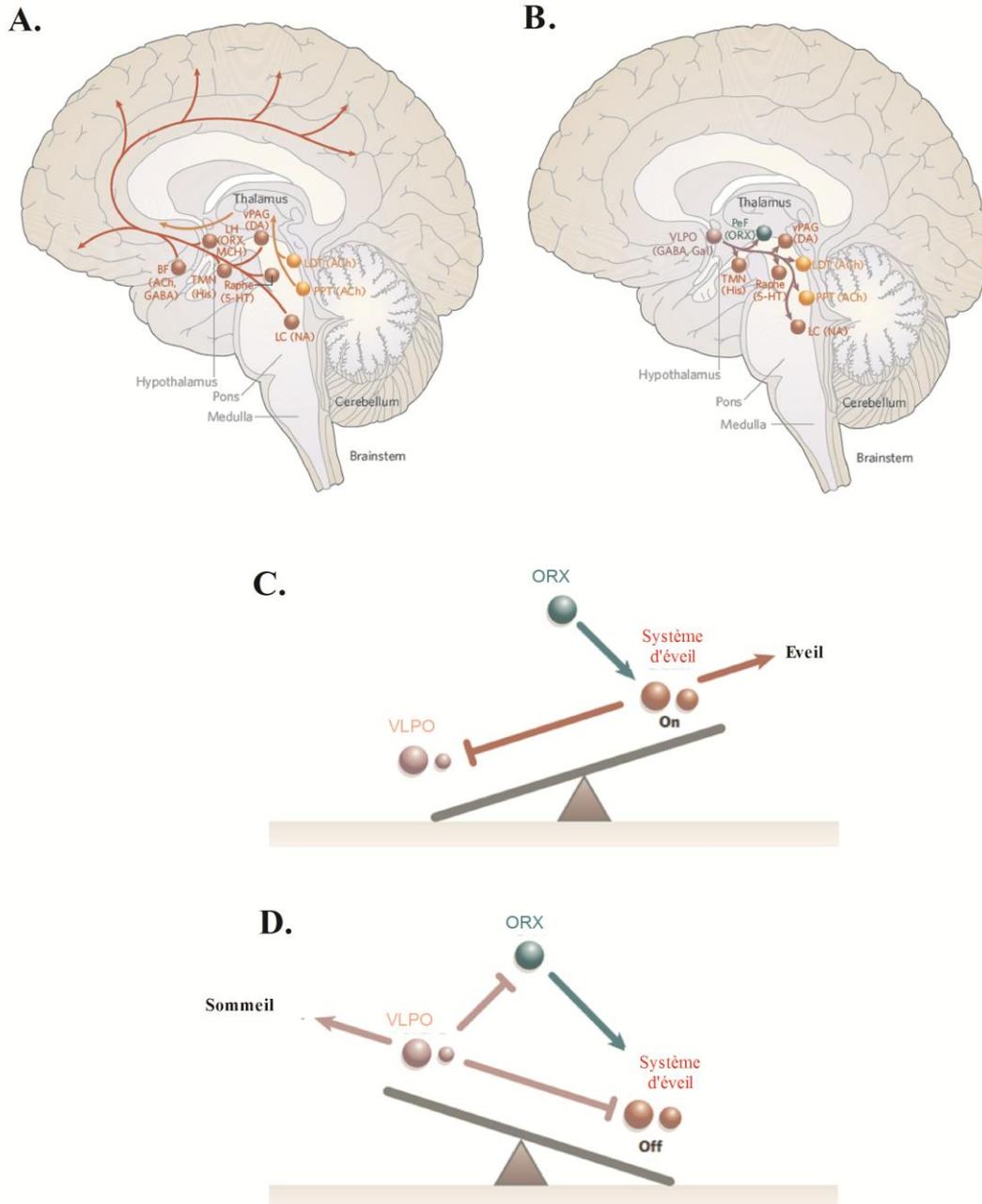


Figure 16: **A.** Représentation schématique des composants clés du système de génération de l'éveil. Le noyau pédonculo-pontain (PPT) et le noyau tégmental latéral (LDT) contribuent au système d'éveil en produisant de l'acétylcholine (ACh), entre autre, vers le thalamus, qui projette lui-même vers le cortex. De nombreuses structures cérébrales sont aussi impliquées dans l'éveil : le noyau tubéromammillaire (TMN), produisant de l'histamine (His) ; le noyau du raphé, produisant de la sérotonine (5-HT) ; le télencéphale basal (BF), produisant de la ACh et de l'acide a-aminobutyrique (GABA) ; le locus caeruleus (LC), produisant de la noradrénaline ; l'hypothalamus latéral (LHA), produisant de l'orexine (ORX) ou de la mélanine (MCH) ainsi qu'un groupe de cellules (vPAG) contenant de la dopamine (DA). **B.** Représentation schématique des composants clés du système de l'inhibition de l'éveil. Le noyau préoptique ventrolatéral (VLPO) inhibe les structures permettant de générer l'éveil par le biais du GABA et de la galanine (gal). PeF pour l'aire périfornicale. **C.** Mécanisme du « flip-flop » proposé par Saper en 2005. Le VLPO est inhibé par le système d'éveil (composé du locus caeruleus, du noyau tubéromammillaire et du noyau du raphé), lui-même activé par les neurones à orexines (ORX) ce qui permet l'éveil. **D.** Durant le sommeil, le VLPO inhibe le système d'éveil ainsi que les neurones à orexines permettant d'enclencher l'endormissement. *Issu de Saper et coll., 2005.*

2) Neurotransmetteurs du cycle veille-sommeil

Plusieurs neuromédiateurs jouent un rôle fondamental dans la régulation du cycle veille-sommeil (sérotonine, dopamine, noradrénaline, orexine, GABA, histamine, acétylcholine, ... ; pour revue : Brown et coll., 2012). J'ai choisi de ne détailler que les neurotransmetteurs que j'ai étudiés dans mon travail (sérotonine, dopamine et noradrénaline).

a. La sérotonine

Nous avons vu précédemment que la sérotonine est impliquée dans les mécanismes de régulation du sommeil. Le rôle de la sérotonine est depuis longtemps discuté. En effet, il a tout d'abord été proposé que la sérotonine soit responsable de l'initiation du sommeil à ondes lentes : une lésion du noyau du raphé (principal source de sérotonine dans le cerveau) entraînerait une insomnie (Jouvet, 1972). Cette première hypothèse a ensuite été remise en cause car il a été mis en évidence que l'activité des neurones du noyau du raphé est associée à l'éveil (pour revue : Brown et coll., 2012). De plus, durant le sommeil lent, ces neurones voient leur activité diminuée (Trulson et Jacobs, 1979). Par conséquent, il a tout d'abord été montré que les projections sérotoninergiques provenant du noyau du raphé permettaient d'engendrer le sommeil puis, que l'activité de ces mêmes projections permettrait l'éveil. Une nouvelle hypothèse a donc été avancée, selon laquelle la sérotonine posséderait un double rôle : elle stimulerait l'éveil et inhiberait le sommeil paradoxal (pour revue : Monti, 2011). En effet, il a été mis en évidence que des agonistes sérotoninergiques augmentent l'éveil (pour revue : Monti et Jantos, 2008) et que l'activation des neurones du raphé médian inhibe l'apparition des ondes thêta, caractéristiques du sommeil paradoxal, au niveau de l'hippocampe (pour revue : Brown et coll., 2012). L'activité des noyaux du raphé va donc permettre de maintenir l'éveil, en libérant de la sérotonine durant la journée, et la diminution de son activité durant la nuit permettra de laisser place au sommeil (pour revue : Monti et Jantos, 2008). Le double rôle de la sérotonine a depuis été expliqué au niveau cellulaire : l'accumulation de sérotonine et d'adénosine durant la journée va permettre d'activer une catégorie de neurones du VLPO (type-2), impliqués dans les processus d'endormissement, mais va aussi inhiber une autre catégorie de neurones du VLPO (type-1) impliqués plutôt dans la consolidation du sommeil (Gallopín et coll., 2005).

b. La dopamine

Tout d'abord, de nombreuses molécules stimulant le système dopaminergique sont connues comme étant éveillantes : les amphétamines, la nicotine ou le modafinil (psychostimulant) par

exemple (pour revue : Brown et coll., 2012). Le système dopaminergique semble donc avoir un rôle plutôt éveillant. Les neurones de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire (principales sources de dopamine dans le cerveau) ont une activité plus importante pendant l'éveil ainsi que pendant le sommeil paradoxal (Dahan et coll., 2007). Ces aires cérébrales étant impliquées dans le système de la récompense, il a été proposé qu'elles contribuent aux processus mnésiques durant le sommeil, à la génération des rêves ainsi qu'à leur contenu, notamment lorsqu'ils ont une forte valeur émotionnelle et motivationnelle (Perogamvros et Schwartz, 2012). De plus, le système cholinergique, plutôt éveillant, active les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (pour revue : dosSantosCoura et Granon, 2012). Une lésion des neurones dopaminergiques situés dans la substance grise périaqueducale (au niveau du tronc cérébral), diminuerait de 20% la quantité d'éveil sur 24 heures (Lu et coll., 2006). Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que ces neurones sont actifs uniquement durant l'éveil et projettent au niveau du télencéphale basal et du thalamus, appartenant au système d'éveil. De plus, ces neurones recevraient des afférences du VLPO, aire cérébrale inhibitrice permettant d'engendrer le sommeil (Lu et coll., 2006). Le système dopaminergique aurait donc un effet plutôt éveillant.

c. La noradrénaline

Tout d'abord, l'activité des neurones du locus cœruleus (principale source de noradrénaline) varient selon les stades de sommeil : ils sont plus actifs durant l'éveil, moins actifs pendant le sommeil lent et enfin, inactifs avant et pendant le sommeil paradoxal (Rasmussen et coll., 1986). Pourtant, les lésions réalisées au niveau du locus cœruleus n'ont montré que des effets mineurs sur le cycle veille-sommeil (pour revue : Brown et coll., 2012). Par contre, une déplétion spécifiquement noradrénergique au niveau du locus cœruleus diminuerait de 20% la transcription de gènes impliqués dans l'éveil (Cirelli et Tononi, 2004). Les neurones noradrénergiques semblent donc jouer spécifiquement un rôle lors du maintien de l'éveil. Ceci est confirmé par le fait que la noradrénaline active les aires cérébrales liées à l'éveil (les neurones à histamine, sérotonine au niveau du noyau du raphé et acétylcholine au niveau du télencéphale basal ; pour revue : Brown et coll., 2012) et inhibe le VLPO, structure cérébrale permettant d'engendrer le sommeil (Gallopain et coll., 2000). De plus, il a été mis en évidence que la noradrénaline jouerait un rôle lors du maintien du tonus musculaire, pendant l'éveil, et lors de sa suppression, durant le sommeil paradoxal (pour revue : Brown et coll., 2012). La noradrénaline aurait donc un effet éveillant et joue un rôle notamment sur le tonus musculaire.

3) Activité cérébrale pendant le sommeil

L'activité électrique du cerveau varie spontanément et selon les différents états de vigilance (sommeil lent et sommeil paradoxal). L'évolution des techniques d'imagerie cérébrale, et notamment la combinaison de la tomographie par émission de positon (PET), ou plus récemment l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et les techniques de polysomnographie, ont permis d'obtenir plus d'informations sur la neuroanatomie fonctionnelle des états de vigilance (pour revue : Dang-Vu et coll., 2007; Maquet, 2000).

- Pendant le sommeil lent

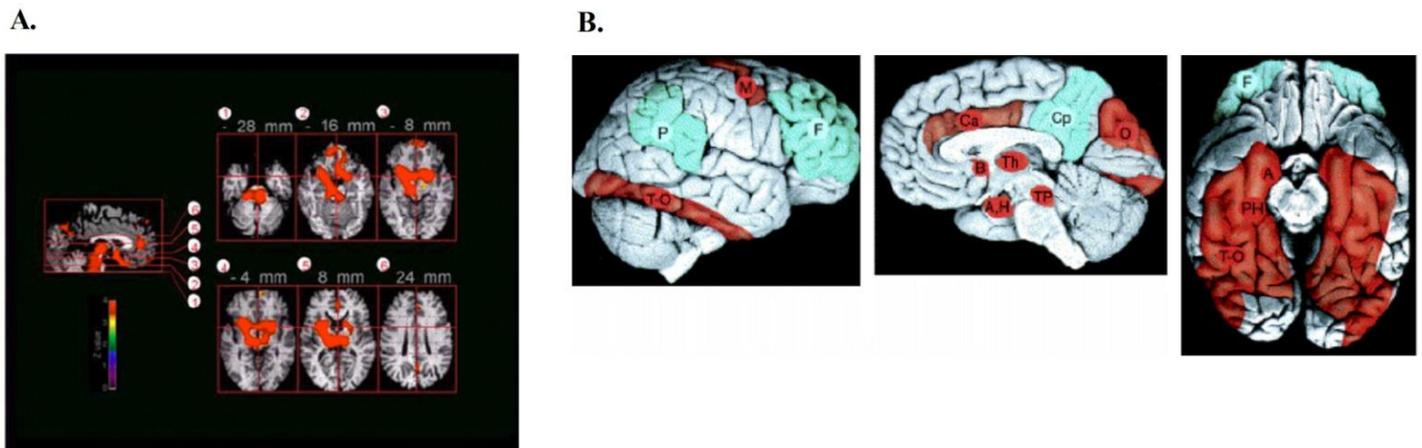


Figure 17 : A. Régions cérébrales au sein desquelles le flux sanguin est diminué durant le sommeil lent en comparaison de l'éveil et du sommeil paradoxal. B. Représentation schématique de la neuroanatomie fonctionnelle durant le sommeil paradoxal. Les structures représentées en rouge sont plus activées durant le sommeil paradoxal et celles représentées en bleues le sont moins. A: amygdale; B: télencéphale basal; gyrus cingulaire antérieur : Ca; gyrus cingulaire postérieur : Cp; F : cortex préfrontal; hypothalamus : H; cortex moteur : M; cortex pariétal : P; gyrus parahippocampique : PH; cortex occipital : O; thalamus : TH; cortex temporo-occipital : TO; tegmentum pontique : TP. Issu de Dang-Vu et coll., 2007.

Une diminution de l'activité électrique et métabolique globale du cerveau a été mise en évidence lors du sommeil lent (pour revue : Dang-Vu et coll., 2007; Ma et coll., 2014 ; Maquet, 2000). Cette diminution est estimée à 40% par rapport à l'activité lors de l'éveil (Dang-Vu et coll., 2010). Elle est observée dans des régions sous-corticales (thalamus, ganglions de la bases, le « basal forebrain » et le tronc cérébral) ainsi que dans des régions corticales (cortex préfrontal (CPF) et cingulaire antérieur (CCA), Dang-Vu et coll., 2010). Les structures cérébrales les moins actives durant le sommeil à ondes lentes correspondent aux aires associatives frontales et pariétales (pour revue : Dang-Vu et coll., 2007 ; Maquet, 2000). Parallèlement, une augmentation du taux d'adénosine triphosphate (ATP) est observée notamment au niveau frontal durant le sommeil lent profond (Dworak et coll., 2010). De plus,

cette augmentation est corrélée positivement à l'activité des ondes delta durant le sommeil lent (Dworak et coll., 2010). Une activité cérébrale lente semble donc permettre de recréer les stocks énergétiques. Il a été proposé que la diminution de l'activité des structures cérébrales durant le sommeil soit reliée à leur activité durant l'éveil (Borbély, 2001) : plus une structure est activée durant l'éveil plus elle aura une activité diminuée durant le sommeil. Les aires frontales et pariétales, étant impliquées dans de nombreux processus cognitifs et exécutifs, il est cohérent avec cette hypothèse qu'elles aient une activité moins importante pendant le sommeil (**Figure 17**).

- Pendant le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est, quant à lui, caractérisé par une augmentation significative de l'activité neuronale (Maquet, 2000), de la consommation énergétique (glucose, Maquet et coll., 1990) et du flux sanguin cérébral (Madsen et coll., 1991) par rapport au sommeil lent. Cette augmentation est observée au niveau de l'amygdale, de l'hypothalamus, de l'hippocampe, du CCA et du noyau caudé (**Figure 17** ; pour revue : Dang-Vu et coll., 2007). Par contre, une diminution de l'activité du CPFdl, du gyrus cingulaire postérieur et du cortex pariétal pendant le sommeil paradoxal est également observée (pour revue : Dang-Vu et coll., 2007). Le lobe pariétal et les lobes médiaux frontaux ont, quant à eux, une activité similaire à leur activité durant l'éveil (pour revue : Dang-Vu et coll., 2007 ; Maquet, 2000). Par conséquent, malgré une augmentation significative globale de l'activité et de la consommation énergétique cérébrale lors du sommeil paradoxal, certaines aires seront préservées pendant le sommeil paradoxal c'est-à-dire maintenues en hypoactivité.

- Bilan

Pour résumer, l'activité et le métabolisme cérébral sont globalement diminués au cours du sommeil à ondes lentes et, à l'inverse, augmentés durant le sommeil paradoxal. Une diminution de l'activité électrique et métabolique des régions préfrontales, pariétales et cingulaires est observée tout au long des stades du sommeil lent profond et paradoxal. Ceci suggère que certaines régions corticales, impliquées dans de nombreuses fonctions cognitives, sont peu sollicitées et particulièrement préservées durant le sommeil, ce qui contribue à recréer leur stock énergétique durant le sommeil à ondes lentes (Dworak et coll., 2010). Une dette de sommeil, pendant laquelle ces régions cérébrales n'auraient pas la possibilité de recréer leur stock énergétique, pourrait altérer les fonctions cognitives. Dans la suite de ce

manuscrit, je dresse une revue des différents protocoles ayant évalué les effets d'une dette de sommeil sur les processus cognitifs, car c'est sur ces aspects que je me suis penchée pendant mes travaux de thèse.

Voir aussi annexe 6 : J'ai participé à l'écriture du « *Chapitre 8 : Comment fonctionne votre cerveau en manque de sommeil* » du livre « *Bien dormir pour les nuls* » publié en février 2016, par les Editions First, sous la direction d'Arnaud Rabat et Mounir Chennaoui.

C. Quels sont les effets d'une dette de sommeil sur les processus cognitifs ?

Dans un premier temps, je présente les différents protocoles expérimentaux, d'induction d'une dette de sommeil, utilisés dans la littérature car ils varient énormément d'une étude à l'autre (durée de la dette de sommeil, conditions expérimentales...) et peuvent avoir une influence sur les résultats obtenus. Dans un deuxième temps, les effets d'une dette aiguë et chronique de sommeil sur les processus cognitifs chez l'homme sont détaillés. Afin de distinguer clairement l'état actuel des connaissances, ces études sont séparées en fonction du processus cognitif étudié (capacités mnésiques, attentionnelles...). Dans un troisième temps, je présente l'apport du modèle animal, par rapport au modèle humain, dans la compréhension des processus cellulaires et moléculaires sous-tendant les déficits cognitifs suite à une dette de sommeil.

1) Préambule : protocoles utilisés afin d'induire une dette de sommeil

a. Situation chez l'homme

De part ses activités professionnelles, l'homme est très souvent confronté à des situations de dette de sommeil (pour revue : Spaeth et coll., 2012). Une privation totale, dite aussi privation aiguë, de sommeil correspond à une période d'éveil prolongé d'une durée limitée dans le temps. L'adjectif chronique qualifie une situation de manque de sommeil, sans privation totale, mais qui persiste/se répète pendant plusieurs jours, semaines ou mois. Une 'dette' chronique de sommeil correspond donc à un manque chronique de sommeil. Une étude de l'INSEE (INSEE, 2012) a révélé que le temps passé à dormir la nuit a été diminué en moyenne de 18 minutes en 25 ans. La diminution de ce temps total de sommeil quotidien peut être liée à des contraintes professionnelles (les travailleurs postés, par exemple, sont amenés à ne pas dormir suffisamment, parfois pendant de longues semaines) et personnelles (enfants en bas âge, voisinage bruyant par exemple).

Les recherches expérimentales ont pour objectifs de mieux comprendre les conséquences d'un manque de sommeil, aigu ou chronique, sur les processus biologiques, physiologiques et cognitifs de l'organisme. Les protocoles utilisés en recherche sont très variables et dépendent de la question posée initialement. Lors des expérimentations qui étudient l'effet d'une privation totale de sommeil, la durée de la privation varie de quelques heures à 11 jours (Ross, 1965). Lors des études qui portent sur une dette chronique de sommeil, les protocoles jouent

sur le nombre d'heure de sommeil par nuit (de 3 heures à 7 heures) ainsi que le nombre de jours d'application du protocole (de 3 jours à 21 jours).

La réalisation des expérimentations est, par contre, sensiblement toujours la même. Fréquemment, ces expérimentations ont lieu en laboratoire suite à une nuit témoin de sommeil (baseline) permettant de comparer les effets d'une privation/dette de sommeil au sommeil de base de l'individu. Les protocoles de dette de sommeil consistent à maintenir éveillés les participants, souvent en réalisant de nombreux tests cognitifs mais aussi à l'aide d'activités organisées et contrôlées par les expérimentateurs (films, jeux). Dans la plupart des études, la consommation alimentaire est contrôlée/réglée et la consommation de substances excitantes interdite (café, thé, coca-cola, cigarettes). L'activité cérébrale des sujets est parfois mesurée tout au long de l'expérimentation (EEG) et l'historique du rythme veille-sommeil des sujets avant les expérimentations est souvent contrôlé, notamment grâce à l'utilisation d'un actimètre au poignet et d'un agenda du sommeil (contenant les heures de lever, de coucher...). L'âge, le genre, la physiologie du sommeil des participants permettent de sélectionner en amont les sujets afin de réaliser les expérimentations sur un groupe le plus homogène possible en fonction de la question posée, bien que les études portant sur les deux genres en même temps sont de plus en plus récurrentes (VanDongen et coll., 2004).

b. Situation chez l'animal

L'étude des effets d'une dette de sommeil chez l'animal présente des aspects complémentaires aux études chez l'homme (meilleure compréhension des bases moléculaires et cellulaires notamment). La difficulté est alors de s'assurer que l'animal ne dort pas, tout en évitant de créer un effet stressant trop important pour ce dernier notamment via le dispositif expérimental. C'est pourquoi de nombreux protocoles différents ont été mis en place durant les dernières décennies. Ces études ont, tout d'abord, débuté chez le chien (deManaceine, 1894; pour revue : Bentivoglio et Grassi-Zucconi, 1997) et ont permis de constater que le sommeil est indispensable à la survie des mammifères. Le chien a ensuite été remplacé par le chat puis par les rongeurs (pour revue : Colavito et coll., 2013 ; voir aussi les travaux du professeur Jouvet dans les années 60, de Tobler et Borbély dans les années 80 et de Tsai et Reetschaffen dans les années 90). Tout comme dans les protocoles mis en place chez l'homme, la durée des privations de sommeil est très variable : de quelques heures à 10 à 22 jours (Zenko et coll., 2000). Une importante distinction doit cependant être faite entre les protocoles de privation totale de sommeil et ceux entraînant une privation partielle de

sommeil qui, elle, vise le plus souvent à priver les animaux de sommeil paradoxal afin d'en comprendre son rôle.

- Privation totale de sommeil

Il existe plus de 19 protocoles de privation de sommeil chez le rat (Revel et coll., 2009), je ne vais définir ici que les protocoles des différents tests les plus couramment utilisés.

Dans le test de « gentle handling » (HG), l'expérimentateur doit maintenir lui-même, activement, l'animal éveillé soit à l'aide de l'émission d'un bruit (tapoter la cage), soit à l'aide d'un pinceau pour réveiller l'animal lorsqu'il s'endort ou encore en ajoutant régulièrement des nouveaux objets dans la cage pour stimuler l'exploration de l'animal (Franken et coll., 1991). Cette méthode permet de diminuer de 92 % le sommeil non-paradoxal et de 100 % le sommeil paradoxal. L'expérimentateur ayant l'obligation d'être présent tout au long de la phase expérimentale, ceci engendre un stress important pour l'animal mais aussi empêche la réalisation d'études sur de longues périodes. La mise en place de protocoles automatiques a donc rapidement semblé indispensable. Comme, par exemple, des méthodes qui consistent à forcer l'animal à être en constante activité à l'aide d'une roue ou d'un tapis roulant (Borbély, 1979). Puis, l'« alternating platform » a été proposé (Piérard et coll., 2007). Ce dispositif expérimental est composé de deux plateformes qui vont alternativement être immergées dans l'eau. L'animal est donc forcé, afin d'éviter tout contact avec l'eau, à changer de plateforme régulièrement ce qui l'empêche de dormir. La limite de ce type de dispositif est que l'animal ne peut ni manger ni boire, qu'il est en constante activité et peut se mouiller. Ceci peut entraîner non seulement une diminution de sa température corporelle mais aussi une fatigue physique importante qui seront indissociable de la privation totale de sommeil en tant que telle. Cette méthode permet cependant d'abolir complètement le sommeil (Piérard et coll., 2007). L'équipe de Rechtschaffen (Pilcher et coll., 1990) a aussi proposé un système de plateforme tournante, le « disk-over-water » ou DOW durant lequel l'animal doit être en constante activité car un disque tournant s'active uniquement dès que celui-ci s'endort. La fatigue physique est donc diminuée mais toujours existante et le temps de sommeil est réduit à 91%. Une nouvelle méthode de privation de sommeil a été développée par l'équipe de Pierre-Hervé Luppi (Chauveau et coll., 2014). Il s'agit d'une plateforme rebondissant à intervalle et intensité irrégulière. L'intérêt de ce dispositif est que l'animal peut manger, boire et n'a pas à fournir d'efforts physiques particuliers. Le stress engendré par le dispositif expérimental (notamment les rebonds) est, par contre, indissociable de la méthode de restriction de sommeil.

- Privation partielle de sommeil

La méthode de privation de sommeil partielle la plus connue est celle développée par le professeur Jouvet en 1964 (Jouvet et coll., 1964) : la « flowerpot method ». Initialement cette méthode a été développée afin d'étudier le sommeil chez le chat mais elle a ensuite été adaptée chez le rongeur. Lors de cette méthode l'animal est placé sur un pot de fleur (ou plateforme) au milieu d'une cuve remplie d'eau. Il s'agit donc d'une privation de sommeil paradoxal car lorsque l'animal présente une atonie musculaire (caractéristique du sommeil paradoxal), son cou se relâche et son museau entre en contact avec l'eau, ce qui le réveille (pour revue : Colavito et coll., 2013). Cette méthode engendre donc un stress non négligeable, c'est pourquoi certains auteurs ont tenté de réaliser l'expérimentation à l'aide de plusieurs pots de fleurs sur lesquels un ou plusieurs animaux peuvent être privés de sommeil en même temps (Ravassard et coll., 2015). De cette manière, l'animal est libre de bouger, sauter de plateforme en plateforme ainsi que d'interagir avec ses congénères, ce qui diminue le stress causé par l'immobilité et l'isolation (pour revue : Colavito et coll., 2013).

2) Effets d'une dette aiguë de sommeil chez l'homme

Des situations d'éveil prolongé ont des effets délétères sur de nombreuses habilités cognitives et exécutives : la vigilance (Glenville et coll., 1978), l'attention soutenue (Arnal et coll., 2015; Lim et Dinges, 2008), le calcul mathématique (Magill et coll., 2003), la mémoire à court terme (Polzella, 1975), ou encore la prise de décision (Killgore et coll., 2006a). Dans la suite de ce travail, je dresse une revue, non exhaustive, des principales expérimentations ayant permis de mettre en évidence ces effets délétères lors d'une dette aiguë de sommeil chez l'homme, tout en expliquant le détail expérimental des tests cognitifs réalisés, étape indispensable à leur compréhension et leur comparaison. Ces résultats expérimentaux sont présentés de la manière suivante : les effets sur la perception sensorielle et nociceptive, les capacités attentionnelles, mnésiques, les émotions, les fonctions exécutives, les capacités décisionnelles, les capacités intellectuelles et les situations de dilemmes moraux.

a. Effets sur la perception sensorielle et la nociception

La perception visuelle peut être analysée grâce au test « Judgement of line orientation test » (JLOT) développé par Arthur Benton en 1994. Durant ce test, la capacité du participant à déterminer l'orientation d'une ligne dans l'espace est mesurée (**Figure 18A**). Il a été montré qu'aucune différence de perception visuelle n'existe entre des participants témoins et des

participants maintenus en éveil prolongé pendant 23 heures (**Figure 18B**, Killgore et coll., 2007a). D'autres auteurs ont observé une diminution de la perception visuelle suite à éveil prolongé de 24 heures (pour revue : Chuah et Chee, 2008) mais ils expliquent ce déficit comme étant dû à une atténuation du contrôle attentionnel plutôt qu'à un dysfonctionnement du cortex visuel (Chee et Tan, 2010). La perception auditive peut être étudiée grâce à un test de résolution temporelle auditive. Pour cela, une paire de deux sons temporellement proches est présentée à un individu. Il est alors demandé de déterminer lequel de ces deux sons a été présenté en premier. Cette capacité a été proposée comme étant liée au CPF car une augmentation de l'activité du CPF est observée lors du changement rapide d'un stimulus auditif (Babkoff et coll., 2005; Killgore, 2010). D'ailleurs, une seule nuit de privation de sommeil réduit la résolution temporelle auditive de 28% (Babkoff et coll., 2005). Outre la résolution auditive, il est possible de mesurer le temps de réaction d'un individu à un signal sonore. Ce temps de réaction est diminué suite à une privation de sommeil mais ceci est associé à un déficit attentionnel plutôt qu'à un déficit du cortex auditif (Horne et coll., 1983). Les déficits observés lors des expérimentations ne permettent donc pas d'établir un réel lien entre une dette de sommeil et une altération de la perception (visuelle, auditive) des individus. D'autres expérimentations sont nécessaires afin de voir si le seuil de détection d'un son, par exemple, est modifié par une dette de sommeil.

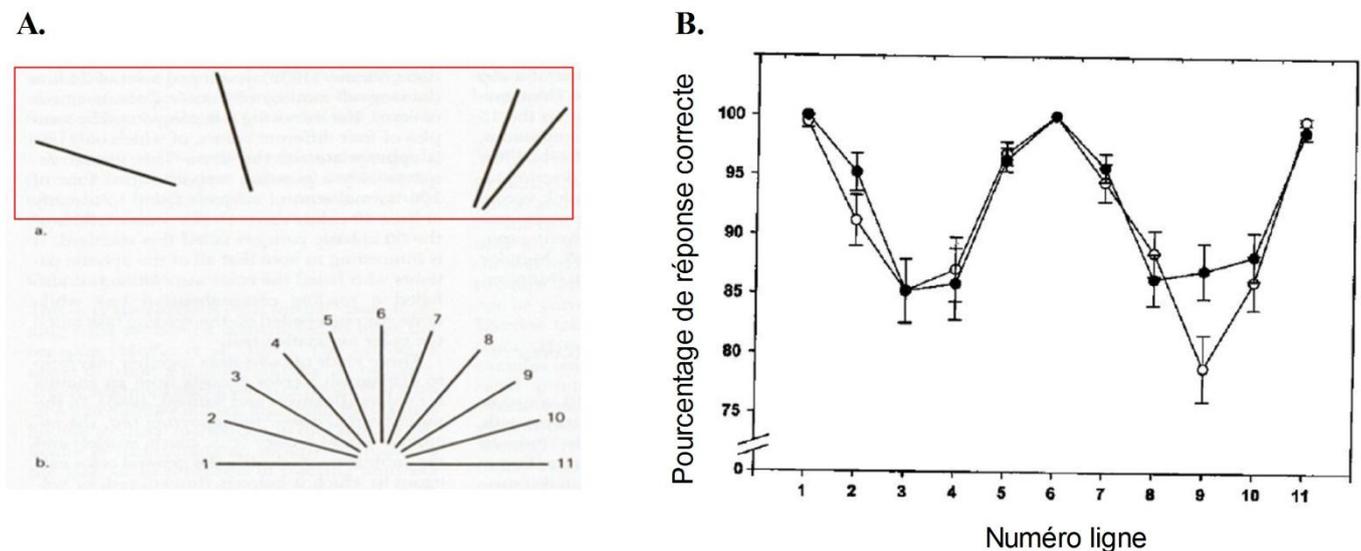


Figure 18 : **A.** Test de perception visuelle ou « Judgement of line orientation test » (JLOT) durant lequel le participant doit déterminer à quelle ligne correspondent les 4 lignes entourées en rouge parmi les 11 lignes présentes en dessous. **B.** Le pourcentage de réponse correcte lors de ce test ne varie pas avec la privation de sommeil. La ligne composée de ronds noirs correspond aux individus privés de sommeil et la ligne composée de ronds blancs aux individus témoins. (Issu de Killgore et coll., 2007a).

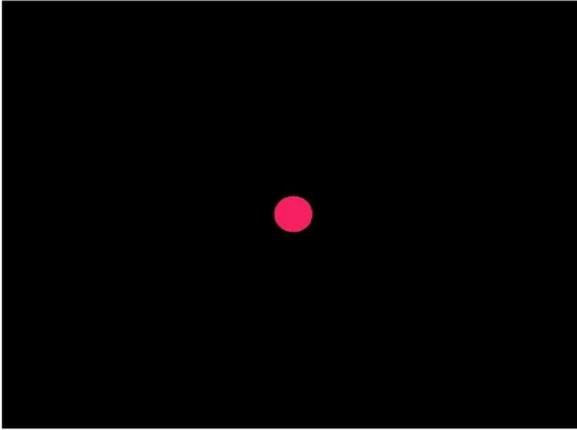
La perception des goûts aigres, mais pas des goûts salés ou sucrés, est augmentée par une privation de sommeil de 24 heures ou 48 heures (Furchtgotte et Willingham, 1956). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'un manque de sommeil est souvent associé à une perception négative de son environnement (Tempesta et coll., 2010). La discrimination olfactive est, elle aussi, significativement diminuée après 24 heures de privation de sommeil (Killgore et McBride, 2006). La détection du chaud et du froid n'est pas modifiée par une dette de sommeil. Par contre, la tolérance à la douleur au chaud et au froid est diminuée (Kundermann et coll., 2004). De plus, suite à une privation de sommeil, la sensation de douleur (tête, muscles, estomac...) est souvent surévaluée (Haack et coll., 2009; pour revue : Lautenbacher et coll., 2006). Le sommeil semble donc avoir un effet sur la sensibilité à la douleur mais les raisons expliquant cet effet restent à élucider (Killgore, 2010).

Par conséquent, certaines perceptions sensorielles semblent être influencées par une dette de sommeil. Plus exactement, la vision et l'audition ne sont pas modifiées par une dette de sommeil mais le goût et l'olfaction ainsi que la sensation de douleur le sont. Malgré ces observations, la distinction entre un déficit attentionnel ou de perception est souvent difficile à réaliser.

b. Effets sur les capacités attentionnelles

La capacité d'un individu à maintenir son attention dans la durée (attention soutenue) est l'une des fonctions cognitives qui a été le plus étudiée en situation de privation totale de sommeil. Le test le plus connu et le plus utilisé est le Psychomotor Vigilance Task (PVT, Dinges et Powell, 1985). Il s'agit d'un test d'attention soutenue où le temps de réaction à un stimulus visuel est mesuré. Durant ce test, l'individu est placé devant un écran d'ordinateur et doit appuyer le plus rapidement possible sur un bouton dès qu'un signal lumineux (point rouge ou compteur) apparaît (**Figure 19A**). Dès que le sujet appuie sur le bouton, le compteur s'arrête et affiche le temps de réponse. Un nouvel essai débute alors mais avec un délai variable (de 2 secondes à 10 secondes). Le temps de réponse (= temps de réaction + temps de réalisation ou moteur) ainsi que le nombre d'omissions (= nombre de réponses où l'individu n'appuie pas et/ou répond avec temps de réaction supérieur à 500 ms) sont alors comptabilisés. La durée standard du test est de 10 minutes.

A.



B.

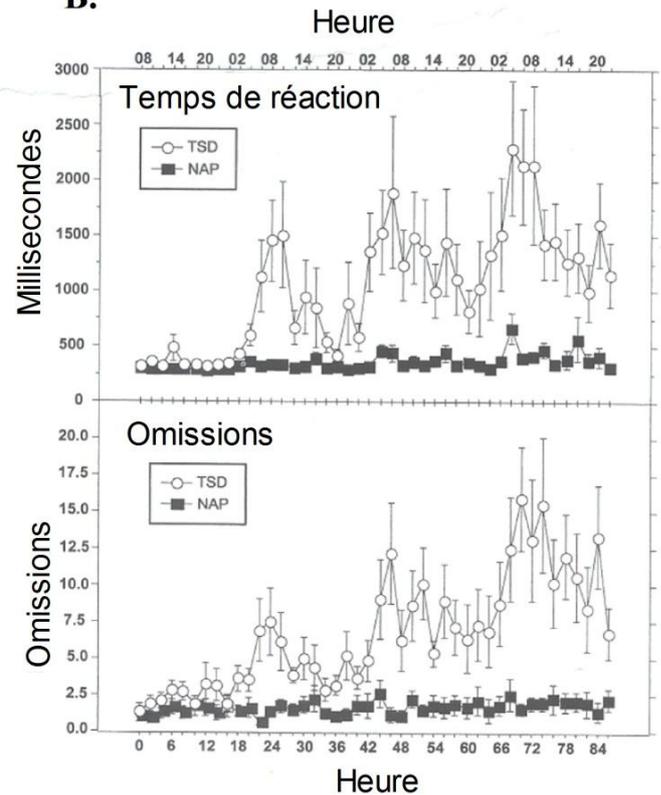


Figure 19 : A. Test d'attention soutenue ou « Psychomotor Vigilance task » (PVT). Lorsque le point rouge (ou compteur) apparaît sur l'écran, le sujet doit appuyer le plus vite possible sur un bouton. Le temps de réaction ainsi que le nombre d'omissions sont alors mesurés. B. Résultats obtenus lors de la réalisation du test du PVT par des participants privés de sommeil durant 88 heures (TSD, ronds blancs) et des individus pouvant réaliser une sieste de 2 heures toutes les 12 heures (NAP, carrés noirs, *issu de Doran et coll., 2001*).

Les études ont montré que les performances lors du PVT sont altérées en situation d'éveil prolongé (Arnal et coll., 2015 ; Doran et coll., 2001 ; Lim et Dinges, 2010 ; **Figure 19B**) tant sur le plan du temps de réaction que du nombre d'omissions que les individus commettent et ce dès 18 heures d'éveil prolongé (pour revue : Goel et coll., 2009). Plus le temps d'éveil est prolongé et plus les performances sont altérées (Doran et coll., 2001 ; pour revue : Czeisler, 2009). En effet, il a été proposé que les périodes durant lesquelles l'individu ne répond pas aux stimuli correspondent à des petites périodes de micro-sommeil ou, au moins, d'interruption de l'éveil (Poudel et coll., 2009). Ces mesures pourraient être un indice de l'état de vigilance de l'individu (Lim et Dinges, 2008). Il a aussi été proposé que les performances des individus dépendent de leurs capacités à se maintenir éveillé (Rabat et coll., en soumission). Il est cependant possible qu'elles dépendent aussi de leur état motivationnel (pour revue : Killgore, 2010). En effet, réaliser plusieurs fois ce test dans une même journée peut sembler ennuyeux. Afin de limiter cet effet, plusieurs auteurs ont mis en place, avec succès, une version plus courte (5 minutes, Killgore et coll., 2008). Néanmoins, il est possible de considérer cette monotonie comme un atout afin de démasquer les effets de la somnolence.

L'intérêt majeur de ce test est qu'il est sensible à la fois à la pression homéostatique du sommeil et aux rythmes circadiens comme le montre très clairement la **Figure 19B** (Killgore, 2010).

Il a été mis en évidence qu'une nuit de privation de sommeil influe sur les capacités de focalisation attentionnelle, ceci se traduisant par des difficultés à ne pas faire abstraction des éléments non-pertinents de l'environnement (pour revue : Horne, 2012). Par exemple, lors de la recherche d'un objet spécifique parmi un ensemble d'objets, les individus privés de sommeil n'adoptent pas la même stratégie que les individus non-privés de sommeil : ils recherchent l'objet de manière aléatoire au lieu d'adopter une stratégie leur permettant d'optimiser leurs chances de réussite (Glass et coll., 2011).

c. Effets sur les capacités mnésiques

Différents travaux ont mis en évidence qu'une dette de sommeil entraîne des difficultés lors de l'apprentissage verbal (Drummond et coll., 2000) mais aussi lors de tests de mémoire de travail (Chee et coll., 2006; Choo et coll., 2005; Lim et Dinges, 2010) même s'il a été proposé que ces déficits mnésiques puissent être liés à un déficit attentionnel (Killgore, 2010). Une dette de sommeil semble donc entraîner des déficits mnésiques. Elle induit aussi des déficits lors de la consolidation d'une nouvelle information. En effet, Yoo et son équipe (Yoo et coll., 2007) ont montré qu'une privation de sommeil d'une nuit entraîne une diminution de l'activité hippocampique, mesurée par IRM, durant l'encodage de stimuli en mémoire épisodique. Une dette de sommeil a donc une influence sur les capacités mnésiques mais, en fait, durant une fenêtre bien précise. En effet, une privation de sommeil durant la première nuit, mais pas durant la deuxième suivant un apprentissage, altère la mémorisation (Dotto, 1996). La valeur émotionnelle du souvenir joue aussi un rôle majeur. En effet, van der Helm et Walker (2009) ont montré que l'encodage de stimuli neutres ou positifs est plus dégradé suite à une privation de sommeil de 36 heures que celui de stimuli négatifs (Walker et vanderHelm, 2009). Le sommeil semble donc permettre la préparation du cerveau à acquérir une nouvelle information mais aussi à la consolider et à l'intégrer (Killgore, 2010) tout en sachant que la balance entre stimuli négatifs et positifs est déséquilibrée par le manque de sommeil. Ce dernier aspect est détaillé dans la partie suivante.

d. Effets sur les émotions

Il est bien connu qu'une personne en manque de sommeil est de moins bonne humeur, irritable et donc dans un état émotionnel instable (Tempesta et coll., 2010). Suite à une seule

une nuit de privation totale de sommeil les individus ont eux-mêmes conscience de leur mauvaise humeur (Tempesta et coll., 2010). De plus et après 56 heures de privation totale de sommeil, les signes cliniques de dépression, d'anxiété et de paranoïa sont augmentés par rapport à un état de repos (Kahn-Greene et coll., 2007). L'aptitude d'un individu à apprécier l'humour est aussi diminuée suite à deux nuits de privation de sommeil (Killgore et coll., 2006b).

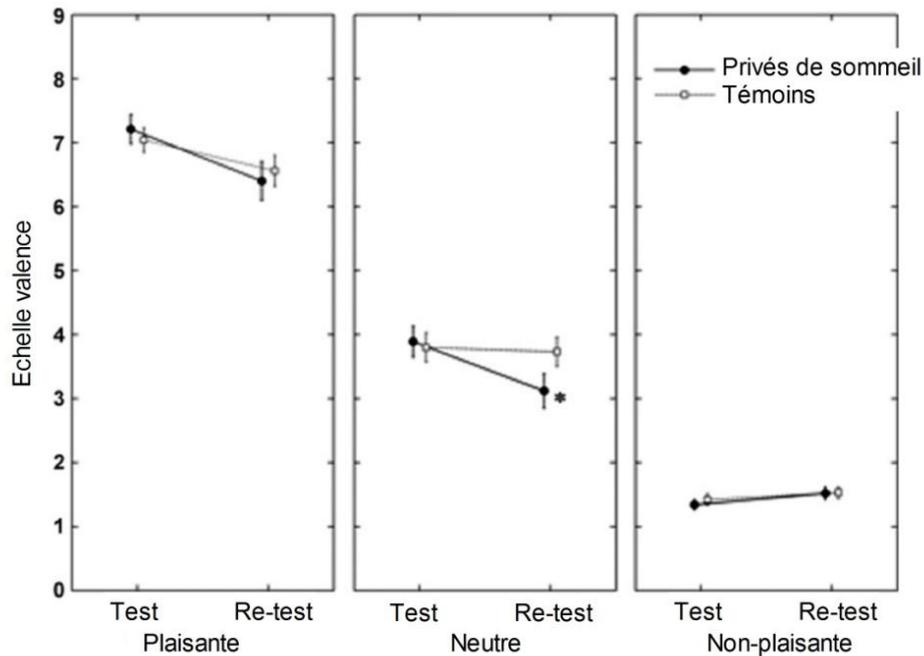


Figure 20 : Résultats obtenus lors d'un test émotionnel pour des participants privés de sommeil (ronds noirs) ou non-privés de sommeil (ronds blancs). Lors de ce test les individus doivent évaluer à quel point une image est plaisante, neutre ou non-plaisante. Les individus privés de sommeil vont avoir tendance à considérer une image neutre comme plutôt non-plaisante suite à une privation de sommeil. *Adapté de Tempesta et coll., 2010.*

Dans une étude récente, des images plaisantes, neutres et non-plaisantes ont été présentées à des individus en leur demandant de déterminer à quelle catégorie ils associeraient chaque image (Tempesta et coll., 2010). La capacité à distinguer une image plaisante d'une image non-plaisante n'est pas altérée par une nuit de privation de sommeil. Par contre, les individus privés de sommeil vont beaucoup plus facilement catégoriser une image neutre comme étant non-plaisante (Tempesta et coll., 2010 ; **Figure 20**). Cela montre que le jugement des individus n'est pas altéré en soi mais que leur échelle de valeur émotionnelle l'est.

Le CPF joue un rôle majeur lors de l'intégration des facteurs émotionnels (Bechara et coll., 1994) notamment via son effet inhibiteur sur les structures cérébrales traitant les stimuli émotionnels comme l'amygdale (Walker, 2009). Or, il a été mis en évidence que suite à une privation de sommeil de 35 heures, et lors de la présentation d'images non-plaisantes, une activation plus importante de l'amygdale est observée. Cette sur-activation pourrait s'expliquer par la réduction de la connectivité entre le CPF et l'amygdale (Yoo et coll., 2007).

L'hypoactivité CPF lors d'une dette de sommeil (Thomas et coll., 2000), et donc le manque d'inhibition de l'amygdale, pourrait donc expliquer ces réponses émotionnelles inadaptées.

e. Effets sur les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives incluent la capacité d'un individu à focaliser son attention, en ignorant les informations inintéressantes ou non-pertinentes, à planifier une stratégie, à inhiber son comportement et à réaliser des choix (pour revue : Horne, 2012), et donc à coordonner un ensemble des fonctions cognitives.

Il a été mis en évidence, grâce au 'test de Simon', que 26 heures d'éveil prolongé altèrent les capacités de contrôle de l'action (Ramdani et coll., 2013). Lors de ce test, l'individu dispose de deux boutons : un vert à droite et un bleu à gauche, par exemple. Il doit appuyer sur le bouton de la même couleur qu'un symbole apparaissant à l'écran sans prendre en compte la localisation (droite ou gauche) de celui-ci. Ceci suggère que le système de contrôle de l'action, permettant d'éviter de réaliser une erreur, semble moins sensible aux conséquences des actes de l'individu ce qui diminue la capacité des individus à réagir de manière réfléchie (Ramdani et coll., 2013).

La capacité d'un individu à modifier son comportement rapidement et de manière flexible, en fonction de la situation dans laquelle il se trouve, montre sa capacité d'adaptation à son environnement. Cette capacité est aussi influencée par une dette de sommeil. En effet, une étude récente a examiné les effets d'une nuit de privation de sommeil sur les capacités à alterner entre deux tests cognitifs différents reliés à un même stimulus visuel (Couyoumdjian et coll., 2010). Lors de ces deux tests, une série de chiffre est présentée sur un écran d'ordinateur. Les participants doivent rapidement appuyer sur un bouton afin de dire si, pour le premier test, le chiffre est pair ou impair et, pour le deuxième test, si celui-ci est plus grand ou plus petit que cinq. Lorsque la règle change d'un test à l'autre, de manière aléatoire, les sujets privés de sommeil montrent des déficits à s'adapter au changement de règle (Bratzke et coll., 2009; Couyoumdjian et coll., 2010; Heuer et coll., 2004). De plus, une étude a montré que des individus soumis à un test complexe de stratégies de marketing sont plus rigides et conservateurs de stratégies auparavant pertinentes, mais devenues inopérantes, sous dette de sommeil (Harrison et Horne, 1999; Horne, 1988).

L'inhibition comportementale constitue une fonction exécutive cruciale qui est aussi influencée par une dette de sommeil. Le test du « go – no-go » est l'un des tests les plus utilisés pour étudier cela. Lors de ce test, les participants apprennent à répondre (« go ») à un stimulus

ayant lieu souvent et à ne pas répondre (« no-go ») à un stimulus moins fréquent. Il a été mis en évidence que, suite à deux nuits de privation de sommeil, les performances des individus lors de ce test sont diminuées et reviennent un état normal suite à une seule nuit de récupération (Drummond et coll., 2006).

Ainsi, une dette aiguë de sommeil a une influence sur les capacités de focalisation attentionnelle, d'inhibition et de flexibilité comportementales d'un individu.

f. Effets sur les capacités décisionnelles

Nous venons de voir qu'une dette de sommeil a une influence non négligeable sur les fonctions exécutives. De plus, l'activation des structures frontales, jouant un rôle majeur lors de la prise de décision (Li et coll., 2010), est diminuée suite à une dette de sommeil (Thomas et coll., 2000). L'ensemble de ces éléments nous conduit à nous demander si le manque de sommeil a un effet délétère sur la prise de décision.

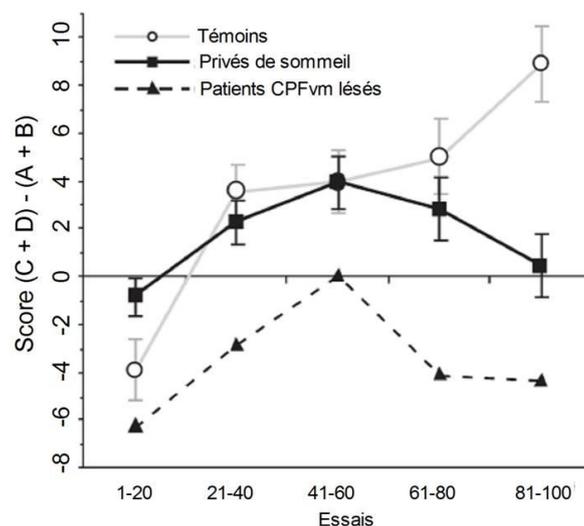


Figure 21 : Résultats obtenus lors de la réalisation de l'IGT par les participants non-privés de sommeil (ronds blancs) puis privés de sommeil (carrés noirs). Les résultats des patients lésés au niveau ventromédian (ligne en pointillée) proviennent de plusieurs études de Damasio et Bechara (Bechara et coll., 2000a; Bechara et coll., 1999; Bechara et coll., 2002; Bechara et coll., 2000b). *Adapté de Killgore et coll., 2006a.*

Des données allant dans ce sens ont été apportées par l'équipe de Killgore en 2006 (Killgore et coll., 2006a). En effet, ils ont montré que les individus soumis à une privation de sommeil d'une durée de 49,5 heures ne sont plus capables d'orienter leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme lors du test de l'IGT. Plus exactement, ils ne réalisent plus de choix contrairement aux patients lésés au niveau ventromédian qui choisissent les options désavantageuses (**Figure 21**; Killgore et coll., 2006a). Ces résultats ont été répliqués en 2007 et 2012 (Killgore et coll., 2012; Killgore et coll., 2007c). La privation de sommeil n'entraîne donc pas une augmentation du nombre de choix pour les options désavantageuses sur le long

terme, plus risquées, mais une incapacité à choisir entre les différentes options. Ceci peut provenir d'une difficulté à percevoir l'intérêt qu'ont les options avantageuses sur le long terme et/ou le désintérêt que représentent les options désavantageuses sur le long terme. Il a été montré précédemment que les individus sous dette de sommeil ont une activation moins importante des structures cérébrales liées à l'aversion et à la punition lors d'une perte (Venkatraman et coll., 2007). Une dette de sommeil pourrait donc diminuer la sensibilité d'un individu à une perte. De plus, cette même étude a montré que suite à une privation de sommeil les individus réalisant des prises de décision risquées ont une activation plus importante des structures cérébrales associées à la récompense et à la prédiction de celle-ci (Venkatraman et coll., 2007). Par conséquent, une privation de sommeil semble altérer le fonctionnement normal des circuits cérébraux impliqués lors de l'évaluation d'une récompense ou d'une punition (Killgore, 2010), notamment en maximisant l'effet d'un potentiel gain lors d'une situation à risque. De plus, il a été montré que des participants privés de sommeil sont plus enclins qu'à l'ordinaire à prendre des risques pour un potentiel gain et, à l'inverse, moins enclins à prendre des risques qu'à l'ordinaire pour une perte potentielle (McKenna et coll., 2007). Par conséquent, une dette de sommeil altère les processus décisionnels, notamment en modifiant la perception de la récompense et de la pénalité. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que l'incertitude lors de l'IGT, entraîne une difficulté supplémentaire pour les individus à percevoir quelles sont les options avantageuses ou désavantageuses sur le long terme, d'où l'absence de choix.

g. Effets sur les capacités intellectuelles et les situations de dilemmes moraux

Deux nuits de privation de sommeil n'ont pas d'effet sur le Quotient Intellectuel (= QI, pour revue : Harrison et Horne, 2000). Le QI est évalué par un ensemble de tests psychométriques fournissant une indication quantitative standardisée des différents aspects de l'intelligence. Par contre, 32 heures de privation de sommeil génèrent des réponses moins créatives et une flexibilité comportementale moindre (Horne, 1988). Il a donc été proposé qu'une dette de sommeil n'affecte pas les pensées convergentes (capacité à donner une réponse correcte à des questions standardisées ne nécessitant pas de créativité particulière) et la déduction logique mais plutôt les capacités de réaliser des pensées divergentes (résoudre un problème ou répondre à une question en produisant des idées créatives afin d'envisager de nombreuses solutions possibles, pour revue : Killgore, 2010). De plus, en situation sociale, la privation de sommeil entraîne une difficulté à faire confiance à un partenaire inconnu et la sensation de propositions souvent non-équitables (Anderson et Dickinson, 2010). Ceci est cohérent avec

les résultats précédents montrant une paranoïa excessive ainsi que l'effet d'une dette de sommeil sur les aspects émotionnels.

Les tâches de dilemmes moraux représentent aussi un terrain d'étude très intéressant. En effet, lors de ce type de test, un scénario complexe est présenté à l'individu afin de le placer dans une situation de choix délicat. Une solution est alors proposée. Le participant doit seulement dire si la solution est considérée comme 'appropriée' ou 'inappropriée'. Il existe trois types de dilemmes moraux qui diffèrent en fonction de l'impact émotionnel plus ou moins important pour le participant (voir ci-dessous). Suite à deux nuits de privation de sommeil, les latences de réponses aux dilemmes moraux impliquant personnellement le participant sont significativement plus importantes (Killgore et coll., 2007b). Ce qui suggère que les individus rencontrent une plus grande difficulté à décider de ce qui est moral ou non moral (Killgore et coll., 2007b). Par conséquent, une privation de sommeil altère l'habilité à intégrer les facteurs moraux et cognitifs permettant le jugement moral. Cette observation peut être liée à une aptitude diminuée à ressentir, intégrer, ou restituer les conséquences émotionnelles d'un choix.

Exemple de dilemme moral :

Un wagon dévale une pente à vive allure car ses freins sont hors d'usage. Plus bas sur la voie travaillent cinq ouvriers qui vont être écrasés, d'autant qu'il n'y a aucun moyen de les prévenir. Toutefois, un aiguillage permettrait de faire aller le wagon sur une autre voie où un seul ouvrier travaille. Quelqu'un, qu'on appellera Denise, a la possibilité d'actionner cet aiguillage. A-t-elle le droit de le faire ?

Exemple de dilemme moral impliquant l'aspect émotionnel du participant de manière plus importante:

Le wagon dévale la pente, mais il n'y a aucun aiguillage. Toutefois, un individu nommé Frank se trouve sur une passerelle qui enjambe la voie, à côté d'un homme suffisamment gros pour que, si Frank le pousse et qu'il tombe sur la voie, son corps arrête le wagon et l'empêche de poursuivre sa route meurtrière. A-t-il le droit de le faire ?

Exemple de dilemme moral impliquant l'aspect émotionnel du participant de manière très importante:

Le wagon dévale la pente, mais il n'y a aucun aiguillage. Toutefois, vous vous trouvez sur une passerelle qui enjambe la voie, à côté d'un homme suffisamment gros pour que, si vous le poussez et qu'il tombe sur la voie, son corps arrête le wagon et l'empêche de poursuivre sa route meurtrière. Avez-vous le droit de le faire ?

3) Effets d'une dette chronique de sommeil chez l'homme

Les pressions sociétales poussent beaucoup d'individus à diminuer leur temps de sommeil. Ceci ne prend pas en compte les effets potentiellement délétères que cela peut avoir à la fois sur leur organisme mais aussi sur leur capacités à prendre des décisions adaptées.

Il a été mis en évidence qu'une restriction chronique de sommeil pendant 14 jours (6 heures ou moins de temps passé au lit) entraînait des déficits cognitifs (attentionnels et mnésiques) équivalents à deux nuits de privation totale de sommeil (VanDongen et coll., 2003a). Malgré ces observations, le nombre d'études portant sur une dette chronique de sommeil est beaucoup moins important que celui portant sur les effets d'une dette aiguë.

a. Effets sur la perception

Très peu d'études se sont intéressées aux effets d'une dette de sommeil sur la perception. Il a été mis en évidence que les performances, lors d'un test de résolution temporelle auditive, sont moins bonnes pour des individus dormant 7 à 8 heures par nuit par rapport à des individus dormant 9,5 à 10,5 heures par nuit (Taub, 1977). A ce jour, aucune étude ne s'est réellement intéressée aux effets délétères d'une dette chronique de sommeil plus importante (4 heures par nuit par exemple) sur les capacités visuelles, olfactives, gustatives ou encore sur la résistance à la douleur.

b. Effets sur les capacités attentionnelles

Tout d'abord, il a été mis en évidence qu'une dette chronique de sommeil (4 heure passé au lit pendant 7 jours) altère les performances des individus lors du PVT alors que leurs performances sensori-motrices ne sont pas altérées (Rabat et coll., en soumission). De manière intéressante, il a été montré que l'état de vigilance lors du PVT des individus sous dette chronique de sommeil est inversement corrélé avec leur résistance à l'endormissement (Dinges et coll., 1997). En effet, lorsque des sujets sont autorisés à passer uniquement 5 heures par jour au lit pendant 7 jours, leurs performances lors du PVT diminuent de jour en jour (le nombre d'erreur augmente) et la facilité à s'endormir augmente (Dinges et coll., 1997, **Figure 22A**). Ceci signifie qu'il existerait un effet cumulatif d'une dette de sommeil entraînant une diminution progressive des performances des individus. De plus, il a été montré que 7 jours de dette de sommeil dégrade les performances d'attention soutenue (PVT) de manière linéaire et selon l'importance de la restriction chronique de sommeil (Belenky et coll., 2003; **Figure 22B**) : un temps passé au lit de 5 heures ou 7 heures entraîne un déclin progressif des performances durant les premiers jours puis une stabilisation de ces

performances jusqu'à la fin du PVT alors qu'un temps passé au lit de 3 heures par jour entraîne une dégradation progressive et continue de ces performances (Belenky et coll., 2003; Cohen et coll., 2010; Mollicone et coll., 2010; Rabat et coll., en soumission; VanDongen et coll., 2003a; **Figure 22B**). Une durée de moins de 4 heures au lit a donc un effet majeur sur l'attention soutenue des individus. De plus, il semble exister une capacité d'adaptation pour une dette de sommeil modérée (5 heures ou 7 heures au lit). Cette adaptation ne permet pas d'avoir des capacités attentionnelles identiques à celle lors de l'état de repos mais permet d'éviter une dégradation continue des performances (Belenky et coll., 2003; **Figure 22B**). Ces effets délétères sont corrigés plus ou moins rapidement en fonction de la qualité et de la quantité de sommeil précédent une expérimentation de dette aiguë de sommeil (Rupp et coll., 2009). Il existe aussi un lien entre l'intensité de la dette de sommeil et les déficits cognitifs (Drake et coll., 2001; **Figure 22C**). En effet, une autre étude a permis d'analyser l'effet d'une dette de sommeil de 8 heures soit à raison de 6 heures au lit pendant 4 jours, soit 4 heures au lit pendant 2 jours, soit une privation d'une nuit entière (Drake et coll., 2001). Les auteurs ont alors observé que l'absence de sommeil pendant une nuit entière a des effets plus délétères sur la mémorisation, la réponse psychomotrice et l'humeur qu'une privation chronique (6 heures au lit pendant 4 jours ou 4 heures au lit pendant 2 jours, Drake et coll., 2001). Par conséquent, plus une dette de sommeil est appliquée de manière aiguë plus elle aura des effets délétères sur les fonctions cognitives.

Une dette chronique de sommeil altère aussi les capacités attentionnelles. Cette altération dépend de l'intensité et de la durée de la dette de sommeil mais aussi du moment de la journée : elle est plus importante le matin (Belenky et coll., 2003; Cohen et coll., 2010; Mollicone et coll., 2010; Rabat et coll., en soumission). Elle peut être compensée dans le temps lorsque la dette chronique est modérée.

c. Effets sur les capacités mnésiques

Tout comme il a été observé lors d'une dette aiguë de sommeil, une dette chronique (4 à 6 heures passées au lit) entraîne une diminution des capacités de mémoire de travail (Lo et coll., 2012; VanDongen et coll., 2003a). Cet effet apparaît lorsque l'individu passe 4 heures au lit ou moins (Drake et coll., 2001) et dure dans le temps lorsqu'un individu réduit son temps de sommeil de 33 % pendant une semaine de manière dose-dépendant : plus la dette de sommeil augmente plus les performances sont altérées (Dinges et coll., 1997).

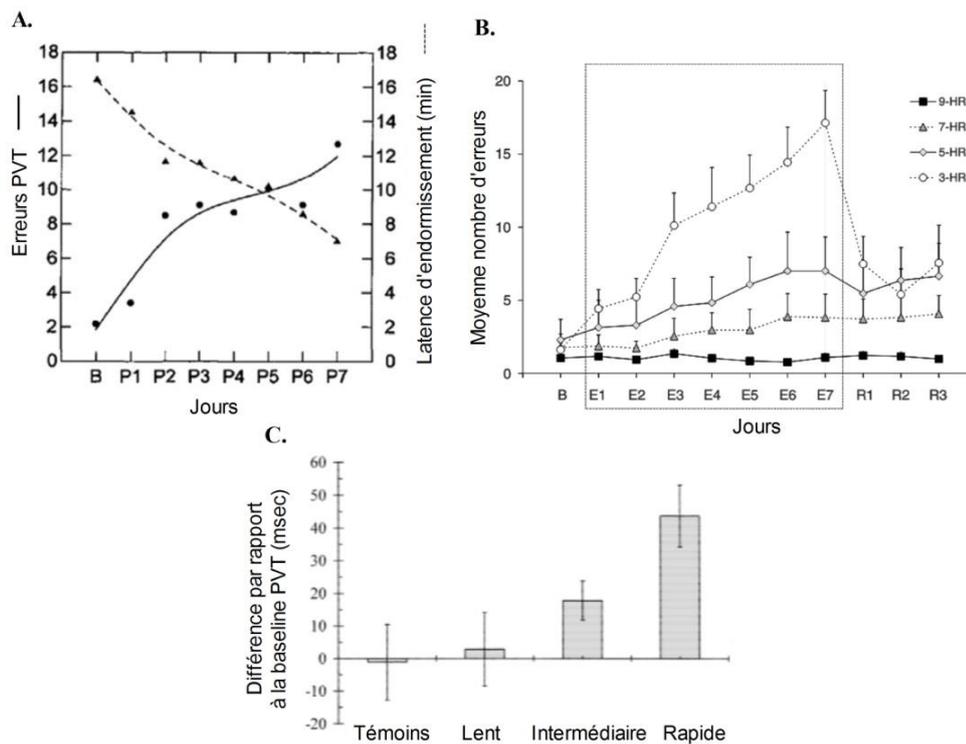


Figure 22 : **A.** Moyenne journalière du nombre d’erreurs lors du test de vigilance psychomotrice (PVT lapses) pour des sujets dont le temps passé au lit est diminué à 5h issue de l’étude de Dinges et coll., 1997 et la latence d’endormissement pour des sujets issus de l’étude de Carskadon et Dement, 1981. Il existe une corrélation négative très forte entre ces deux paramètres en fonction du nombre de jour de restriction ($r=-0.95$; $p=0.0001$). ‘B’ pour baseline et ‘P’ pour privation de sommeil. *Adapté de Dinges et coll., 1997.* **B.** Moyenne du nombre d’erreurs réalisées lors du test du PVT suite à 3 heures (3-HR), 5 heures (5-HR), 7 heures (7-HR) ou 9 heures (9-HR) passées au lit pendant 7 jours (E1 à E7). *Adapté de Belenky et coll., 2003.* **C.** Différence du temps de réaction des individus lors du test du PVT par rapport à la baseline suite à une nuit de sommeil (témoins), 6 heures passées au lit pendant 4 jours (Lent), 4 heures passées au lit pendant 2 jours (Intermédiaire) et une nuit de privation de sommeil (Rapide). *Adapté de Drake et coll., 2001.*

d. Effets sur les émotions

Aucune recherche expérimentale ne s’est intéressée aux effets d’une dette chronique de sommeil sur les émotions. Par contre, plusieurs études ont rapporté une diminution de la qualité de l’humeur des individus lors d’une dette chronique de sommeil (Drake et coll., 2001; VanDongen et coll., 2004; VanDongen et coll., 2003a).

e. Effets sur les fonctions cognitives

Les fonctions cognitives nécessitant l’activité/l’intégrité du CPFvm, comme la prise de décision, semblent particulièrement vulnérables à une dette aiguë de sommeil (Killgore et coll., 2006a). Par contre, une dette chronique de sommeil ne semble pas avoir d’effets sur les préférences des individus pour les choix avantageux sur le long terme lors de l’IGT (Khazaie et coll., 2010). En effet, aucune différence n’est visible entre des individus pouvant dormir moins de 6 heures par nuit pendant 5 jours et ceux pouvant dormir comme ils le souhaitent (Khazaie et coll., 2010). Cette étude présente des limites : elle ne donne pas beaucoup de détails sur la manière dont elle a été menée (calcul du score lors de l’IGT, par exemple) et

présente des résultats très variables entre les individus (score IGT témoins (n=13) : $6, 17 \pm 26$, score IGT privés de sommeil (n=13) : $-5, 17 \pm 24, 95$; $p = 0, 31$; Khazaie et coll., 2010). Ainsi, ces résultats restent à être confirmés. De plus, cette observation est étonnante car les individus atteints de pathologies du sommeil, comme la narcolepsie ou l'apnée du sommeil, montrent une prise de décision altérée (Bayard et coll., 2011; Daurat et coll., 2013; Delazer et coll., 2012). Mais cela pourrait être dû à de nombreux facteurs et non au manque de sommeil en temps que tel. Par contre, il a été mis en évidence qu'une dette chronique de sommeil (4 heures passé au lit pendant 7 jours) altère les fonctions exécutives des individus, lors du test du « Go/No-Go », alors que leurs performances sensori-motrices ne sont pas altérées (Rabat et coll., en soumission). Ceci pourrait s'expliquer par une altération de l'habileté des individus à penser de manière flexible via une augmentation de l'impulsivité et de la réalisation de manière automatique et rigide des tests comportementaux (pour revue : Spaeth et coll., 2012).

En conclusion, même si moins d'études ont porté sur une dette chronique de sommeil plusieurs observations majeures ont pu être mises en évidence : 1) il existe un effet cumulatif d'une dette de sommeil, 2) un temps passé au lit inférieur à 4 heures entraîne une altération progressive et continue des performances et 3) plus une dette de sommeil est appliquée de manière aiguë plus elle aura des effets délétères.

4) Apport des modèles animaux

Nous allons voir ici que le modèle animal permet de modéliser les effets d'une dette de sommeil sur certains processus cognitifs. Je présenterai aussi des exemples montrant que cette modélisation est primordiale afin de déterminer les mécanismes cellulaires et moléculaires expliquant les déficits cognitifs observés. J'ai choisi de présenter les résultats obtenus chez l'animal dans le même ordre que ceux obtenus chez l'homme afin d'en faciliter la lecture et la comparaison. Le peu d'études portant sur les effets d'une dette chronique sur les processus cognitifs chez l'animal sont présentés à la fin de ce paragraphe.

a. Validité du modèle animal

L'organisation du cycle veille-sommeil diffère entre l'homme et l'animal. Premièrement, les rongeurs sont des animaux nocturnes et donc dorment la majorité de la journée et sont actifs durant la nuit. Deuxièmement, les rongeurs ont souvent un sommeil polyphasique, contrairement à l'homme, c'est-à-dire qu'ils répartissent leur sommeil en plusieurs phases au cours de la journée (Mistlberger, 2005 ; Timo-Iaria et coll., 1970). La pertinence d'utiliser un

modèle animal afin d'étudier les déficits cognitifs engendrés par celle-ci peut alors poser question. Nous avons vu précédemment qu'un modèle animal doit respecter certains critères (Gardier et coll., 2009):

- la validité apparente : suite à une dette de sommeil, des déficits cognitifs sont observés chez l'homme tout comme chez l'animal (McCoy et Strecker, 2011; Killgore, 2010),
- la validité de construction : l'activité électrique cérébrale est plus lente pendant le sommeil lent et plus importante pendant le sommeil paradoxal chez l'homme et chez les rongeurs (Iber et coll., 2007 ; Libourel et coll., 2015; Mistlberger, 2005 ; Timoniar et coll., 1970),
- la validité prédictive : l'effet éveillant du modafinil (psychostimulant), par exemple, est observé à la fois chez l'homme et chez le rongeur (Bastuji et Jouvet, 1988; Touret et coll., 1995).

Par conséquent, malgré les limites de ce modèle expérimental, l'étude des effets délétères d'une dette de sommeil sur les processus cognitifs chez la souris semble prometteuse.

b. Effets d'une dette aiguë de sommeil chez l'animal

Les études présentées ci-dessous sont issues de protocoles de privation totale ou partielle de sommeil afin de ne pas exclure une partie des expérimentations présentes dans la littérature. La forme de privation de sommeil est toujours précisée afin éviter toute confusion.

- Effets sur la perception sensorielle

Les effets d'une dette aiguë de sommeil sur la perception sensorielle ont aussi été mis en évidence chez l'animal, notamment lors de la perception de la douleur (pour revue : Lautenbacher et coll., 2006). Une privation de sommeil paradoxal diminue le seuil de nociception signifiant que la douleur est plus rapidement ressentie pendant la période de privation de sommeil mais aussi 96 heures après la fin de celle-ci (HakkiOnen et coll., 2001; Hicks et coll., 1978). L'une des premières études qui s'est intéressée aux mécanismes sous-tendant ce phénomène a analysé l'effet d'une privation de sommeil paradoxal combinée à une injection intracérébrale d'opioïdes ou d'enzymes de dégradation des monoamines, comme la monoamine oxydase (MAO, Ukponmwan et coll., 1986a; Ukponmwan et coll., 1986b). Il a ainsi été mis en évidence que la potentialisation du rôle analgésique des opioïdes par les monoamines est abolie suite à une privation de sommeil. Par conséquent, il est aujourd'hui proposé que les effets analgésiques et anxiogéniques des opioïdes endogènes sont dépendant

de la qualité du sommeil, ce phénomène impliquant plusieurs monoamines comme la sérotonine ou la dopamine (Skinner et coll., 2011; pour revue : Lautenbacher et coll., 2006).

- Effets sur les capacités attentionnelles

Les effets d'une dette de sommeil sur les capacités attentionnelles ont aussi été étudiés chez l'animal, notamment grâce à un test, analogue au PVT, développé chez le rat. Il a alors été mis en évidence un effet délétère sur les performances attentionnelles des rats suite à une dette aiguë de sommeil (pour revue : Christie et coll., 2008a; Christie et coll., 2008b; Córdova et coll., 2006; Godoi et coll., 2005; Liu et coll., 2011; Oonk et coll., 2015; McCoy et Strecker, 2011 ; vanEnkhuizen et coll., 2014). En effet, suite à 4, 7 ou 10 heures (Córdova et coll., 2006), 24 heures (Christie et coll., 2008a; Christie et coll., 2008b; Oonk et coll., 2015), 36 heures (vanEnkhuizen et coll., 2014) ou 96 heures (Godoi et coll., 2005; Liu et coll., 2011) d'éveil prolongé, la latence de réponse des animaux et le nombre d'omissions, augmentent. De manière intéressante, la diminution des performances est associée à la longueur de la dette aiguë de sommeil, tout comme ce qui est observé chez l'homme (Doran et coll., 2001) : plus la dette accumulée est importante plus les performances des animaux se détériorent (Córdova et coll., 2006). De plus, le modèle animal a permis d'étudier l'implication du modafinil et de l'adénosine, sur les capacités d'attention soutenue suite à une dette aiguë de sommeil. Il a alors été mis en évidence qu'une perfusion intracérébrale d'adénosine par microdialyse, d'une durée de 2 heures au niveau du télencéphale basal, entraîne une diminution des performances des animaux similaires à ce qui est observé suite à 24 heures d'éveil prolongé (Christie et coll., 2008b). Ceci a permis de mettre en évidence que les observations réalisées chez l'homme sont en lien avec l'accumulation d'adénosine au niveau du télencéphale basal (pour revue : McCoy et Strecker, 2011). Le modèle animal a donc permis de mieux appréhender l'implication causale de l'adénosine dans les effets cellulaires d'une dette de sommeil sur les processus d'attention soutenue.

- Effets sur les capacités mnésiques

De nombreuses techniques comportementales, électrophysiologiques, biochimiques, ou encore moléculaires, ont permis d'étudier comment les processus mnésiques sont facilités par le sommeil et, à l'inverse, perturbés par une dette de sommeil. Tout comme ce qui a été observé chez l'homme, le sommeil joue un rôle primordial chez l'animal lors de la mémorisation d'un nouveau souvenir, de sa consolidation, ainsi que de son utilisation (pour revue : Abel et coll., 2013; Havekes et coll., 2015) durant une fenêtre temporelle bien spécifique (Graves et coll., 2003). En effet, il a été montré que l'activité neuronale préfrontale

observée durant l'apprentissage d'une nouvelle règle est rejouée durant le sommeil (Peyrache et coll., 2009), révélant ainsi l'importance du sommeil lors de la consolidation d'un nouveau souvenir.

L'utilisation de la méthode de l'optogénétique chez l'animal (permettant de stimuler ou inhiber spécifiquement une population de neurones en associant des techniques génétiques et optiques) a mis en évidence qu'une fragmentation du sommeil, lorsque la durée des épisodes de sommeil est inférieure à 70% du sommeil normal, pendant les 4 heures suivant l'apprentissage altère les capacités mnésiques dépendantes de l'hippocampe (Rolls et coll., 2011). De manière intéressante, la plupart des études indiquent qu'une dette de sommeil, avant le conditionnement, a un effet plus délétère sur les processus d'apprentissage et de mémorisation nécessitant l'implication de l'hippocampe (McDermott et coll., 2003; Ruskin et coll., 2004; pour revue : Havekes et coll., 2015). De plus, il a été montré que le volume de l'hippocampe diminue suite à une dette chronique de sommeil chez la rat (Novati et coll., 2011). Ces observations montrent que cette structure cérébrale est particulièrement sensible à une dette de sommeil. Des études récentes ont montré qu'une privation de sommeil altère la plasticité neuronale hippocampique (Ravassard et coll., 2016; Ravassard et coll., 2015) ainsi que la neurogenèse hippocampique, jouant un rôle fondamental lors de l'apprentissage et lors de la mémorisation (Deng et coll., 2010), ainsi que la prolifération de nouveaux neurones (Meerlo et coll., 2009). Ces études ont aussi permis de mettre en évidence le rôle indispensable, et dose dépendant, du sommeil paradoxal : la quantité de sommeil paradoxal est corrélée, de manière bi-directionnelle, aux performances lors d'un test de conditionnement opérant mais aussi à l'expression du gène *Egr1*, un marqueur indirect de l'activité neuronale et de la plasticité synaptique, spécifiquement dans la région CA1 de l'hippocampe (Ravassard et coll., 2016). Ces résultats suggèrent qu'une dette de sommeil influe négativement sur les signalisations cellulaires et moléculaires permettant la formation du souvenir et son maintien dans le temps (pour revue : Havekes et coll., 2015). Il a été proposé que la formation d'un nouveau souvenir résulte de l'intégration du souvenir en lui-même combiné à la perception de l'état interne de l'animal au moment de la formation celui-ci. Il a récemment été mis en évidence que ces éléments sont tous deux nécessaire à la consolidation et à la réactivation du souvenir (Gisquet-Verrier et coll., 2015). Il est donc possible que les déficits mnésiques observés proviennent du fait qu'une dette de sommeil entraîne une modification interne drastique de l'individu (humeur, perception de l'environnement...).

Bien que les tests réalisés chez l'homme et chez l'animal ne soient pas identiques, les effets d'une dette de sommeil sur les capacités mnésiques observés semblent similaires : une dette

de sommeil altère les processus mnésiques. C'est pourquoi le modèle animal est très utilisé en recherche afin de comprendre les mécanismes induisant ces altérations.

- Effets sur les émotions

Nous avons vu précédemment qu'une dette de sommeil modifie la perception de la valeur émotionnelle chez l'homme. Tout d'abord, chez le rat, une situation de défaite sociale modifie l'architecture du sommeil : ils présentent une quantité d'ondes lentes plus importante (Kinn et coll., 2008) mais est-ce que le sommeil modifie aussi la valeur émotionnelle de l'animal ? L'un des problèmes rencontrés ici est de modéliser les émotions chez l'animal. C'est pourquoi les auteurs ont plutôt étudié les effets d'une dette de sommeil sur l'anxiété (test de l'openfield) ou sur la peur (test du 'fear conditioning'). Le 'fear conditioning' consiste à apprendre à un animal qu'une partie du dispositif expérimental est associé à un élément aversif (puff d'air, choc électrique...). L'animal est replacé dans ce dispositif expérimental, de 1 heure à 24 heures après l'apprentissage. Le temps passé au niveau de l'emplacement contenant, auparavant, l'élément aversif est alors mesuré, sachant que l'animal va normalement chercher à éviter cet endroit. Il est communément observé que suite à une dette de sommeil, les animaux ne passent pas moins de temps au niveau de l'emplacement qui contenait l'élément aversif et donc qu'une dette de sommeil diminue la peur ou altère la mémoire émotionnelle (Fernandes-Santos et coll., 2012; Hicks et coll., 1978; Ogilvie et Broughton, 1976; Patti et coll., 2010; Ravassard et coll., 2016). De plus, il a été observé que l'encodage de souvenir lié à la peur sont plus facilement altérés lorsqu'ils sont hippocampe dépendant et non lorsqu'ils sont amygdale dépendant (pour revue : Havekes et coll., 2015). Cette observation peut sembler étonnante car il a plutôt été observé chez l'homme qu'une dette de sommeil amplifie les souvenirs négatifs et pousse les individus à plutôt considérer leur environnement comme moins clément. La difficulté que représente la modélisation des émotions chez l'animal empêche donc l'étude des émotions sans apprentissage contrairement à l'homme. Il est donc difficile de distinguer si les déficits observés sont mnésiques ou émotionnels.

- Effets sur les fonctions exécutives

Les études portant sur les effets d'une dette de sommeil sur la flexibilité comportementale sont, par contre, très peu référencées. Deux études ont montré qu'une dette de sommeil n'altère pas les capacités de flexibilité comportementale lors d'un test d'inversion de la règle (Hagewoud et coll., 2010; Leenaars et coll., 2012) mais que, par contre, la stratégie adoptée par les animaux est modifiée suite à une dette de sommeil (Hagewoud et coll., 2010).

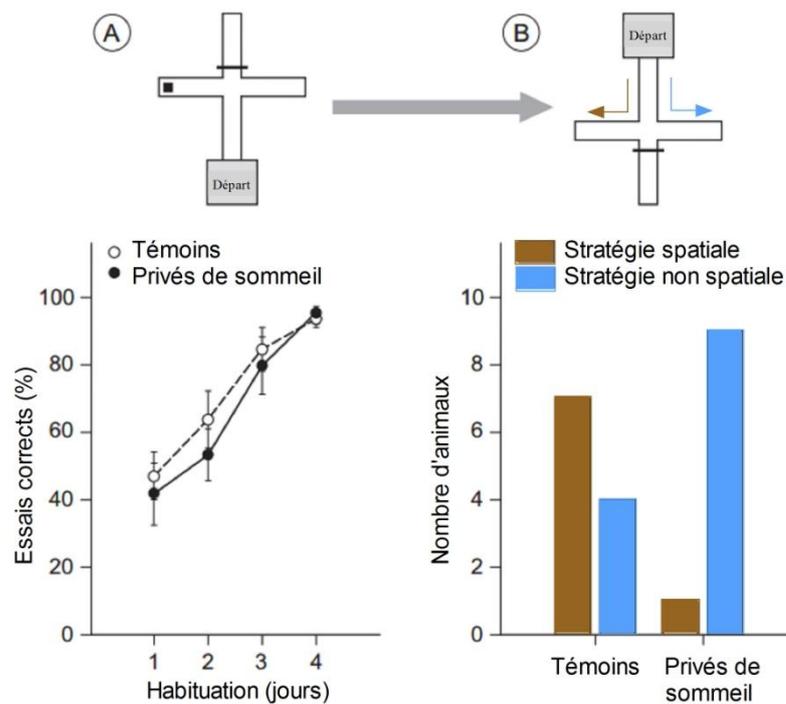


Figure 23 : Résultats obtenus lors d'un test de mémoire pour des animaux privés de sommeil (ronds noirs) ou non privés de sommeil (ronds blancs). La privation de sommeil pousse les animaux à choisir une stratégie non-spatiale qui n'est pas dépendante de l'hippocampe mais du striatum. *Adapté de Hagerwoud et coll., 2010.*

Pour cela, des souris sont soumises à un test dans un labyrinthe en forme de T où elles doivent se souvenir où se trouve la nourriture. Comme vu précédemment (I), elles peuvent soit mémoriser la localisation de la nourriture grâce à des indices spatiaux (apprentissage spatial) soit mémoriser uniquement le fait que la nourriture se trouve à leur droite ou à leur gauche (apprentissage non-spatial, Hagerwoud et coll., 2010). La première stratégie nécessite l'implication de l'hippocampe et la deuxième celle du striatum (Packard et McGaugh, 1996). Il a alors été montré qu'une privation totale de sommeil de 5 heures n'a aucun effet sur les performances des animaux : les animaux privés de sommeil retrouvent la nourriture autant de fois que les animaux non-privés de sommeil. Par contre, lorsque les expérimentateurs retournent le labyrinthe, seules les souris non privées de sommeil sont capables de retrouver la nourriture. Par conséquent, les animaux privés de sommeil optent pour une stratégie non spatiale et donc striatum-dépendant plutôt que hippocampe-dépendant (Packard et McGaugh, 1996). Ceci montre que les animaux privés de sommeil compensent les effets délétères de la dette de sommeil sur l'hippocampe en utilisant d'autres réseaux neuronaux, ici ceux impliquant le striatum (Hagerwoud et coll., 2010 ; **Figure 23**) conduisant à une flexibilité comportementale moins importante (Packard et McGaugh, 1996). Cette hypothèse a aussi été proposée par d'autres études (Watts et coll., 2012). Une autre étude a confirmé cette hypothèse en montrant que les capacités de flexibilité comportementale, lorsque la règle est

modifiée au cours du test, sont altérées chez le rat suite à 24 heures de privation de sommeil (pour revue : McCoy et Strecker, 2011).

Une dette de sommeil induit donc une diminution de la flexibilité comportementale. Les travaux réalisés chez l'animal ont permis de montrer que cette altération provient du fait que les animaux favorisent plutôt une stratégie dépendante du striatum que de l'hippocampe

c. Effets d'une dette chronique de sommeil chez l'animal

Les études chez l'animal ont permis de mettre en évidence qu'une dette chronique de sommeil diminue l'activité cérébrale et augmente le nombre de micro-sommeil pendant l'éveil tout en augmentant le nombre d'ondes lentes durant le sommeil (Kim et coll., 2007). Ces modifications de l'activité cérébrale sont cohérentes avec les déficits mnésiques et attentionnels observés chez le rongeur (Deurveilher et coll., 2015 ; Hairston et coll., 2005 ; Zielinski et coll., 2013). En effet, 6 heures de privation de sommeil pendant 4 jours, entraînent des déficits mnésiques chez le rat (Hairston et coll., 2005) et 4 heures de privation pendant 11 jours, n'altèrent pas l'anxiété des animaux mais altèrent leur apprentissage spatial (Zielinski et coll., 2013). Ces perturbations sont liées à une diminution de l'activité hippocampique (Zielinski et coll., 2013). Pourtant, il a aussi été mis en évidence qu'une dette chronique de sommeil (4 heures de sommeil pendant 5 jours) augmente la quantité de sommeil paradoxal uniquement le premier jour, à partir du deuxième jour cette augmentation n'est plus observée (Kim et coll., 2007). Il a d'ailleurs été mis en évidence qu'une privation de sommeil (à raison d'une série de cycle de 4 heures composés de 3 heures de privation de sommeil suivies d'une heure de sommeil), altère capacités attentionnelles des animaux (rPVT) au bout de 28 heures mais, à partir de 58 heures, une amélioration des performances est observée jusqu'à revenir à un niveau basal (Deurveilher et coll., 2015). Il a alors été proposé que cette adaptation à une dette de sommeil provienne d'une habitude des rats au rPVT, d'une augmentation de la quantité de micro-sommeil ou encore de l'augmentation des ondes lentes, ayant pour conséquences une diminution de la quantité d'adénosine, elle-même ayant un effet délétère sur les performances lors du rPVT (Deurveilher et coll., 2015). Le modèle animal a donc permis d'avoir une meilleure idée des mécanismes sous-tendant une habitude à une dette chronique de sommeil.

D. Les effets d'une privation de sommeil sur le stress

La privation de sommeil peut être considérée comme un stressor (McEwen, 2006). De plus, le dispositif expérimental peut engendrer un stress important chez l'animal. Les mécanismes de réponses à un stress n'étant pas étudiés dans ce travail de thèse, je ne vais que les définir succinctement puis je dresserai une revue rapide des données de la littérature portant sur le stress engendré par une dette de sommeil.

1) Mécanismes de réponse à un stress

Lorsqu'un individu se trouve dans une situation perçue comme stressante, son organisme va déclencher un ensemble de mécanismes pour maintenir son homéostasie et pouvoir répondre à un potentiel danger. La réponse immédiate à un stress est l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HPA) via les communications noradrénergiques. L'activation de cet axe résulte en la stimulation de neurones hypothalamiques (les neurones parvocellulaires). Ces neurones sont situés dans le noyau paraventriculaire et libèrent des neuropeptides (hormone corticotrope et arginine-vasopressine) au niveau du système porte hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion de l'ensemble de ces molécules stimule la sécrétion de l'ACTH (adrénocorticotropine). L'ACTH a pour rôle d'activer les glandes surrénales qui sécrètent des glucocorticoïdes : le cortisol chez l'homme et la corticostérone chez l'animal. Cette hormone va agir en tant que régulateur sur l'HPA, notamment via les récepteurs sérotoninergiques. De plus, une libération de catécholamine (noradrénaline et adrénaline) est observée lors d'un stress car celui-ci active le système nerveux sympathique (pour revue : Tilbrook et Clarke, 2006). La réponse à un stress nécessite donc l'implication de nombreuses molécules qui agiront au niveau cérébral et périphérique.

2) Expérimentations portant sur le stress engendré par une dette de sommeil

Certaines études se sont intéressées aux effets stressants d'une privation de sommeil en mesurant, par exemple, le taux plasmatique des hormones de stress ou encore le niveau d'anxiété (Hagewoud et coll., 2010). Les données de la littérature ne vont pas toutes dans le même sens. En effet, certaines études ont montré qu'une privation de sommeil entraîne une activation de l'HPA à la fois chez l'homme (Leproult et coll., 1997) et chez le rongeur (Ma et coll., 2014; Sgoifo et coll., 2006; Suchecki et coll., 2002; Tobler et coll., 1983) et d'autres

montrent l'inverse (Hagewoud et coll., 2010; Novati et coll., 2011; Roman et coll., 2005). L'une des explications pourrait être le dispositif expérimental utilisé (Meerlo et coll., 2008). En effet, la méthode du « gentle handling », par exemple, ne semble pas modifier le taux plasmatique en corticostérone (Hagewoud et coll., 2010; Novati et coll., 2011; Roman et coll., 2005) alors que la méthode du 'disk-over-water' ou de l'« alternating plateforme » engendre une augmentation de ce taux plasmatique. Une autre étude permet d'expliquer ces différences : les taux de corticostérone et d'ACTH sont augmentés tout de suite après 96 heures de privation de sommeil mais redescendent à un niveau basal seulement 20 minutes après la fin de cette privation de sommeil (Suchecki et coll., 2002).

Outre ces observations, l'augmentation du taux de corticostérone observé suite à une dette de sommeil a été proposé comme n'étant pas la cause principale des déficits cognitifs observés (Tiba et coll., 2008). Pour cela, des auteurs ont pratiqué une surrénalectomie (= ablation des glandes surrénales) avant la réalisation d'un test de conditionnement opérant contextuel lié à la peur, sous dette de sommeil. Cette intervention n'a pas modifié les altérations mnésiques observées suite à une dette de sommeil. Ceci montre que les effets délétères d'une dette de sommeil ne sont pas uniquement dus à un stress.

Par conséquent, il n'existe pas encore de consensus concernant l'effet stressant d'une dette de sommeil. Par contre, les données de la littérature tendent à montrer qu'une dette de sommeil active les mécanismes de réponse à un stress de manière différentielle, en fonction du dispositif expérimental, et de manière non-durable dans le temps (le retour à l'équilibre semble avoir lieu très rapidement). De plus, ces mécanismes de réponses à un stress ont été proposés comme indépendants des altérations des performances cognitives suite à une dette de sommeil.

E. Conclusion

Malgré le fait que le sommeil soit reconnu comme un processus physiologique indispensable à la survie de toutes les espèces, son fonctionnement ainsi que son rôle ne sont pas encore totalement élucidés. Le sommeil a un effet réparateur général sur l'organisme : immunitaire et énergétique, mais aussi au niveau cérébral : synaptique et glymphatique. Les nombreuses méthodes d'exploration du sommeil (notamment la polysomnographie) ont permis de déterminer les caractéristiques des différents stades du sommeil (lent léger, lent profond puis paradoxal). Ces stades se différencient notamment par l'activité électrique du cerveau : plutôt ralentie pendant le sommeil lent et proche de l'éveil pendant le sommeil paradoxal. Le sommeil est donc un processus dynamique. Par contre, les structures cérébrales frontales présentent une activité diminuée tout au long du sommeil ce qui pourrait contribuer à leur préservation/régénération pendant le sommeil. En effet, comme décrit ci-dessus, et malgré l'utilisation de protocoles très variables, il existe de nombreuses altérations des fonctions cognitives (capacités attentionnelles, mnésiques, émotionnelles, exécutives, flexibilité comportementale et prise de décision) suite à une dette de sommeil aiguë ou chronique chez l'homme. Pour les capacités attentionnelles, ces altérations sont progressives et dépendantes du cycle veille-sommeil. Une dette chronique modérée de sommeil a aussi des effets délétères. Elle entraîne un déclin initial des capacités cognitives puis une stabilisation à un niveau sous optimal et donc, d'une certaine façon, une habituation. Le développement de protocoles de privation de sommeil chez l'animal a permis de mieux comprendre les bases neurales sous-tendant ces déficits cognitifs. Par exemple, l'hippocampe est particulièrement sensible à une dette de sommeil et l'adénosine a un effet délétère sur les performances attentionnelles. Les études portant sur les effets d'une dette chronique de sommeil sur des processus cognitifs chez l'animal, telle que la prise de décision, sont par contre beaucoup moins référencées et restent donc à être étudiées plus en détail.

Par conséquent, les études réalisées jusqu'à maintenant ont permis de mettre en évidence l'importance du sommeil pour les processus cognitifs et exécutifs chez l'homme. Malgré ces observations, de nombreuses études doivent encore être réalisées chez l'animal afin, notamment, de mieux en comprendre les bases neurales. De plus, il est à noter que certains individus sont plus vulnérables que d'autres à une dette de sommeil. Les caractéristiques de ces différences interindividuelles sont détaillées dans la partie suivante.

III. Différences interindividuelles et vulnérabilité à une dette de sommeil

Lors de ce travail de thèse, je me suis intéressée aux différences interindividuelles lors des processus décisionnels chez la souris. C'est pourquoi, lors de cette troisième partie, je reviens sur les observations qui ont été faites sur les différences interindividuelles lors de la réalisation de tâches cognitives, chez l'homme et chez l'animal, et leur lien avec des traits comportementaux spécifiques (III, A). Certains traits comportementaux ont été associés à une vulnérabilité aux développements de certaines psychopathologies. Cet aspect est présenté dans la suite de cette partie (III, B). Nous verrons que les variabilités entre individus sont augmentées par un environnement défavorable, comme par exemple lors d'une dette de sommeil (Frey et coll., 2004). De plus, certains individus sont plus vulnérables que d'autres aux effets délétères cognitifs d'une dette de sommeil. C'est pourquoi, je présente, à la fin de cette partie, les effets différentiels d'une dette de sommeil sur les fonctions cognitives ainsi que les bases neurales sous-tendant ces observations (III, C).

A. Différences interindividuelles constatées lors de la prise de décision grâce à l'Iowa Gambling Task

1) Mise en évidence expérimentale

Face à une même situation, tous les individus ne vont pas adopter le même comportement ou la même stratégie comportementale. Ces différences peuvent être modulées par l'état interne de l'individu (état émotionnel, son vécu... ; vandenBos et coll., 2009), l'environnement dans lequel il se trouve (potentiellement 'stresseur', familial ou inconnu... ; Brevers et coll., 2015) mais aussi à ses caractéristiques telles que son âge (Beitz et coll., 2014) ou son genre (Bolla et coll., 2004). Si des individus sains se trouvent dans une situation où seuls deux choix sont en concurrence, ils choisiront normalement tous l'option avantageuse. La rapidité avec laquelle le choix sera fait peut varier mais le choix en lui-même sera similaire. A l'inverse, lorsque l'effort cognitif est augmenté, par une incertitude et une complexité des choix plus importante (effet différé de la récompense, incertitude ou récompense obtenue selon une règle probabiliste) par exemple, les stratégies des individus seront plus variables.

Ainsi en utilisant un test combinant mémoire de travail et vigilance, Caggiano et Parasuraman ont constaté un déclin progressif des performances lorsque les résultats sont étudiés à l'échelle d'un groupe mais pas à l'échelle individuelle (Caggiano et Parasuraman, 2004). Lors de ce test, l'individu doit retenir l'emplacement ou la couleur d'un symbole à l'essai « n » afin de restituer cette information à l'essai « n + 2 », il s'agit du test de mémoire de travail. Pendant ce test, un indice apparaît de manière aléatoire sur l'écran et l'individu doit appuyer le plus vite possible sur la lettre Z du clavier, il s'agit d'un test d'attention sélective. Malgré le déclin progressif des performances globales, seulement 40% des individus voient leurs performances décliner exactement de la même manière que le groupe entier. Les autres participants, quant à eux, ont des performances stables ou diminuant seulement légèrement dans le temps. Ces données permettent de mettre en évidence deux éléments : l'existence de variabilité interindividuelles lorsque la ressource cognitive demandée est élevée et l'importance de prendre ces différences en compte afin d'éviter de généraliser une observation qui peut sembler globale, mais qui porte en réalité que sur une portion d'individus (Parasuraman et Jiang, 2012).

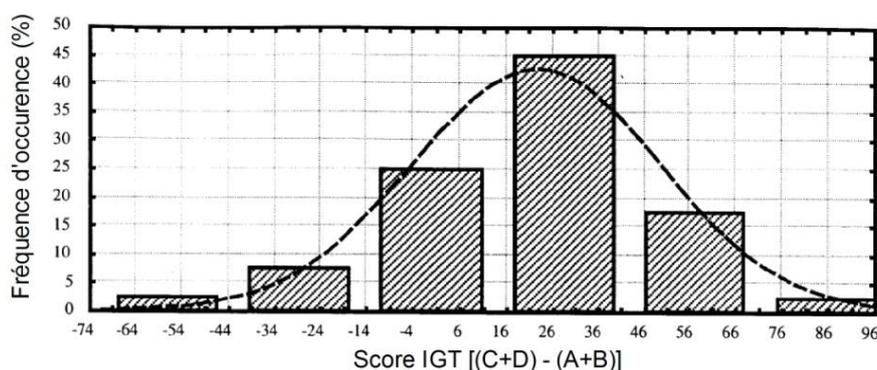


Figure 24 : Fréquence d'occurrence des scores tout au long d'une version modifiée de l'IGT. La répartition des individus est de nature Gaussienne : la majorité des individus orientent leur choix vers les bonnes options et une minorité favorise soit très fortement les options avantageuses sur le long terme soit, au contraire, les options désavantageuses sur le long terme. *Adapté de Bechara et coll., 2001.*

L'Iowa Gambling Task (IGT) est un test de prise de décision en situation ambiguë qui permet d'observer et d'étudier ces différences interindividuelles. En effet, lors de la réalisation de l'IGT, environ 30% des sujets sains sont incapables d'orienter, à la fin du test, leurs choix vers les options avantageuses (Adinoff et coll., 2003; Bechara et coll., 2002; Crone et coll., 2004). Pour parvenir à ces choix avantageux, les sujets doivent être capables d'ignorer les récompenses immédiates associées à plus de risque sur le long terme. Au sein d'une population de sujets sains réalisant l'IGT, les individus n'adoptent donc pas tous la même

stratégie. Malgré cela, la majorité des articles ne traitent pas de cette question. En effet, les résultats sont le plus souvent étudiés à l'échelle d'un groupe d'individus sains (choisissant les options avantageuses sur le long terme) vs. un autre groupe en situation pathologique (choisissant les options désavantageuses sur le long terme, Bechara et coll., 1994; Bechara et Damasio, 2002). Cette interprétation permet d'étudier les différences liées à un déficit décisionnel, notamment pour certaines pathologies ou lésions cérébrales, mais ne donne aucune possibilité d'étudier la ou les stratégie(s) individuelle(s) adoptée(s) par des individus sains. Des constats similaires ont été rapportés pour la majorité des études utilisant le modèle animal (deVisser et coll., 2011c). Outre les individus ne choisissant pas les options avantageuses sur le long terme à la fin de l'IGT, la variabilité des choix des individus a été mise en évidence très tôt grâce à une version modifiée de l'IGT (Bechara et Damasio, 2002; Bechara et coll., 2001). En effet, la représentation proposée par Bechara en 2001 permet d'observer la répartition Gaussienne des choix des individus en fonction de leurs préférences tout au long d'un test adapté de l'IGT classique (Bechara et coll., 2002, **Figure 24**). Malgré cette observation, Bechara et collaborateurs n'ont pas cherché à étudier la raison de ces différences interindividuelles car il s'intéresse aux bases neurales des déficits pathologiques.

Les travaux de Bull et collaborateurs (2015) ont proposé une étude de ces différences interindividuelles. Lors de ce travail, les individus sont séparés en quatre sous-groupes en fonction de leurs préférences. De manière intéressante, 30% des individus choisissent les options défavorables sur le long terme. Quant aux individus choisissant les options avantageuses, ils sont séparés en trois profils distincts : 1/3 des individus choisissant majoritairement le premier tas de cartes avantageuses sur le long terme (choix 1, voir première partie (I), **Figure 10**), 1/4 des individus choisissant majoritairement le deuxième tas de cartes avantageuses sur le long terme (choix 2, voir première partie (I), **Figure 10**) et enfin, 10% des individus choisissent autant le premier que le deuxième tas de cartes avantageuses (Bull et coll., 2015). Cette étude récente confirme qu'il existe différentes stratégies, au sein d'une population saine, lors de l'exécution de la tâche de l'IGT. Malheureusement, les raisons de l'émergence et de l'existence de ces différentes stratégies décisionnelles n'ont pas été analysées dans cette étude. Seule l'hypothèse selon laquelle la sensibilité des individus à la récompense/pénalité diffère est émise (Bull et coll., 2015). L'existence de plusieurs profils comportementaux a été également mise en évidence lors de l'adaptation de l'IGT chez le rat (le Rat Gambling Task) : certains animaux préfèrent les options avantageuses, d'autres les options désavantageuses et enfin, d'autres encore ont une stratégie intermédiaire (Rivalan et coll., 2009).

Des différences interindividuelles ont donc été décrites, tant chez l'homme que chez l'animal, même si les études rapportant de telles observations restent minoritaires. De plus, dans la majorité des études, ces différences sont uniquement constatées, et non analysées dans le détail (raison de l'émergence de ces différences interindividuelle ou caractérisation de celle-ci par exemple). Dans le peu d'études portant sur ces différences interindividuelles, les avis divergent concernant la manière de répartir les individus/animaux, en fonction de leurs choix. Certaines études se focalisent uniquement sur la capacité à résoudre le test (bons ou mauvais choix) et donc sur un potentiel déficit décisionnel (Bechara et coll., 1994). D'autres études s'intéressent plutôt à la stratégie choisie lors du test (3 ou 4 sous-groupes) et donc à la variabilité interindividuelle au sein d'une population (Bull et coll., 2015; Rivalan et coll., 2009). Ces différences interindividuelles peuvent potentiellement s'expliquer par certains traits comportementaux (anxiété, recherche de sensation...) et certaines capacités cognitives (mnésique, flexibilité...) propres à l'individu. Il est aussi possible que ces observations ne soient pas figées dans le temps mais évoluent avec celui-ci. Ces facteurs influant sur la prise de décision sont développés dans la partie suivante.

2) Facteurs de variabilité influant sur les processus décisionnels

La majorité des études présentées ci-dessous sont issues de résultats obtenus sur des sujets sains. Dans la mesure du possible, les résultats établissent un lien entre des traits comportementaux individuels non-pathologiques, ou des capacités cognitives, et des différences interindividuelles observées lors de la prise de décision, notamment lors de l'IGT.

a. Traits comportementaux influant sur les processus décisionnels

Un trait comportemental correspond à un aspect anatomique, physiologique, moléculaire ou comportemental permettant de caractériser une espèce ou les variabilités au sein d'une espèce. Par exemple, certains individus seront plus anxieux que d'autres.

- L'anxiété/la sensibilité à un stress

Dans un environnement non-tressant, les performances d'individus présentant un état d'anxiété extrême (trop anxieux ou pas assez anxieux) sont altérées lors de l'IGT (deVisser et coll., 2010). En effet, une anxiété non-excessive permet de s'adapter à son environnement, alors qu'une anxiété excessive, ou trop faible, entraîne une altération des processus cognitifs et donc décisionnels (Robinson et coll., 2015; Worthy et coll., 2014). L'anxiété semble donc être un modulateur des processus décisionnels. L'effet d'un stresser sur les processus

décisionnels est également modulé par le niveau d'anxiété général de l'individu (Robinson et coll., 2015; **Figure 25**): plus un individu est de nature anxieuse plus ses capacités décisionnelles seront altérées dans un environnement stressant. A l'échelle d'un groupe, soumettre des individus à un stress (faire croire aux participants qu'ils vont devoir réaliser un petit discours en public en expliquant, par exemple, ce qu'ils n'aiment pas chez eux) avant de réaliser l'IGT provoque une modification des préférences en fonction du genre des individus (plus de mauvais choix pour les hommes et de bon choix pour les femmes, Preston et coll., 2007; vandenBos et coll., 2009). Il a été proposé que la sécrétion de glucocorticoïdes permet à l'individu/animal de s'adapter à la présence d'un stressor environnemental (Piazza et LeMoal, 1997). Pourtant, tous les individus/animaux n'ont pas la même amplitude de sécrétion de glucocorticoïdes, ni le même retour au niveau de base, suite à la présentation d'un stressor (Dellu et coll., 1996; vandenBos et coll., 2009). Par conséquent, la variabilité existant lors de la réponse à un stressor peut influencer les performances à l'IGT. De plus, les glucocorticoïdes ont un effet sur la physiologie des synapses, la régulation des circuits de réponse à un stress mais aussi sur le comportement notamment concernant l'adaptation à un environnement (pour revue : Myers et coll., 2014). En effet, l'une des cibles privilégiées des glucocorticoïdes est le cortex préfrontal (CPF) mais aussi l'hippocampe et l'amygdale (pour revue : Dedovic et coll., 2009), qui sont des structures cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives et donc lors des processus décisionnels. Un stress aigu entraîne une augmentation des neurotransmissions glutamatergiques et une diminution des transmissions inhibitrices au niveau du CPFm (pour revue : Myers et coll., 2014). Un stress chronique modifie la morphologie et la complexité des cellules dendritiques, ce qui diminue l'excitabilité des neurones glutamatergiques préfrontaux (pour revue : McKlveen et coll., 2015). Ces effets ont pour conséquence des déficits mnésiques (Wolf, 2003) mais aussi une modulation des processus cognitifs et émotionnels (Campeau et coll., 2011) pouvant mener à des stratégies comportementales inadaptées car inflexibles (Dias-Ferreira et coll., 2009; Schwabe et Wolf, 2011). Par conséquent, dans un cadre non pathologique, le niveau d'anxiété d'un individu et sa réactivité biologique face à un stress (augmentation du taux de glucocorticoïdes) pourraient expliquer, au moins en partie, les différences interindividuelles dans les profils et réponses décisionnelles observées lors de l'IGT.

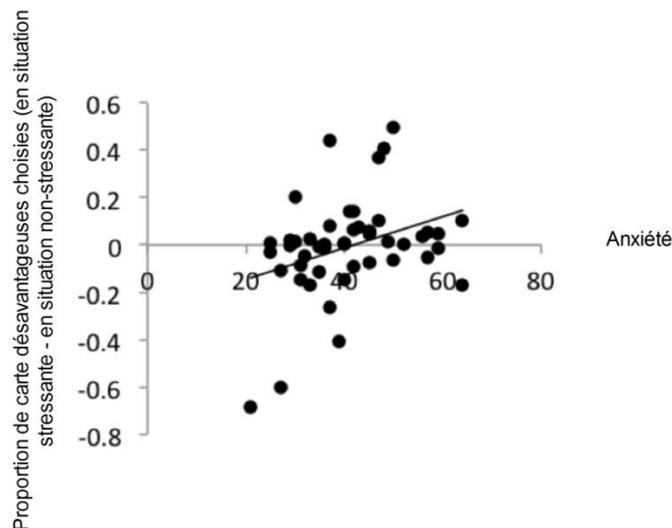


Figure 25 : Résultats obtenus par Robinson et collaborateurs (2015) en réalisant le test de l'IGT, soit dans des conditions stressantes (possibilité de recevoir un choc électrique) soit dans des conditions standards, en fonction de l'état basal d'anxiété des individus (mesurée par le questionnaire sur l'anxiété chronique et réactionnelle). Plus les individus sont de nature anxieuse plus ils vont orienter leurs choix vers les options désavantageuses lorsqu'ils sont soumis à un stress. *Adapté de Robinson et coll., 2015.*

- La prise de risque ou recherche de sensation

La prise de risque peut être définie comme une action, ou une décision, ayant le potentiel à la fois de nuire à l'individu mais aussi de lui apporter une forme de récompense (Womack et coll., 2013). Par exemple, la prise de drogue est une prise de risque. En effet, elle peut être dangereuse/négative pour l'individu (overdose, prison, mort) mais elle apporte aussi une forme de satisfaction/bénéfice à cet individu (fuir d'une situation stressante, sensation euphorique). La recherche de sensation est un trait comportemental pouvant être défini comme la recherche d'aventure, d'activité à haut risque, de nouvelles expériences, ou encore de stimuli sociaux, afin d'éviter l'ennui et la routine (Dellu et coll., 1996; Piazza et coll., 1989a). Elle est associée à une libération de noradrénaline (Gerra et coll., 1999). Chez l'homme, ce trait peut-être mesuré grâce à l'échelle SSS (=Sensation Seeking Scale ; Zuckerman et coll., 1974) qui est obtenu par un questionnaire de personnalité. Chez le rat, il a été proposé que la réactivité à la nouveauté soit une manière de modéliser la recherche de sensation (Dellu et coll., 1996). Pour cela, la réponse locomotrice des rats à un nouvel environnement est mesurée pendant 2 heures. Les rats sont ensuite séparés en deux catégories : les rats ayant une réactivité locomotrice importante lors de l'exposition à un nouvel environnement, nommés HR (pour 'High Responder') et, à l'opposé, les rats ayant une réactivité locomotrice réduite, nommés LR (pour 'Low Responder', Dellu et coll., 1996). La préférence d'un animal pour un nouvel environnement a aussi été proposée comme étant relié au trait de recherche de sensation (Belin et coll., 2011). Il a été suggéré que le système

dopaminergique soit associé à ces différences interindividuelles (pour revue : Norbury et Husain, 2015). En effet, les individus présentant le trait de recherche de sensation montrent à la fois un taux dopaminergique important au niveau du striatum mais aussi une réponse striatale dopaminergique à une future récompense plus importante (pour revue : Norbury et Husain, 2015). Chez l'homme, le polymorphisme des récepteurs à la dopamine (D4) a aussi été associé à une recherche de sensation accrue (polymorphisme DRD4- C-521T ; Munafò et coll., 2008). De plus, il a été mis en évidence qu'il existe une réactivité différentielle des individus face à un nouveau stimulus intense. Ainsi, un stimulus d'intensité forte provoque un comportement d'approche, chez les sujets en recherche de sensation, et d'évitement, chez les autres sujets, ceci étant lié à la communication dopaminergique striatale (pour revue : Norbury et Husain, 2015). En effet, le taux endogène de dopamine striatale, la réponse dopaminergique à des indices liés à une récompense ainsi qu'une diminution de la densité des récepteurs D2 sont associés au comportement d'approche vers un nouveau stimulus (pour revue : Norbury et Husain, 2015). Ce trait comportemental a aussi été relié à un comportement plus impulsif, agressif, de recherche d'exploration et de récompense (pour revue : Flagel et coll., 2014) mais aussi à une vulnérabilité plus importante à développer une addiction qui sera détaillée plus loin (pour revue : Belin et coll., 2016). Toutes ces observations montrent qu'il existe une variabilité entre individus quant au trait de recherche de sensation. Les travaux ayant étudié le lien entre ce trait comportemental et les préférences lors de l'IGT, au sein d'une population saine, ont obtenu des résultats divergents : il a été mis en évidence qu'il n'existe aucun lien entre le trait de recherche de sensation et les préférences lors de l'IGT (Zermatten et coll., 2005) et que les individus étant le plus en recherche de sensation préfèrent les options avantageuses sur le long terme (Dretsch et Tipples, 2011). Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que l'étude de Zermatten et collaborateurs (2005) est réalisée sur 30 sujets alors que celle de Dretsch et Tipples (2011) est réalisée sur un total de 128 sujets. De plus, le trait de recherche de sensation n'est pas mesuré de la même manière dans ces deux études : échelle SSS (Dretsch et Tipples, 2011) et échelle d'impulsivité UPPS (Zermatten et coll., 2005). L'existence d'un lien entre le trait de recherche de sensation, relié aux communications dopaminergiques, et les préférences lors de l'IGT reste donc encore à être établie.

- L'impulsivité

L'impulsivité peut être séparée en deux grandes catégories : l'impulsivité motrice (elle-même séparée en trois catégories) et l'impulsivité cognitive. L'impulsivité motrice relève directement du contrôle moteur de l'action. Elle correspond à la capacité d'un individu à

réprimer ou à arrêter un comportement qui n'est plus adapté suite à une modification de règle.

L'impulsivité motrice peut-être séparée en trois catégories :

- l'impulsivité motrice liée à l'attente. Elle est principalement mesurée lors de la tâche du '5 choices' qui se déroule dans une cage de conditionnement opérant (5-Choice Serial Reaction Time Task ou 5-CSRTT ; Carli et coll., 1983). Lors de ce test, l'animal doit répondre (mettre son nez dans un trou), après un temps d'attente, dans le trou qui sera brièvement éclairé (100 msec) parmi les cinq trous disponibles. Ce test comprend donc une charge attentionnelle. Les erreurs (réponse dans un trou non allumé), les omissions (non réponse) ainsi que les réponses prématurées (réponses avant la fin du temps d'attente) sont alors mesurées,
- l'impulsivité motrice liée à l'arrêt d'un comportement en cours. La tâche du « *Go/No go* » et les tests de type « *stop* » permettent d'étudier cette forme d'impulsivité. Lors la tâche du « *Go/No go* », deux stimuli sont présentés : l'un indiquant à l'individu une action motrice à effectuer pour obtenir une récompense (80 % des essais) et l'autre indiquant à l'individu qu'il ne doit pas effectuer cette même action motrice pour obtenir la récompense. Lors des tests « *stop* », l'individu apprend à effectuer une série continue d'actions motrices (par exemple appuyer sur un levier) afin d'obtenir une récompense mais durant certains essais l'individu va devoir arrêter son action afin d'obtenir une récompense (Robinson et coll., 2009),
- l'impulsivité motrice liée à une incapacité à finir une action. Cette forme d'impulsivité peut se mesurer dans une cage de conditionnement opérant où le rat doit effectuer un grand nombre d'appuis sur un premier levier (de 8 à 32), puis appuyer sur un deuxième levier, afin d'obtenir la récompense. Si l'animal appuie sur le deuxième levier avant le nombre limite d'appuis demandés sur le premier levier, il n'obtiendra pas de récompense (Evenden, 1999; Rivalan et coll., 2007).

L'impulsivité cognitive correspond à l'incapacité d'un individu à attendre un délai afin d'obtenir une forte récompense lorsqu'une plus faible récompense est disponible immédiatement. Le test du « *delay-reward* » permet d'étudier ce type d'impulsivité. Lors de ce test, se déroulant dans une cage de conditionnement opérant, deux trous sont disponibles : l'un donnant accès immédiatement à une récompense et l'autre donnant accès à 4 récompenses qui seront distribuées après un délai d'attente. L'impulsivité d'un individu est donc intimement liée à sa capacité d'inhibition comportementale.

Il a été mis en évidence que des individus impulsifs (mesurée par le questionnaire de Eysenck, 1975) choisissent plutôt les tas de cartes désavantageux lors de l'IGT (Franken et coll., 2008; Upton et coll., 2011). De même, les rats choisissant le plus souvent les options désavantageuses sur le long terme sont caractérisés par une impulsivité cognitive plus importante que les autres (test du *FI-EXT* ou Multiple Fixed-Interval/Extinction schedules of reinforcement) mais par une même impulsivité motrice (impulsivité motrice liée à une incapacité à finir une action, voir plus haut, Rivalan et coll., 2013). Lors du *FI-EXT* un appui sur un levier permet au rat d'obtenir une récompense mais seulement après un temps d'attente donné, hors de cette période, les appuis sont inopérants. Selon la méta-analyse réalisée par Toplak et collaborateurs (2010), les performances lors de l'IGT semblent relativement dissociées des mesures d'inhibition comportementale (impulsivité motrice, test du « Go/No Go », Toplak et coll., 2010). L'ensemble de ces observations suggère que l'impulsivité cognitive, mais pas l'impulsivité motrice, est liée aux performances de l'IGT. Cette observation peut sembler logique car, lors de ce test, les cartes sont avantageuses sur le long terme mais pas forcément à court terme. Selon une étude récente, les individus impulsifs et non-impulsifs (trait mesuré par l'échelle d'impulsivité de Barratt, 1995) ont les mêmes performances lors de l'IGT (Dinu-Biringer et coll., 2016). Par contre, les individus impulsifs présentent une activation du CPFvm plus importante ainsi qu'une moindre activation du cortex orbitofrontal (IRMf), lors de l'obtention d'un potentiel gain. Ces régions cérébrales étant impliquées dans les composantes émotionnelles liées à la prise de décision, les différences observées pourraient s'expliquer par une hypersensibilité à la récompense observée chez des personnes impulsives (Dinu-Biringer et coll., 2016) ou bien le comportement de ces personnes impulsives ont pour conséquences une activation différentielle des réseaux neuronaux impliqués lors des processus décisionnels.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats montre, qu'il est important de bien dissocier les différentes formes d'impulsivité, notamment en les évaluant grâce à différentes tâches comportementales. Les performances lors de l'IGT peuvent être influencées par l'impulsivité cognitive d'un individu, se traduisant notamment par une activation préfrontale plus ou moins importante.

- Sensibilité à la récompense/pénalité

Les patients lésés au niveau du CPFvm, choisissant les options défavorables lors de l'IGT, présentent une sensibilité atypique à la récompense due, selon Bechara (2000), à une hypersensibilité à la récompense ou à une hypersensibilité à la pénalité (I). Son équipe a alors mis en évidence que ceci est dû à une myopie du futur liée à une insensibilité aux

conséquences futures quelles soient négatives ou positives (Bechara et coll., 2000b). Les patients dépressifs montrent aussi des préférences dégradées lors de l'IGT, ceci étant dû à une perturbation des processus cognitifs liés à la récompense (Must et coll., 2006). Cette observation pouvant être liée à l'anhédonie que présente les individus dépressifs (pour revue : Must et coll., 2013). L'ensemble de ces observations nous poussent à penser que la sensibilité à la récompense/pénalité pourrait expliquer les choix des différents types de patients lors de l'IGT. Mais qu'en est-il dans un cadre non-pathologique ? Rivalan et collaborateurs ont montré que les animaux ayant de moins bonnes préférences dans le RGT sont plus à la recherche de récompense (mesuré à l'aide du temps mis par le rat pour aller collecter la récompense, Rivalan et coll., 2013). Par contre, la sensibilité à la récompense (mesurée à l'aide d'un test de préférence au sucrose par exemple) n'a pas été étudiée.

La sensibilité d'un individu à une récompense et/ou à une pénalité semble moduler ses préférences dans l'IGT mais d'autres études devraient être réalisées afin d'en comprendre les mécanismes neuronaux.

b. Les capacités cognitives

- Les capacités mnésiques

Plusieurs études se sont intéressées à la relation entre la mémoire de travail et les préférences lors de l'IGT, le but étant de savoir si l'IGT nécessite une charge mnésique plus ou moins importante. Pour cela, deux méthodes d'études ont été utilisées : établir s'il existe une corrélation entre les préférences lors de l'IGT et les performances lors d'un test de mémoire de travail ou accomplir un test de mémoire de travail pendant la réalisation de l'IGT. Le principe de la deuxième méthode étant que si les deux tests demandent les mêmes ressources cognitives, alors les performances des participants seront altérées dans au moins un des deux tests (Cui et coll., 2015). La première méthode a permis de mettre en évidence qu'il n'existe pas de corrélation entre mémoire de travail et préférences lors de l'IGT dans la majorité, mais pas la totalité, des études réalisées (pour revue : Toplak et coll., 2010). La deuxième méthode a, quant-à-elle, mis en évidence une modification des préférences des individus (vers les options désavantageuses sur le long terme) qui réalisaient à la fois une tâche mnésique et l'IGT (Cui et coll., 2015; Hinson et coll., 2002) ou aucun effet de la combinaison de ces deux tests (Turnbull et coll., 2005). Ces résultats divergents peuvent s'expliquer, tout d'abord, par le fait que la version de l'IGT utilisée lors de ces études n'est pas la même : Turnbull et collaborateurs (2005) utilisent la version d'origine alors que l'équipe de Hinson (2002) et collaborateurs utilisent une version modifiée ne contenant que 3 tas de cartes : l'un

avantageux, l'autre désavantageux et le dernier neutre. De plus, pour la première étude, un seul test de mémoire de travail est réalisé en même temps que l'IGT (soit réciter dans l'ordre les chiffres de 1 à 9 pour un groupe d'individu, soit donner un chiffre de manière aléatoire entre 1 et 9 sans jamais redonner le même chiffre pendant le test pour un deuxième groupe d'individu ; Turnbull et coll., 2005) alors que pour la deuxième étude, trois tests de mémoire de travail sont réalisés en même temps que l'IGT (entre chaque choix de l'IGT, l'individu doit soit taper un chiffre affiché sur l'écran sur son clavier, soit réciter dans l'ordre les chiffres de 1 à 9, soit donner un chiffre de manière aléatoire entre 1 et 9 sans jamais redonner le même chiffre ; Hinson et coll., 2002). La comparaison de ces deux études permet de mettre en évidence que plus la charge cognitive attentionnelle est importante (plusieurs tests mnésiques en même temps que l'IGT), plus les préférences lors de l'IGT seront orientées vers les options désavantageuses sur le long terme. Le succès de la réalisation de l'IGT nécessite donc une charge mnésique. Une étude récente a mis en évidence que des individus ayant de bonnes capacités mnésiques, mesurées à l'aide de plusieurs tests de mémoire de travail, ont de meilleures préférences lors de l'IGT (Bagneux et coll., 2013). Ceci pourrait provenir de l'élaboration de meilleures stratégies décisionnelles. Par conséquent, les préférences des individus semblent dépendre de l'intensité de la demande mnésique et de leurs capacités mnésiques.

L'IRMf a permis de révéler des différences interindividuelles dans l'activation cérébrale lors de tâches de mémoire épisodique (Miller et coll., 2009) ou de mémoire de travail (Rypma et D'Esposito, 2000), ces différences d'activation cérébrale étant liées aux préférences mais aussi à la stratégie choisie (Cazalis et coll., 2003). Plus exactement, lors d'un test de mémoire de travail, un individu préférant les options avantageuses sur le long terme présente une activation plus importante du CPFdl alors qu'un individu ayant de moins bonnes performances présente une activation, en plus de celle citée précédemment, des aires cérébrales activées lors d'une situation conflictuelle et lors de la régulation émotionnelle, comme le cortex cingulaire et les aires limbiques sous-corticales (pour revue : Parasuraman et Jiang, 2012). Ces différentes structures cérébrales sont aussi impliquées dans les processus décisionnels. Par conséquent, les différences interindividuelles observées lors de test de la prise de décision, tel que l'IGT, pourraient expliquer, au moins en partie, par les capacités mnésiques des individus liées à leur activation cérébrale lors de tâches mnésiques.

En conclusion, il existe des différences interindividuelles concernant les capacités mnésiques des individus. Ces différences s'expliquent par le fait qu'un individu ayant de bonnes capacités mnésiques, et activant un réseau neuronal non associé au conflit et aux émotions,

pourrait avoir de meilleures performances lors de l'IGT. Cette observation pourrait ne pas être uniquement due à un rappel mnésique mais aussi à l'utilisation d'une meilleure stratégie.

- Les capacités de flexibilité comportementale

La charge de flexibilité comportementale lors d'un processus décisionnel est maximum lorsque les conditions externes ou internes à l'individu sont modifiées, lorsqu'un stimulus arrive de manière inattendue (dans le temps ou dans l'espace), lorsqu'une loi de l'environnement est modifiée, lorsqu'un acte moteur usuel n'est plus approprié ou lorsque le sujet doit choisir entre différente nature, source et quantité de récompense (I, pour revue : Granon et Floresco, 2009). Il existe donc plusieurs formes de flexibilité comportementale qui peuvent être classées en fonction de leur complexité : l'habituation/déshabituation, l'extinction, l'inversion d'une règle, le changement de règles ou de stratégies en fonction des changements environnementaux et enfin l'établissement de nouvelles interactions sociales (pour revue : Granon et Floresco, 2009). L'adaptation à une inversion de règle est considérée comme plus complexe que l'extinction d'un comportement car l'individu doit à la fois arrêter un comportement auparavant pertinent et, en plus, opter pour un comportement qui ne l'était pas auparavant. Un changement de règle ou de stratégies est considéré comme plus complexes car il est demandé à l'individu/animal de se focaliser sur un aspect d'un stimulus complexe, tout en ignorant les autres stimuli, puis à déplacer son attention vers d'autres aspects de ce même stimulus.

Selon la méta-analyse réalisée par Toplak en 2010, les performances lors de l'IGT semblent relativement dissociées des mesures de flexibilité comportementale (Toplak et coll., 2010). Pourtant, il a été montré que les rats choisissant plus souvent les options désavantageuses sur le long terme sont caractérisés par une flexibilité comportementale moins importante (Rivalan et coll., 2013). Ces différences proviennent du fait qu'il existe seulement 4 articles, selon la méta-analyse, ayant étudié la corrélation entre la flexibilité comportementale et les performances lors de l'IGT chez des individus sains (Toplak et coll., 2010). Le test du WCST permet d'étudier la flexibilité comportementale d'un individu (I). La plupart des études ont montré qu'il n'existe pas de relation entre les performances lors de l'IGT et celles lors du WCST. Par contre, il a été montré qu'il existe un lien entre les performances durant les derniers essais de l'IGT et celles durant le WCST (pour revue : Buelow et Suhr, 2009). Cette dernière observation met en évidence l'importance d'étudier la stratégie utilisée par les individus lors de la réalisation de l'IGT. Il existe plusieurs stratégies différentes au sein d'une population saine (Bull et coll., 2015) qui se mettent en place au fur et à mesure de la

réalisation de l'IGT (deVisser et coll., 2011c). Cette stratégie pouvant être liée à la flexibilité comportementale de l'individu.

- Les capacités de planification

Nous avons vu que le processus décisionnel est engagé pour la réalisation d'une simple action, comme par exemple initier un mouvement, jusqu'à la sélection d'une action complexe, comme par exemple décider d'une stratégie commerciale (Paulus, 2005). Les capacités de planification d'un individu peuvent donc influencer le processus décisionnel. Il a été montré qu'il existe des différences interindividuelles lors de la réalisation de tâches de planification comme celle de la tour de Londres (test mesurant les fonctions exécutives notamment, la planification et l'organisation, Cazalis et coll., 2003) : certains individus ont des performances dites « normales » (moins de 70% de bonnes réponses) et d'autres présentent de très bonnes performances (>70% de bonnes réponses). Ces différences de performances ont été associées à des activations cérébrales différentes : les individus ayant de bonnes performances ont une activité cérébrale plus importante au niveau du CPFdl alors que les individus ayant des performances normales ont tendance à présenter une activation plus importante au niveau du cortex cingulaire antérieur (CCA, Cazalis et coll., 2003). Par conséquent, il existe des différences interindividuelles lors de tâches cognitives complexes et ceci serait associé à une activation corticale différentielle. Cependant, rien n'indique que cela soit le reflet d'un trait de personnalité fixe et ceci pourrait aussi être lié à l'état attentionnel des sujets.

c. En conclusion

Nous venons de voir que certains traits comportementaux peuvent avoir une influence sur la prise de décision, notamment le stress, l'anxiété et l'impulsivité. De même, certaines capacités cognitives peuvent expliquer les différences observées lors de tâches décisionnelles, comme par exemple, les capacités mnésiques, la flexibilité comportementale ou encore la planification. Malgré cette observation, très peu d'études ont établi un lien direct et clair entre un trait comportemental et un déficit décisionnel non-pathologique. L'explication logique de cette observation est la suivante : un déficit décisionnel dans un cadre non-pathologique s'explique plutôt par une combinaison de traits comportementaux que par un seul trait comportemental. C'est l'hypothèse qui a été suggérée chez le rat. En effet, Rivalan et collaborateurs ont montré que la plupart des rats optant pour les mauvaises options lors du RGT possèdent un ensemble de traits comportementaux en communs : impulsivité motrice, prise de risque, recherche de récompense ou inflexibilité comportementale (**Figure 26**).

	Rats ayant de mauvaises performances	Rats ayant de bonnes performances
Impulsivité motrice / persévération	83 %	43 %
Prise de risque	83 %	14 %
Recherche de récompense	100 %	36 %
Inflexibilité	100 %	36 %

Figure 26 : Tableau résumant la caractérisation comportementale des rats ayant de bonnes et de mauvaises performances lors du Rat Gambling Task (RGT). Le symbole % signifie que 83 % des animaux ayant de mauvaises performances lors du RGT, par exemple, présentent une impulsivité motrice. L'impulsivité motrice est mesurée lors d'un protocole d'extinction ainsi que lors d'un protocole de *FI-EXT* (Multiple Fixed-Interval/Extinction schedules of reinforcement). La prise de risque est mesurée lors des tests d'émergence et de DarkLight. La sensibilité à la récompense est mesurée grâce à la vitesse de collecte de la nourriture lors du RGT. Et enfin, l'inflexibilité est mesurée en réalisant une nouvelle session de RGT où l'emplacement des bons et des mauvais choix est inversé. *Adapté de Rivalan et coll., 2013.*

Cette approche (profils décisionnels caractérisés par un ensemble de traits comportementaux ; Rivalan et coll., 2013) est donc très intéressante mais ne prends pas en compte les capacités cognitives des rats (mnésiques par exemple). De plus, les mesures de prise de risque sont réalisées dans des dispositifs expérimentaux permettant plutôt de mesurer l'anxiété (test de l'émergence et du Dark Light) au lieu d'un test comme l'Elevated Plus Maze traduisant plutôt la prise de risque. De même, la recherche de récompense est mesurée uniquement grâce à la vitesse de réponse lors du RGT et non à l'aide d'un test dissocié de la tâche du RGT. La flexibilité comportementale est mesurée en inversant la règle lors du RGT (inversion des bonnes et des mauvaises options). Les stratégies utilisées par les différents profils décisionnels n'ont donc pas décrits en détail et certains traits comportementaux et capacités cognitives restent à être étudiées pour chacun de ces profils indépendamment du RGT. De plus, l'ensemble de ces résultats a été obtenu chez le rat et donc reste à être étudiés chez la souris, modèle animal présentant de nombreux avantages (nombreux modèle de souris génétiquement modifiées pour des gènes cibles, par exemple).

L'ensemble de ces résultats met donc en évidence l'intérêt d'étudier les traits comportementaux et les capacités cognitives comme un ensemble afin de caractériser des profils décisionnels, eux-mêmes caractérisés par des stratégies décisionnelles bien spécifiques. Certains traits comportementaux ont été associés à la vulnérabilité de développer certaines psychopathologies. Ce point est détaillé ci-dessous.

B. Vulnérabilité au développement de psychopathologies

Les différents traits comportementaux définis plus haut ont été observés sur des populations d'individus sains. Par conséquent, un ensemble de facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques crée une variabilité importante au sein de la population générale. L'étude de ces traits comportementaux est bien documentée pour la vulnérabilité d'un individu à développer une psychopathologie. Par exemple, la recherche de sensation, l'anxiété ou encore l'impulsivité, sont des traits comportementaux fortement liés au développement de l'addiction. J'ai donc choisi de développer, lors de cette partie, le lien qu'il existe entre certains traits comportementaux et l'émergence de pathologie telle que l'addiction, la dépression, afin de mettre en avant l'intérêt majeur que possède l'étude de ces traits comportementaux au sein d'une population saine.

1) Vulnérabilité à la dépendance aux drogues

Les mécanismes menant à la prise de drogue de manière récréative à une prise de drogue dite compulsive sont très étudiés. En effet, comprendre pourquoi, parmi une population d'individus sains, seulement une partie va développer une addiction représente un intérêt sociétal majeur (**Figure 27**). Il a été mis en évidence que la vulnérabilité à l'addiction dépendait à la fois de différents traits comportementaux, de la drogue en elle-même mais aussi de l'environnement de l'individu (Belin et Deroche-Gamonet, 2012; Homberg et coll., 2014). L'anxiété, la recherche de sensation et l'impulsivité sont des traits comportementaux fortement liés à la prise de drogue de manière abusive (pour revue : Belin et coll., 2016).

De manière intéressante, lorsque le trait de recherche de sensation est détecté à l'adolescence, il peut prédire la consommation d'alcool et de tabac à l'âge adulte (Crawford et coll., 2003; Sargent et coll., 2010) même s'il est à noter que ces traits comportementaux évoluent à la fois tout au long de la vie et tout au long du processus d'addiction. La recherche de sensation semble donc être liée à la tendance à initier la prise de drogue (Belin et coll., 2008; Blanchard et coll., 2009; Piazza et coll., 1989a). Comme vu précédemment, la recherche de sensation a été modélisée, chez le rongeur, par la recherche de nouveauté (Dellu et coll., 1996). Il a alors été démontré que les rats HR (voir plus haut) ont, en comparaison des rats LR, une tendance plus forte à s'auto-administrer des drogues (Piazza et coll., 1989b; Piazza et coll., 2000). La recherche de nouveauté a aussi été modélisée en donnant le choix à des rats entre un nouvel environnement *vs.* un environnement connu. Il a alors été montré que les rats préférant le

nouvel environnement (HNP = high-novelty-preference trait) et ayant une activité locomotrice plus importante dans un nouvel environnement (HR) sont vulnérables au développement de l'auto-administration compulsive de cocaïne et ont un 'score d'addiction' plus élevé (score mesuré à l'aide des trois critères : 1 – inhabilité à restreindre la recherche de drogue, matérialisée chez l'animal par une persistance à répondre pour obtenir de la drogue même si elle n'est plus disponible, 2 – forte motivation pour la drogue matérialisée chez l'animal par une recherche de drogue même lorsque la réponse à fournir pour l'obtenir augmente, 3 – l'utilisation compulsive de drogue malgré les conséquences négatives matérialisées chez l'animal par une prise de drogue même si elle est associée à une punition, Belin et coll., 2011). De plus, le phénotype HR est plutôt associé à l'utilisation de drogue et le phénotype HPN à l'utilisation compulsive de drogue et donc à l'addiction (Belin et coll., 2011).

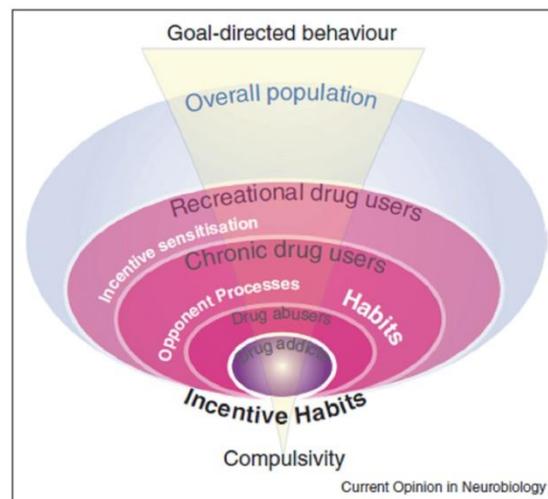


Figure 27 : Au sein de la population générale, seule une partie d'individus va consommer de la drogue de manière compulsive. Ce passage d'un comportement dirigé vers le but à une habitude se déroule en plusieurs étapes : la prise récréative de drogue, la consommation chronique, l'abus de la drogue et enfin l'addiction. *Issu de Belin et coll., 2013.*

Outre la recherche de sensation, le trait d'anxiété ainsi que celui d'impulsivité ont aussi été reliés à l'addiction (pour revue : Belin et coll., 2016). En effet, il a été proposé que les individus les plus anxieux prennent de la drogue afin d'autoréguler leur détresse affective (Lejuez et coll., 2008). Cette forme d'autorégulation émotionnelle pourrait entraîner l'initiation à la prise de drogue, l'état d'envie irrésistible de prendre de la drogue ainsi que la prise continue de drogue (pour revue : Belin et coll., 2016). L'anxiété peut être mesurée, chez l'animal, par exemple grâce au protocole de l'EPM (labyrinthe en croix surélevé, composé de deux bras ouverts, plus anxiogènes pour l'animal, et de deux bras fermés ; Pellow et coll., 1985). Ce test peut aussi être considéré comme une mesure de la prise de risque (Rodgers et Johnson, 1995). Il a alors été mis en évidence que les rats les plus anxieux sont aussi ceux qui vont plus facilement s'auto-administrer de la cocaïne mais aussi qui vont avoir

une préférence pour l'alcool par rapport aux rats non-anxieux (pour revue : Belin et coll., 2016).

L'impulsivité est aussi un trait comportemental ayant été relié au développement du comportement d'addiction et à la prédisposition à développer une prise compulsive de drogue (Belin et coll., 2008). Ainsi, il a été mis en évidence que les rats les plus impulsifs lors d'un test de 'delay-reward' (impulsivité cognitive définie plus haut) ou d'un test de 5-CSRTT (impulsivité motrice définie plus haut) sont ceux qui vont acquérir le plus rapidement l'auto-administration de drogues (pour revue : Belin et coll., 2016). Le modèle animal permet d'avoir un contrôle de l'environnement et des animaux (animaux génétiquement identiques), de réaliser des études longitudinales (tout au long de la vie de l'animal) mais aussi d'analyser les bases neurales associées aux processus d'addiction (Belin-Rauscent et coll., 2012). Il a été mis en évidence que les animaux les plus impulsifs, avant toute prise de drogue, présentent une disponibilité en récepteur dopaminergique (D2/D3) moins importante au niveau du striatum ventral (noyau accumbens ou NAcc) mais pas au niveau du striatum dorsal (Dalley et coll., 2007). Cette observation pourrait donc être un endophénotype de vulnérabilité à la prise de drogue.

L'évolution amenant un individu à l'addiction a été proposée comme nécessitant un passage d'un comportement dirigé vers un but à une habitude (Belin et coll., 2013; **Figure 27**). Le comportement dirigé vers un but dépend d'un réseau neuronal impliquant le cortex prélimbique, l'amygdale basolatérale, le core du NAcc et le striatum dorso-médian. Les habitudes, quant-à-elles, nécessitent l'implication du striatum dorso-latéral et de son innervation dopaminergique partant de la substance noire qui elle-même est connectée avec le noyau central de l'amygdale, le cortex infralimbique et le striatum dorsal. Il a été proposé que le passage d'un comportement dirigé vers un but à une habitude soit lié à un recrutement progressif du striatum dorsolatéral au dépend du striatum dorso-médian (Belin et coll., 2013). En effet, suite à 8 semaines d'auto-administration d'éthanol (10%), la consommation devient une habitude pour les animaux : lors d'un test de dévaluation, les animaux continuent à appuyer sur levier afin d'obtenir l'éthanol même si l'animal a pu en consommer avant le test (Corbit et coll., 2012). L'inactivation du striatum dorso-médian n'affecte pas la dévaluation alors que l'inactivation du striatum dorso-latéral permet de restituer la sensibilité à la dévaluation (Corbit et coll., 2012). Ceci a aussi été mis en évidence en utilisant de la cocaïne comme renforcement (Zapata et coll., 2010).

L'ensemble de ces observations permet de mettre en évidence l'importance des traits comportementaux (la recherche de sensation, l'anxiété et l'impulsivité) pouvant expliquer l'émergence d'une psychopathologie telle que l'addiction, ainsi que le rôle majeur des modèles animaux permettant de comprendre les bases neurobiologique du développement de l'addiction ainsi que les traitements contre celle-ci (Deroche-Gamonet et coll., 2004).

2) Vulnérabilité à la dépression

La peur et le stress sont des processus d'adaptation physiologique à un stimulus environnemental menaçant. Lorsque ces sensations sont expérimentées pendant une longue période, elles peuvent mener à des pathologies liées à l'anxiété, telle que la dépression. Mais pourquoi certains individus sont-ils moins sensibles à ce type de situation que d'autres ? Selon l'hypothèse de la vulnérabilité cognitive, les individus ayant fréquemment des pensées plus négatives sont plus vulnérables à la dépression (Alloy et coll., 2006). En effet, la vulnérabilité cognitive correspond au fait qu'un individu réagisse négativement aux événements stressants de la vie en considérant qu'il est impossible (à cause de son incompetence) d'améliorer la situation vécue. Il a été montré que des individus présentant une forte vulnérabilité cognitive sont significativement plus sujet à développer une dépression lors d'étude longitudinale avec le suivi d'une population pendant deux ans et demi (Alloy et coll., 2006).

L'anhédonie, qui correspond à l'incapacité de ressentir des émotions positives, est aussi retrouvée chez de nombreux patients dépressifs. Elle peut être modélisée, chez l'animal, à l'aide d'un test de préférence au sucrose, basé sur le principe qu'un animal préfère normalement une solution sucrée à une solution non-sucrée. Un comportement de type dépressif peut aussi être modélisé, chez l'animal, à l'aide d'un test de nage forcée (Porsolt et coll., 1978). Lors de ce test, l'animal est placé dans un béccher rempli d'eau et le temps passé immobile par rapport au temps passé à nager est mesuré. Le principe étant qu'un rongeur cherche, normalement, à lutter en nageant pour quitter le béccher alors qu'un animal à tendance 'dépressive' va plutôt flotter, ce qui a été interprété comme un 'désespoir' comportemental. Il a alors été mis en évidence que des animaux anxieux vont être plus sujets à développer un comportement de type dépressif lorsqu'ils sont progressivement exposés à un stress, ceci étant lié à un taux de corticostérone plus important suite à un événement stressant (Castro et coll., 2012). De plus, certains individus/animaux sont plus sensibles à un stress que d'autres, ceci peut être lié à une vulnérabilité à la dépression (Sandi et Richter-Levin, 2009). Il a été mis en évidence que le CPF_vm inhibe l'expression de peur via une modulation de

l'activité de l'amygdale lors d'un conditionnement opérant (Indovina et coll., 2011). Autrement dit, plus un individu/animal est anxieux, plus son activité préfrontale sera diminuée, dans un contexte lié à la peur, ceci menant à une augmentation de l'activation de l'amygdale (Indovina et coll., 2011). Cette modulation expliquerait les variabilités observées, au sein d'une population saine, lors d'une expérience négative générant de la peur. De même, la capacité d'un individu à réguler les émotions négatives joue aussi un rôle sur sa capacité à être plus ou moins réceptif à une expérience stressante prolongée (Joormann et coll., 2007). Chez l'homme, la rumination, qui correspond à un comportement ou à une pensée de focalisation sur des symptômes dépressifs et leurs conséquences (Nolen-Hoeksema, 1991), a été associée à la fois au développement de la dépression, à la sévérité des symptômes dépressifs et au maintien de l'épisode dépressif (Just et Alloy, 1997; Nolen-Hoeksema, 1991; Nolen-Hoeksema et coll., 1993).

Il existe donc des traits comportementaux associés à une vulnérabilité à la dépression, notamment l'anxiété, l'anhédonie et la sensibilité au stress. Ces traits comportementaux sont liés à une réponse physiologique exacerbée face à un stimulus perçu comme stressant et à une hypoactivation préfrontale, qui a pour conséquence une activation accrue de l'amygdale. L'ensemble de ces observations permet donc de mettre en évidence l'importance de ces traits comportementaux dans la susceptibilité d'un individu à développer certaines psychopathologies de l'anxiété comme la dépression.

3) Conclusion

Nous avons montré qu'il est aujourd'hui établi, dans la littérature, que certaines combinaisons de traits comportementaux peuvent être associées à la vulnérabilité à développer des psychopathologies comme la dépression ou l'addiction. Il ne s'agit ici que d'une vulnérabilité, et donc, une probabilité accrue de développer ces pathologies, et non d'un lien de causalité direct.

De manière schématique, un individu sain regroupant plusieurs traits comportementaux associés à la dépression, par exemple, aurait une balance interne ayant une tendance à 'pencher' vers la pathologie par rapport à un individu sain dont la balance serait plus équilibrée (**Figure 28**). Cette balance interne dépend donc de l'individu. Mais elle est aussi soumise aux influences environnementales, à l'âge auquel ces influences s'exercent et à la combinaison de facteurs externes et internes à l'individu. Un traumatisme, par exemple,

pourrait faire basculer plus facilement dans la pathologie un individu dont la balance interne est déjà déséquilibrée. Nous avons vu précédemment que les individus plus sensibles à un stress, lorsqu'ils sont exposés à une situation de peur ou d'anxiété pendant une longue période, vont être plus enclins à développer une dépression. Ces facteurs environnementaux peuvent aussi être chroniques et, par conséquent, faire progressivement 'pencher' la balance. Une dette de sommeil, par exemple, influe sur l'humeur d'un individu et donc sur sa balance interne en amplifiant des symptômes dépressifs (Carney et coll., 2006). C'est pourquoi, l'effet différentiel d'une dette aiguë/chronique de sommeil sera développé dans la partie suivante.

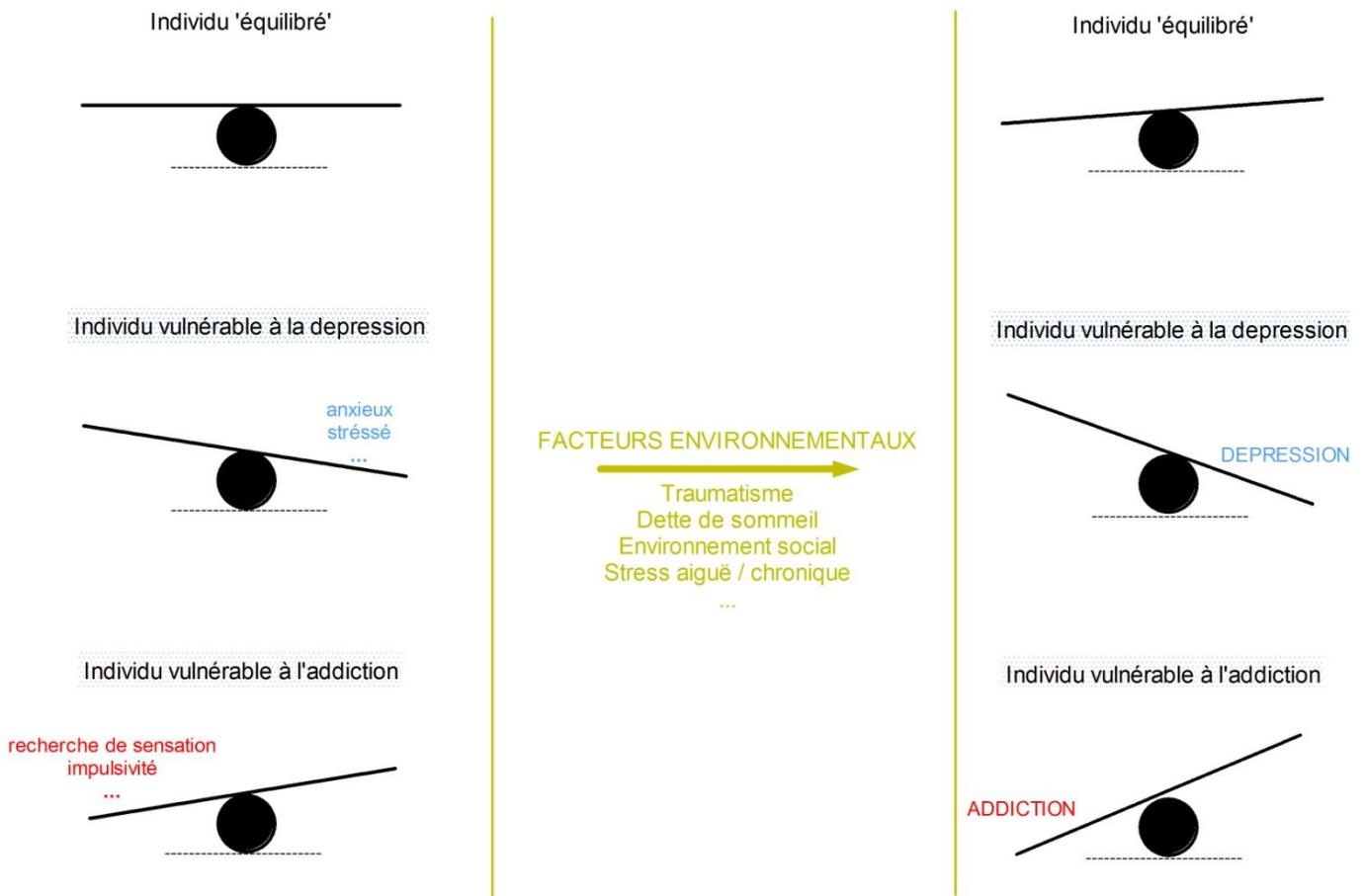


Figure 28 : Illustration schématique de l'influence des traits comportementaux sur la vulnérabilité au développement de certaines psychopathologies.

C. Vulnérabilité différentielle aux effets d'une dette de sommeil

Nous avons vu que certains traits comportementaux peuvent être associés à une vulnérabilité à développer certaines psychopathologies et qu'un stress environnemental peut aussi amplifier ces traits comportementaux (symptômes dépressifs, Carney et coll., 2006; Regestein et coll., 2010; Wiers et coll., 2016). Par ailleurs, une dette de sommeil entraîne une diminution de la disponibilité des récepteurs D2/D3 au niveau du striatum, qui est associée à une rechute chez les cocaïnomanes (Wiers et coll., 2016). Par conséquent, une dette de sommeil peut indirectement déclencher ou amplifier le développement de certaines psychopathologies. Certains individus sont plus ou moins sensibles à un stress environnemental et il a été mis en évidence que la variabilité entre les individus est amplifiée suite à une dette de sommeil (Doran et coll., 2001). Lors de ce travail de thèse, je me suis donc intéressée aux effets différentiels d'une dette de sommeil sur les processus décisionnels ainsi qu'aux bases neurobiologiques pouvant expliquer ces différences. C'est pourquoi je dresse, dans cette partie de l'introduction, l'état des connaissances actuelles sur la vulnérabilité cognitive et différentielle à une dette de sommeil. Pour cela, je vais décrire les variabilités individuelles quant aux besoins de sommeil et déficits cognitifs observés suite à une dette de sommeil. Nous verrons que la vulnérabilité à une dette de sommeil a été proposée comme étant un trait comportemental dû à une vulnérabilité cognitive.

1) Différences interindividuelles quant aux besoins de sommeil

Il existe une distribution Gaussienne dans les besoins physiologiques de sommeil des adultes en bonne santé (VanDongen et coll., 2003b ; VanDongen, 2005). En effet, il est possible de distinguer, parmi une population d'adultes sains, des petits dormeurs (besoin de moins de 6 heures de sommeil chaque nuit), des gros dormeurs (besoin de plus de 9 heures de sommeil chaque nuit) et des dormeurs 'moyens/médians'. Par ailleurs, il existe des individus plutôt du « matin » ou du « soir » (pour revue : Spaeth et coll., 2012), c'est-à-dire des individus qui préfèrent se coucher tôt le soir (avant 22h) et se lever tôt le matin (avant 6h) et des individus qui préfèrent se coucher plus tard le soir (après 1h) et se lever plus tard le matin (après 9h, Horne et Ostberg, 1976). Les besoins en sommeil varient aussi avec l'âge : le sommeil d'un nourrisson est plus long que celui d'un adulte, par exemple (pour revue : Czeisler, 2009 ; Rapport National Sleep Foundation, 2014). Il existe donc une grande variabilité de phénotype du sommeil, même au sein d'une population normale (sans pathologie du sommeil) et dans une situation normale (sans dette de sommeil ou sommeil dégradé). Or, les pressions

socioprofessionnelles actuelles entraînent une diminution significative du temps de sommeil pour 33% des français (INSV, 2011). Ces observations montrent la pertinence de réaliser des études scientifiques afin de mieux comprendre les bases biologiques de ces vulnérabilités différentielles à une dette de sommeil et leur conséquences cognitives et physiologiques.

2) Vulnérabilité cognitive à une dette de sommeil

La vulnérabilité cognitive individuelle suite à une dette de sommeil est détaillée ici en fonction de la tâche cognitive réalisée. Afin de mettre en évidence les données manquantes sur cette question, nous avons choisi de les présenter dans un ordre identique à celui exposé dans la partie « Les effets d'une dette aiguë de sommeil chez l'homme » (II).

a. La perception

Nous avons vu précédemment qu'une dette de sommeil altère la perception du goût, de l'olfaction mais aussi de la douleur. Par contre, les perceptions visuelles et auditives ne semblent pas être altérées par une dette de sommeil. Malheureusement, aucune des études ne s'est intéressée aux effets différentiels d'une dette de sommeil sur la perception sensorielle.

b. Les capacités attentionnelles

Plusieurs études ont montré l'effet différentiel d'une privation totale de sommeil sur les capacités attentionnelles (Chee et Tan, 2010; Patanaik et coll., 2014; VanDongen et coll., 2004 ; **Figure 29A**). En effet, les individus les plus vulnérables aux effets d'un éveil prolongé, lors des processus d'attention soutenue, se distinguent des sujets résistants avant et durant la privation de sommeil : les performances des individus vulnérables sont moins bonnes avant la privation de sommeil lors du test du PVT (= Psychomotor Vigilance Task, test d'attention soutenue) et cet effet est amplifié lors de la privation de sommeil (Chuah et coll., 2014). Ceci suggère qu'une dette de sommeil va accentuer/amplifier les différences interindividuelles existant déjà, en terme d'efficacité attentionnelle (Chuah et coll., 2014). Il a été proposé que des performances optimales, lors du PVT, soient reliées à une activation des systèmes attentionnels et moteurs alors que de mauvaises performances proviennent d'un désengagement pour le test, notamment via l'activation du mode 'défaut' (DMN (= default mode network ; Drummond et coll., 2005). Le mode 'défaut' correspond à un ensemble de régions cérébrales qui est actif durant le fonctionnement cérébral de base plutôt que lors de test expérimentaux, lors des études de neuroimagerie (Drummond et coll., 2005). Les travaux de Rupp et collaborateurs (2012) ont permis de mettre en évidence que ces effets délétères

différentiels sont similaires en situation de dette aiguë et chronique de sommeil. Des différences interindividuelles lors d'une dette chronique de sommeil (4 heures passées au lit pendant 7 jours) ont aussi été mises en évidence (Rabat et coll., en soumission) : la dégradation des performances des individus lors d'un test attentionnel, ainsi que le retour à des performances de bases lors des nuits de récupération, dépend de la capacité de l'individu à rester éveillé ainsi que de son âge (les plus jeunes étant moins performants ; Rabat et coll., en soumission).

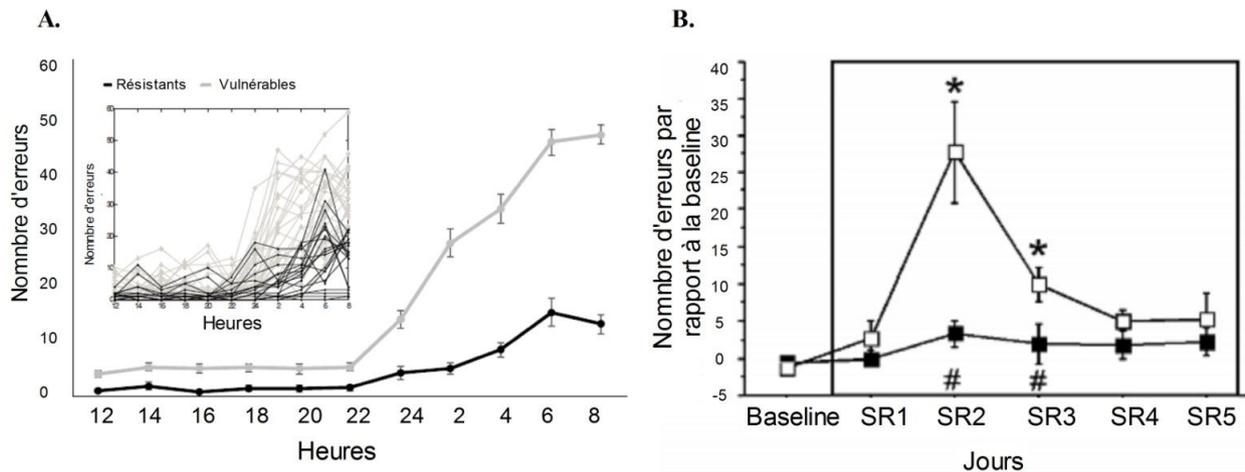


Figure 29 : **A.** Résultats obtenus par Patanaik et collaborateurs (2015) représentant le nombre d'erreurs réalisées lors du PVT chez des individus vulnérables (courbe grise) ou résistants (courbe noire) à un éveil prolongé de sommeil. Les individus vulnérables réalisent progressivement plus d'erreurs au fur et à mesure de la privation de sommeil. *Adapté de Patanaik et coll., 2014.* **B.** Résultats obtenus chez le rat par Deurveilher et collaborateurs (2015). Lors de cette expérimentation, les animaux sont soumis à une dette chronique de sommeil pendant 5 jours et réalisent chaque jour le test du PVT adapté chez le rat. Les animaux résistants à une dette de sommeil (carrés noirs) réalisent plus d'erreurs à partir du deuxième jour de dette de sommeil puis retrouvent un niveau d'erreurs normales à partir du 4^{ème} jour. Le nombre d'erreurs réalisées par les animaux vulnérables à une dette de sommeil (carrés blancs) a la même évolution que les animaux résistants mais l'amplitude des erreurs réalisées est beaucoup plus élevée. *Adapté de Deurveilher et coll., 2015.*

Les travaux menés sur le modèle animal ont également montré un effet délétère différentiel d'une dette chronique de sommeil (alternance de 3 heures d'éveil forcé, grâce à une roue tournante, suivies d'1 heure de sommeil) sur les processus attentionnels (PVT adapté chez le rat : rPVT, Deurveilher et coll., 2015 ; **Figure 29B**). Contrairement à ce qui a été observé chez l'homme, l'altération des processus attentionnels n'est que transitoire chez le rat, qu'ils soient vulnérables ou résistants (Deurveilher et coll., 2015 ; **Figure 29B**) : les performances des animaux se détériorent au début de la dette de sommeil puis s'améliorent à partir du troisième jour. Par conséquent, le modèle animal permet d'étudier le processus d'habituation à une dette de sommeil qui proviendrait d'une adaptation allostatique de la régulation de l'architecture du sommeil : durant les périodes de sommeil, l'activité des ondes delta du sommeil non paradoxal (traduisant l'intensité du sommeil) augmente significativement le premier jour de dette de sommeil puis diminuent progressivement après 3 nuits de dette de

sommeil (Deurveilher et coll., 2012). Durant ce phénomène homéostasique, la diminution des ondes delta est associée à une réduction du taux d'adénosine. Etant donné que l'adénosine a un effet inhibiteur sur les performances lors du PVT, sa diminution pourrait contribuer à la récupération des performances des animaux (Deurveilher et coll., 2015). De plus, ces auteurs ont observé une augmentation de la quantité de micro-sommeil au fur et à mesure de la dette de sommeil qui pourrait expliquer l'amélioration des performances des animaux (Deurveilher et coll., 2015). L'ensemble de ces observations permettrait donc d'expliquer pourquoi les animaux semblent s'habituer à une dette chronique de sommeil.

Il est donc indéniable que les processus attentionnels sont altérés de manière différentielle lors d'une situation de privation totale ou de restriction chronique de sommeil. Ces effets délétères perdurent uniquement lors d'expérimentations réalisées chez l'homme. Chez l'animal, une habitude à la dette de sommeil, probablement due à une modification de l'architecture du sommeil, est observée.

c. Les capacités mnésiques

Lors d'un test de mémoire de travail, suite à une privation de sommeil de 30 heures, il a été observé que les performances d'un tiers des participants sont stables, voire améliorées, alors que celles d'un autre tiers se détériorent (Mu et coll., 2005). De plus, le temps de réaction des individus vulnérables, lors d'un test de mémoire de travail, est aussi plus long suite à une dette de sommeil (Chee et coll., 2006). Certains individus présentent donc des troubles mnésiques plus forts que d'autres suite à une dette de sommeil.

Lim et collaborateurs (2007) ont observé que l'activation du cortex frontopariétal, à l'état basal, est négativement corrélée au déclin des capacités mnésiques en situation de dette de sommeil. Autrement dit, plus l'activité frontopariétale est importante à l'état basal plus les capacités mnésiques seront bonnes suite à une dette de sommeil. Dans la même logique, Mu et collaborateurs (2005) ont montré que l'activité cérébrale globale (traduite par le nombre de voxels activés en IRMf), en situation de référence, n'est pas la même durant une tâche mnésique (mémoire de travail) entre des individus vulnérables et résistants à une situation d'éveil prolongé de 30 heures (Mu et coll., 2005 ; **Figure 30**). Les individus résistants à cet éveil prolongé ont une activation cérébrale plus importante que les individus vulnérables, à la fois avant (à l'état basal) mais aussi à l'issue de la dette de sommeil (Mu et coll., 2005, **Figure 30**). Cette variabilité au sein d'une population de sujets sains a aussi été mise en évidence suite à une session de 48 heures de privation de sommeil lors d'un test de mémoire non-verbale (Bell-McGinty et coll., 2004) : les performances dans une tâche de mémoire de

travail non-verbale sont corrélées positivement au niveau d'activation du réseau cérébral impliqué lors de cette tâche. Cependant, l'une des limites de ces expérimentations est que les individus sont obligés de réaliser le test de mémoire de travail plusieurs fois. Il est donc possible que les différences observées soient liées à des différences d'aptitude liées à un apprentissage du test (VanDongen, 2005). Par conséquent, une dette de sommeil a un effet différentiel sur les capacités mnésiques des individus et ceci est lié à une activation préfrontale, suite à la dette de sommeil mais aussi à l'état basal, plus importante pour les individus plus performants.

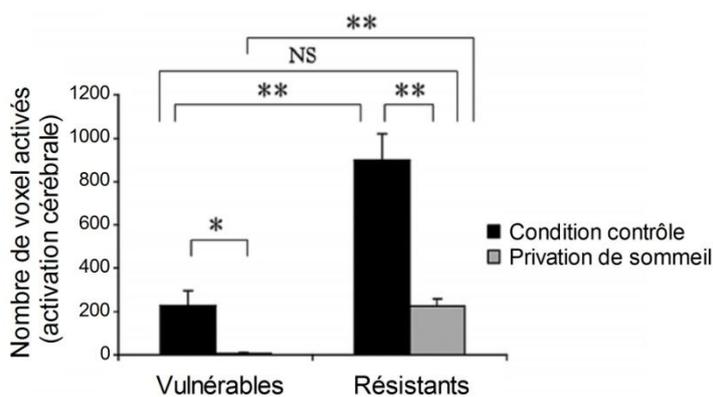


Figure 30 : Résultats obtenus par l'équipe de Mu et collaborateurs (2005). Lors de cette expérimentation les participants réalisaient un test de mémoire de travail au sein d'un IRM suite à une nuit normale de sommeil (barres noires) ou après 30 heures de privation de sommeil (barres grises). Les individus résistants ont un nombre de voxels activés plus importants que les individus vulnérables en condition témoin et suite à une privation de sommeil. Ceci leur permet d'avoir de meilleures performances mnésiques lors d'une dette de sommeil. *Adapté de Mu et coll., 2005.*

L'ensemble de ces observations nous permet donc de constater qu'il existe une variabilité individuelle lors de la réalisation d'une tâche mnésique suite à une dette de sommeil. Cette variabilité est due à une activation cérébrale variable entre les individus : ceux résistants présentent une activation, notamment préfrontale, plus importante à la fois à l'état basal et suite à la dette de sommeil.

d. Les émotions

Tout d'abord, il a été mis en évidence qu'une dette de sommeil influe sur l'état émotionnel d'un individu (II). De plus, les événements stressants de la vie de tous les jours influent sur la durée et la fragmentation du sommeil (Mezick et coll., 2009). Par conséquent, la qualité et la quantité de sommeil d'un individu sont variables et dépendent de son état émotionnel. Les émotions et le sommeil agissent donc l'un sur l'autre de manière bidirectionnelle. Pourtant, l'influence d'une dette de sommeil sur les différents états émotionnels d'un individu a été très peu étudiée. Nous avons vu précédemment qu'une dette de sommeil influe sur les émotions notamment via l'hypoactivité préfrontale menant à une sur-activation de l'amygdale (II). Or,

les individus vulnérables à une dette de sommeil présentent une hypoactivité préfrontale (Chuah et coll., 2006) pouvant mener à une sur-activation de l'amygdale et donc à une réactivité émotionnelle plus importante.

Par conséquent, même si cela n'a pas été directement l'objet d'étude dans la littérature, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une dette de sommeil n'a pas les mêmes effets sur les individus en fonction de l'activation basale de l'amygdale, du préfrontal et de leurs vulnérabilité à une dette de sommeil.

e. Les fonctions exécutives

Les effets d'une dette de sommeil sur la flexibilité comportementale ont été détaillés plus haut (II). Or les études présentées précédemment ont uniquement analysé les résultats à l'échelle d'un groupe et non de manière individuelle. Il est cependant notable que la variabilité individuelle est parfois très importante (notamment lors de l'étude de Couyoumdjian et coll., 2010). De plus, nous pouvons remarquer que lors des travaux de Hagewoud (2010), la majorité des animaux (9/10) favorisent une stratégie non-spatiale suite à une dette de sommeil alors qu'un seul animal opte pour une stratégie spatiale (Hagewoud et coll., 2010). Ceci suggère qu'il existe une variabilité interindividuelle dans les effets d'une dette de sommeil sur la flexibilité comportementale.

Ces variabilités ont été mises en évidence en utilisant le test d'inhibition cognitive de Stroop (ce test consiste à nommer la couleur dans laquelle est écrit chacun des mots d'une suite de mot sachant que ces mots signifient des couleurs. Par exemple : Bleu Rouge Bleu ; Stroop, 1978). Suite à 41 heures de privation de sommeil, le nombre de bonnes réponses des individus résistants à une dette de sommeil est plus élevé que celui des individus vulnérables lors de ce test (Killgore et coll., 2009). Ceci a aussi été mis en évidence lors de la réalisation d'une tâche d'inhibition (« go/no-go ») suite à un éveil prolongé de 24 heures : des sujets réussissant à inhiber efficacement leur comportement (pas de réponse aux stimuli « no-go ») sont les sujets qui arrivaient le mieux à recruter la partie droite du CPFvl et la partie droite antérieure de l'insula (Chuah et coll., 2006).

Les capacités de flexibilité comportementale ont été étudiées en présentant deux tests simultanément (test mental d'orientation spatiale/de rotation appelé test de Manikin ou une série de calculs mathématiques) tout en précisant, en bas de l'écran d'ordinateur, lequel de ces deux tests doit être réalisé lors de l'essai en cours (Frey et coll., 2004). Bien que la variabilité interindividuelle n'était pas le sujet de l'étude, les résultats nous permettent de constater qu'il

existe une forte variabilité intra et interindividuelle concernant les performances des individus suite à une privation de sommeil (quel que soit le genre, Frey et coll., 2004; **Figure 31**). Cette observation vient étayer l'hypothèse de Doran et collaborateurs (2001), selon laquelle une dette de sommeil entraîne un état d'instabilité cognitive, c'est-à-dire augmente la variabilité intra et inter individuelle.

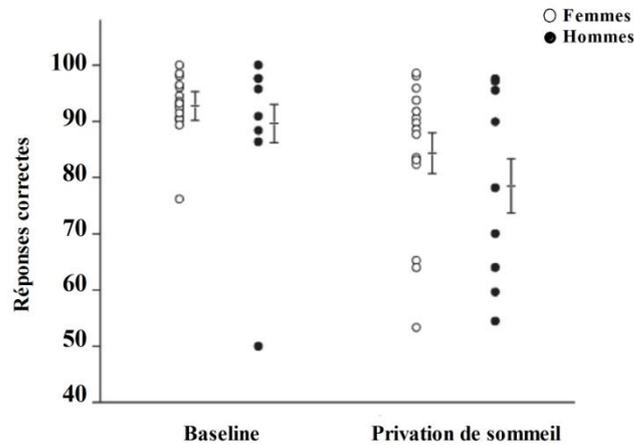


Figure 31 : Résultats obtenus lors de la réalisation de deux tests simultanément, nécessitant une flexibilité comportementale, soit à l'état basal soit suite à une privation de sommeil d'une durée de 48 heures et en fonction du genre des individus (femmes, ronds blancs et hommes, ronds noirs). *Adapté de Frey et coll., 2004.*

L'ensemble de ces observations permet de constater que certains individus sont plus vulnérables que d'autres à une dette de sommeil lors de tâches cognitives, se traduisant par une flexibilité comportementale diminuée liée à une hypoactivation préfrontale.

f. La prise de décision

Il a été montré précédemment qu'une dette de sommeil influe sur les processus décisionnels notamment lors d'une tâche comme l'IGT (II). Malgré le fait que les préférences des individus dans l'IGT, en situation d'éveil prolongé, ne sont pas toutes modifiées de façon similaire (Killgore et coll., 2007c), aucune étude ne s'est intéressée aux effets différentiels d'une dette de sommeil sur les processus décisionnels. Ceci a été mis en évidence lors des travaux de Cadwell (2005) mais dans des conditions bien particulières : les effets d'une dette de sommeil sur les performances de pilotes dans un simulateur de vol ont été étudiés. Cette étude a donc été menée sur des individus experts et donc surentraînés dans la tâche à réaliser. Les performances des pilotes suite à une privation de sommeil ne sont pas affectées de la même façon : certains pilotes ont de meilleures performances que d'autres et ceci est corrélé à l'activation cérébrale globale (Caldwell et coll., 2005).

Lors de la réalisation d'un test décisionnel complexe, suite à une privation de sommeil, il existe donc des différences interindividuelles au sein d'un groupe d'individus experts. Cette observation reste à être confirmée par d'autres données expérimentales, notamment sur un groupe d'individus non-expert.

g. En conclusion

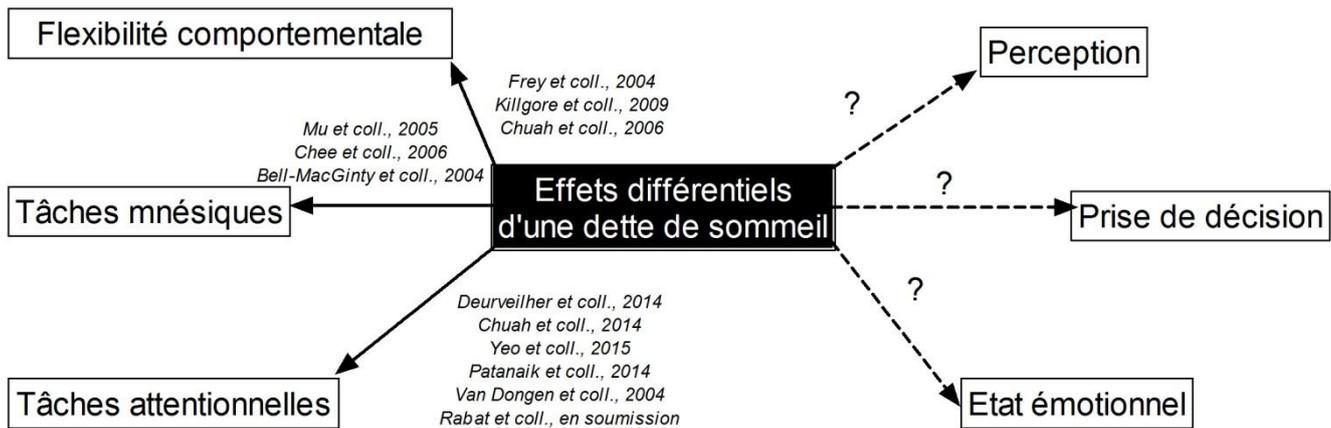


Figure 32: Etat des connaissances actuelles sur les effets différenciels d'une dette de sommeil. Il a été montré que les individus ne sont pas tous sensibles de la même manière à une dette de sommeil lors de tâches attentionnelles, mnésiques et de flexibilité comportementale. Les données concernant la perception, la prise de décision ou l'état émotionnel restent à être obtenues.

Les études portant sur les effets différenciels d'une dette de sommeil s'intéressent essentiellement aux processus attentionnels ou mnésiques. Aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à cette problématique pour d'autres processus tel que la perception, la prise de décision ou encore les facteurs émotionnels. Certaines études permettent de mettre en évidence l'effet différenciel d'une dette de sommeil sur la flexibilité comportementale, même si cela n'était pas leur objectif initial (**Figure 32**). Outre ces observations, des données indirectes de la littérature permettent d'émettre l'hypothèse que de tels effets différenciels existent.

3) La vulnérabilité à une dette de sommeil constitue un trait comportemental

Nous avons vu que certains individus sont plus vulnérables que d'autres à une dette de sommeil. Mais ces différences sont-elles stables dans le temps pour un individu donné ? Autrement dit, est-ce-que la vulnérabilité à une dette de sommeil constitue un trait comportemental/phénotypique ou une réaction temporaire à une situation ponctuelle ? L'équipe de Van Dongen s'intéresse beaucoup à ce sujet (pour revue : VanDongen et Belenky, 2009) et a montré qu'il existe des différences de vulnérabilité à une dette de

sommeil entre les individus mais aussi que celles-ci sont stables dans le temps pour un même individu (VanDongen, 2012; VanDongen et coll., 2004). Pour cela, ils ont réalisé une privation de sommeil de 36 heures à trois reprises, chez 21 sujets adultes, et ont observé que les individus restent vulnérables/résistants à une dette de sommeil de façon stable, c'est-à-dire à chaque test/occasion (**Figure 33**; VanDongen et coll., 2004). L'évaluation de la vulnérabilité à une dette de sommeil est réalisée grâce à des questionnaires d'auto-évaluation de l'état d'endormissement, de fatigue, de l'humeur et des mesures des capacités mnésiques et attentionnelles (VanDongen et coll., 2004). Cette équipe a alors proposée que la vulnérabilité à une dette de sommeil constitue un trait comportemental propre à chaque individu.

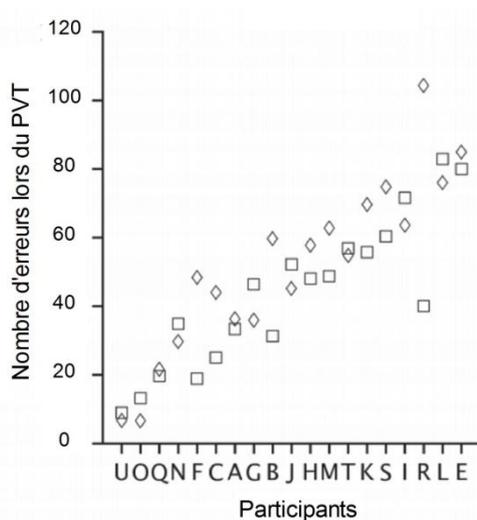


Figure 33 : Résultats obtenus par l'équipe de Van Dongen (2004). Le nombre d'erreurs réalisées lors du test du PVT après 36 heures de privation de sommeil pour chacun de participants (lettre sur l'axe des abscisses). De manière intéressante, les performances de chacun des individus lors de la première session (carré) et lors de la deuxième session de privation de sommeil (ronds), espacées de 7 jours, sont très proches. C'est pourquoi l'équipe de Van Dongen propose que la vulnérabilité à une dette de sommeil constitue un trait comportemental. *Adapté de VanDongen et coll., 2004.*

D'autres études sont venues étayer les données de l'équipe de Van Dongen. Rupp et collaborateurs ont montré que des individus vulnérables à une dette aiguë de sommeil le sont aussi lors d'une dette chronique (Rupp et coll., 2012). Pour cela, les auteurs ont mis en évidence que les performances des individus résistants à une dette de sommeil sont meilleurs lors d'un test d'attention (PVT) et de mémoire de travail (N-back et calculs mathématiques) que ce soit suite à 7 jours de dette de sommeil (3 heures passées au lit) ou deux nuits de privation de sommeil (Rupp et coll., 2012). De plus, il a été mis en évidence que des individus présentant de moins bonnes performances mnésiques suite à une privation de sommeil le sont aussi lorsqu'ils sont de nouveau soumis à cette même privation (Lim et coll., 2007). Autre fait intéressant, il a été montré que cette vulnérabilité à une dette de sommeil ne dépend pas de l'historique du sommeil des individus, pendant la semaine précédant la privation. Il est aussi

possible que le suivi d'une seule semaine avant la privation de sommeil ne soit pas suffisant pour expliquer les différences observées. La vulnérabilité cognitive (attention soutenue et mémoire) à une dette de sommeil constituerait donc un trait comportemental stable dans le temps quel que soit l'historique de sommeil de l'individu et la dette de sommeil appliquée. Malheureusement aucune étude, à notre connaissance, ne s'est intéressée à cette vulnérabilité cognitive pour des processus cognitifs tel que la prise de décision. De plus, aucun modèle animal permettant d'étudier les substrats neurobiologiques pour ce type de problématique n'a été proposé.



Figure 34 : Représentation schématique de la théorie de la réserve cognitive. Selon cette théorie, certains individus sont plus résistants à une dette de sommeil car ils possèdent une réserve cognitive plus importante : lors de la réalisation d'une tâche cognitive ils sont capables mobiliser un large réseau neuronal (réserve cognitive utilisée en blanc). Une dette de sommeil diminuant l'activité cérébrale globale diminue la réserve cognitive disponible pour tous les individus mais seuls les individus vulnérables passent en dessous du seuil minimal de réserve cognitive nécessaire à la résolution de la tâche.

Nous avons aussi pu constater précédemment que les individus vulnérables à une dette de sommeil présentent une hypoactivité préfrontale à la fois avant la privation de sommeil, et suite à celle-ci (Mu et coll., 2005). Ces constats expérimentaux, vont dans le même sens que la théorie de la « réserve cognitive » (Rypma et coll., 2006 ; Stern, 2002). Selon cette théorie, (1) chaque individu posséderait une réserve cognitive lui étant propre, (2) une réserve cognitive plus importante permettrait à un individu de résister à un événement négatif comme une dette de sommeil. Cette activité cérébrale différentielle permettrait d'expliquer pourquoi certains individus sont plus vulnérables que d'autres : certains individus possèderaient une réserve cognitive plus importante que d'autres. Ceci leur permet, lorsqu'ils sont soumis à une dette de sommeil, et donc à une diminution globale de leur activité cérébrale, de posséder les ressources cognitives suffisantes pour maintenir une efficacité cognitive. A l'inverse, les individus ayant une réserve cognitive plus faible auront des performances dégradées suite à une dette de sommeil (**Figure 34**). Il ne s'agit que d'une hypothèse, il est aussi possible que

les individus vulnérables soient tout simplement plus touchés, lors d'une dette de sommeil que les autres individus, ceci quelle que soit leur réserve cognitive initiale.

En conclusion, la vulnérabilité à une dette de sommeil constituerait un trait comportemental pouvant être associé à une réserve cognitive, et donc à une capacité d'activation cérébrale, moins importante.

D. Conclusion

Lors de cette partie, consacrée aux différences interindividuelles lors des processus décisionnels et à la vulnérabilité à une dette de sommeil, nous avons vu qu'il existe une variabilité interindividuelle au sein d'une population saine, à la fois chez l'homme et chez l'animal (même génétiquement identique). Cette variabilité peut, notamment, être mise en évidence à l'aide de tests cognitifs nécessitant une demande cognitive importante, tel que l'IGT. Elle peut s'expliquer grâce à des traits comportementaux individuels, mais aussi grâce à des capacités cognitives plus ou moins élevées. Nous avons vu qu'une anxiété excessive ou trop faible, une impulsivité cognitive et une sensibilité à la récompense et/ou à la pénalité sont des traits comportementaux pouvant expliquer les variabilités observées lors de l'IGT. De même, les capacités mnésiques, de flexibilité comportementale et de planification sont des fonctions cognitives nécessaires à de bonnes performances lors de l'IGT. Ces observations sont liées, dans la plupart des cas, à une activation préfrontale plus importante chez les sujets ayant de bonnes performances. Par contre, le lien entre la recherche de sensation et les performances lors de l'IGT n'a pas été établi et l'impulsivité motrice ne semble pas liée aux performances lors de ce test. Malgré l'ensemble de ces observations, aucune étude portant sur ces questions n'a été réalisée chez la souris et aucune étude n'a porté sur les stratégies différentielles lors de l'IGT chez l'animal.

Nous avons aussi proposé qu'un individu/animal doit être caractérisé par un ensemble de traits comportementaux, et non par un trait comportemental isolé, car seule une combinaison de traits peut expliquer un profil décisionnel. Afin de montrer l'importance de la caractérisation de ces traits comportementaux, nous avons, par la suite, montré qu'ils peuvent être associés au développement de certaines psychopathologies. Par exemple, la recherche de sensation, l'impulsivité et l'anxiété sont des traits de personnalité entraînant une vulnérabilité à l'addiction. De même, l'anxiété et la sensibilité à une situation stressante sont des traits comportementaux entraînant une vulnérabilité à la dépression. Ces observations sont liées à l'activation progressive du striatum dorso-latéral, au dépend du striatum dorso-médian, pour le passage d'un usage récréatif à un usage compulsif de drogue, et à une hypoactivité préfrontale, menant à une sur-activation de l'amygdale, pour les individus dépressifs. Nous parlons de vulnérabilité car seule une combinaison de ces traits comportementaux spécifiques et d'un environnement néfaste augmente la probabilité de l'émergence de ces psychopathologies : par exemple, un individu vulnérable à la dépression aura plus de risque développer des symptômes d'anxiété s'il est soumis à un stress chronique mais ceci n'est pas une causalité avérée.

Une dette de sommeil est un stressor environnemental pouvant influencer sur l'émergence de ces psychopathologies. C'est pourquoi, l'existence d'une variabilité entre les individus concernant les besoins en sommeil, mais aussi concernant la vulnérabilité à une dette de sommeil, est un élément important de la genèse de cette vulnérabilité. Cette variabilité interindividuelle, suite à une dette de sommeil, est notamment mise en évidence lors de tâches attentionnelles et mnésiques. La diminution différentielle des capacités de flexibilité comportementale des individus/animaux peut aussi expliquer cette variabilité. Par contre, les effets différentiels d'une dette de sommeil sur la perception, les émotions et les processus décisionnels restent à confirmer. Il a aussi été vu qu'une activation préfrontale moins importante à l'état basal entraîne une vulnérabilité à une dette de sommeil lors de tâches mnésiques, de flexibilité comportementale et exécutives. Cette vulnérabilité individuelle à une dette de sommeil constitue un trait comportemental stable dans le temps et ne dépendant pas du type et de la durée d'application de la dette de sommeil (chronique *vs.* aiguë). Ce trait pourrait reposer sur une ressource cognitive plus ou moins importante qui doit encore être approfondie. Nous avons vu précédemment qu'une dette de sommeil diminue globalement l'activité préfrontale. Les individus ayant une activation préfrontale plus importante avant la dette de sommeil sauront donc mieux y faire face.

Par conséquent, des résultats présentés dans cette partie montrent l'intérêt d'étudier un ensemble de traits comportementaux pouvant caractériser un individu mais aussi le rôle primordial du CPF dans ces différences interindividuelles et dans la vulnérabilité à une dette de sommeil.

Objectifs de thèse

Objectifs de thèse

Les stratégies adoptées par les individus, lors de tâches décisionnelles, ne sont pas toutes identiques. C'est notamment le cas lorsque la ressource cognitive est importante. Cette situation est étudiée chez l'homme, par exemple, à l'aide du test de l'Iowa Gambling Task (IGT) composé de choix incertains et probabilistes. Jusqu'à aujourd'hui, ces différents profils décisionnels n'ont pas été mis en évidence ou étudiés chez la souris consanguine, malgré les nombreux avantages que présente ce modèle expérimental très utilisé en neurosciences, notamment pour mieux comprendre les bases neurales des stratégies employées.

Le **premier objectif** de ce travail de thèse est donc de modéliser l'IGT chez la souris consanguine C57Bl6/J afin de déceler, ou non, différents profils décisionnels (première partie). La mise en place de ce test (le Mouse Gambling Task ou MGT) et la mise en évidence de différences interindividuelles chez la souris, a donné lieu à un premier article publié dans *Journal of Addiction Research and Therapy* (Pittaras et coll., 2013).

Chez l'homme, les différences interindividuelles observées lors de processus décisionnels à choix multiples peuvent être influencées par des traits comportementaux et/ou des capacités cognitives variables. Le **second objectif** de mon travail est donc de déceler si de tels traits comportementaux (impulsivité, sensibilité à la récompense, anxiété, prise de risque...) et capacités cognitives (mnésiques, flexibilité comportementale) peuvent expliquer/caractériser les profils décisionnels mis en évidence lors du MGT chez la souris consanguine (deuxième partie).

De nouveau, chez l'homme, certains traits comportementaux sont associés à une vulnérabilité à développer certaines psychopathologies. Par ailleurs, un stress environnemental peut amplifier certains de ces traits et altérer certaines capacités cognitives, et donc indirectement déclencher/amplifier le développement de certaines psychopathologies. Une dette de sommeil, considérée comme un stressor environnemental, a d'ailleurs de multiples conséquences cognitives chez l'homme. C'est pourquoi, le **troisième objectif** de ce travail de thèse est d'étudier les effets d'une dette de sommeil (aiguë ou chronique) sur la prise de décision et les profils décisionnels identifiés lors du MGT (troisième partie).

Les différences interindividuelles peuvent s'expliquer par des bases neurochimiques bien spécifiques. Le **quatrième objectif** de mon travail est donc d'établir s'il existe des corrélats neurobiologiques (activité neuronale après le MGT et taux de base des monoamines) pouvant expliquer/caractériser les profils décisionnels identifiés lors du MGT (quatrième partie). Ces

caractérisations comportementales (deuxième partie) et neurochimiques (quatrième partie) ont donné lieu à la publication d'un deuxième article dans *Brain Structure and Function* (Pittaras et coll., 2016).

De même, la vulnérabilité cognitive individuelle à une dette de sommeil peut s'expliquer par l'existence de bases neurochimiques sous-tendant une ressource cognitive plus ou moins importante. Le **cinquième objectif** de ce travail est donc d'identifier les cibles neurochimiques potentielles d'une dette aiguë de sommeil ayant une influence sur les préférences des animaux lors du MGT (quatrième partie). Les troisième et cinquième objectifs donneront lieu à la publication de deux autres papiers, actuellement en cours d'écriture.

Méthodes identiques pour toutes les parties expérimentales

Les différentes expérimentations ainsi que leurs méthodologies sont ici présentées en quatre parties : une première partie traitant de la mise en place du Mouse Gambling Task, une seconde de la caractérisation comportementale des différences interindividuelles identifiées lors du Mouse Gambling Task, une troisième traitant des effets d'une dette aiguë et chronique de sommeil sur les processus décisionnels et enfin, une dernière partie traitant des corrélats neurobiologiques des différences interindividuelles identifiées lors du Mouse Gambling Task ainsi que des effets neurobiologiques d'une dette de sommeil. Chaque partie est composée de plusieurs chapitres (composés des matériels - méthodes et des résultats) et de la discussion associée à cette partie. Cette organisation a été choisie afin de rendre la lecture de ce manuscrit plus claire et plus facile.

Les conditions expérimentales et les méthodes statistiques, décrites ci-après, ont été utilisées lors de toutes les expérimentations de ce travail de thèse, c'est pourquoi elles sont présentées en premier.

- **Animaux**

- *Conditions d'élevage*

Tous les animaux utilisés lors de ce travail de thèse sont des souris mâles C57BL/6J âgées, au début des expériences, de 8 à 25 semaines. Tous les animaux sont maintenus dans des conditions standards : 20–22°C, un cycle jour-nuit de 12/12 h (la lumière s'allumant à 7 h), une luminosité de 270 – 300 lux dans une salle aérée et dont l'humidité est contrôlée. Les animaux sont maintenus en cage sociales (de 2 à 5 animaux par cages) et ont un accès *ad libitum* à l'eau et à la nourriture.

Les animaux sont toujours traités selon les normes éthiques (protocole 2015_04) définies par le CNRS pour la santé animale en stricte conformité avec les recommandations CEE n°86/609.

➤ *Maintien des animaux en fonction des expérimentations*

Lors de protocole du test de préférence de sucrose, les animaux sont isolés pendant au maximum 3 semaines. Ils sont aussi isolés lors des expérimentations de dette aiguë de sommeil durant la nuit passée dans le dispositif de privation de sommeil. Lors de la mise en place du MGT en cage de Skinner avec récompense liquide, les animaux sont sous restriction hydrique. Lors de la mise en place du Mouse Gambling Task en cage de Skinner, et lors de sa réalisation au sein du labyrinthe, les animaux sont en restriction alimentaire pendant une période minimum de 4 semaines.

➤ *Respects de la règle des 3R*

La règle des 3R comprend les points suivant : Réduire le nombre d'animaux, Raffiner la méthodologie utilisée avec la notion de point limite (critère d'interruption des expérimentations) et Remplacer les modèles animaux. L'étude des différences interindividuelles nécessite un grand nombre d'animaux afin d'obtenir des sous-groupes représentatifs et statistiquement fiables. Malgré cette difficulté, un nombre aussi restreint que possible d'animaux est utilisé. Les expérimentations sont toujours réalisées par des expérimentateurs confirmés ou avec leur aide. Le point limite entraînant l'arrêt des expériences (comme par exemple une perte de poids de plus de 70 % du poids de référence pendant 5 jours successifs) n'a jamais été atteint. Le modèle souris est choisi car il permet l'étude de la prise de décision selon de nombreux axes:

- l'effet d'une modification de l'environnement sur la prise de décision,
- les bases neurobiologiques de la prise de décision,
- les différences interindividuelles,
- le rôle d'une mutation sur la prise de décision grâce aux nombreux modèles de souris génétiquement modifiées.

- **Statistiques**

➤ *Groupes avec plus de 30 animaux*

Afin de comparer les performances globales des animaux lors du Mouse Gambling Task par rapport au hasard et pour comparer les différences entre les sessions/jours un test de student

(test t) est utilisé. Le test d'ANOVA à mesures répétées (avec comme facteurs principaux les groupes d'animaux et les sessions/jours), suivi d'une analyse en post-hoc lorsque cela est approprié, nous permet de voir s'il existe une évolution des performances des animaux au cours du temps. Les corrélations sont réalisées en utilisant la corrélation de Spearman (S). Le seuil de significativité est fixé à $p < 0,5$.

➤ *Groupes avec moins de 30 animaux*

Si les groupes d'animaux sont composés de moins de 30 animaux, des tests non-paramétriques sont utilisés. Pour comparer l'évolution des performances entre sessions/jours et par rapport au hasard, un test de Wilcoxon (W) est utilisé. Concernant toutes les données comportementales et neurochimiques, les différences entre les 3 groupes d'animaux sont analysées au moyen d'un test de Kruskal Wallis (KW) et celles entre 2 groupes d'animaux à l'aide d'un test de Mann Whitney (MW). Les corrélations sont réalisées en utilisant la corrélation de Pearson (P). Le seuil de significativité est fixé à $p < 0,5$.

**Première partie - Mise en place et validation
d'un outil d'étude des processus décisionnels en
situation incertaine chez la souris : le Mouse
Gambling Task**

Chapitre 1 : Première tentative d'adaptation de l'Iowa Gambling Task au sein de cages de conditionnement opérant

Objectif : Le premier objectif de cette thèse est de développer un test permettant d'étudier la prise de décision en situation incertaine chez la souris tout en se rapprochant le plus possible de l'Iowa Gambling Task (IGT). En effet, l'un des intérêts de ce test est qu'il replace l'individu dans une situation de choix proche de la vie de tous les jours et donc incertaine.

Afin de répondre à cet objectif une première série d'expériences est réalisée dans des cages de conditionnement opérant en s'inspirant du travail de l'équipe de Françoise Dellsu-Hagedorn. Nous avons choisi de nous inspirer de ce protocole car il est, aujourd'hui, l'une des adaptations la plus proche de l'IGT chez le rongeur (voir introduction, Rivalan et coll., 2009).

I. Protocole en cage de conditionnement opérant avec une récompense liquide et une pénalité sous forme de délai

A. Matériels et Méthodes

Animaux : Douze souris C57Bl/6J âgées de 3 mois et pesant ± 22 g au début de l'expérience sont utilisées.



Figure 35 : Photographie d'une cage de conditionnement opérant. Il existe 5 trous (1, 2, 3 et 4 ainsi que le trou central utilisé pendant l'habituation). Ces trous peuvent être accessibles ou non selon les besoins expérimentaux. La mangeoire se trouve sur la paroi opposée aux trous.

Le test se déroule au sein de cage de conditionnement opérant (**Figure 35**). Lors de cette première série d'expériences, le renforcement positif est sous forme liquide (lait concentré sucré à 10 %). Afin de maximiser la motivation des animaux pour la récompense, les souris sont maintenues à 85 % de leur poids initial en privation hydrique (eau disponible 1/2 heure par jour) tout en ayant un accès *ad-libitum* à la nourriture.

Les animaux sont tout d'abord habitués aux cages de conditionnement opérant puis à réaliser une réponse comportementale (mettre son nez dans un trou ou « nose poke ») afin d'obtenir une récompense au niveau du distributeur.

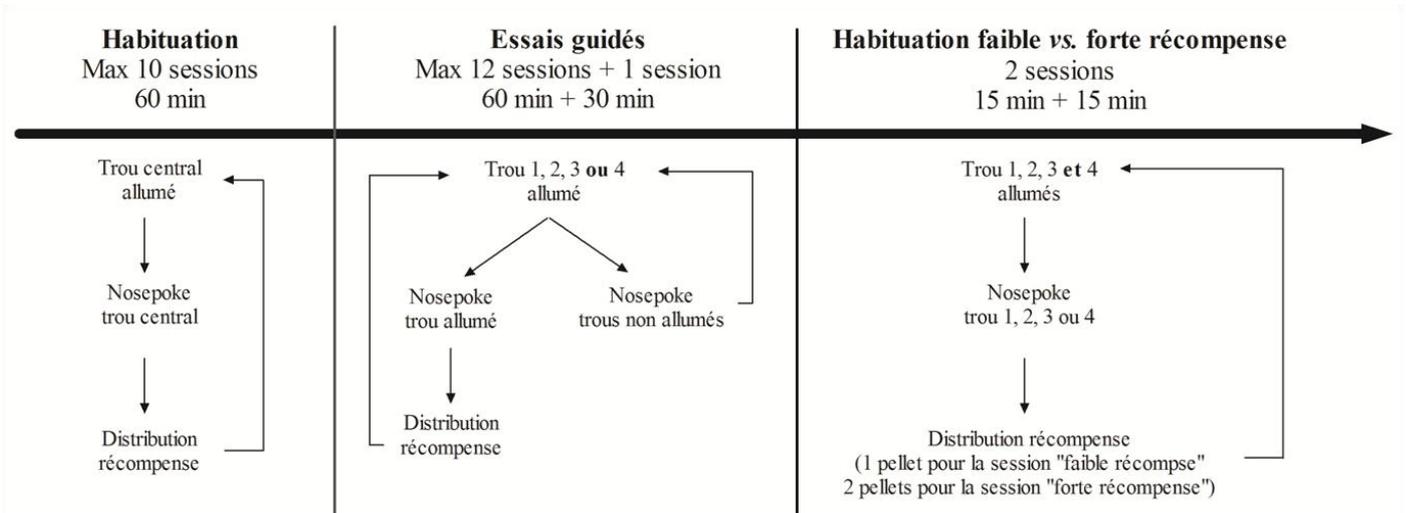


Figure 36 : Etapes préliminaires au test de la prise décision en cage de conditionnement opérant avec renforcement liquide. Les animaux réalisent 10 sessions d'habitation, 12 sessions d'essais guidés de 60 minutes, une session d'essais guidés de 30 minutes puis deux sessions d'habitation à une forte et une faible récompense par jour pendant 2 jours.

Plusieurs étapes en cage de conditionnement opérant sont nécessaires avant la réalisation du MGT (**Figure 36**) :

- *étape d'habitation* : seul le trou central est allumé et disponible. Un « nose poke » dans ce trou permet d'obtenir une récompense,
- *essais guidés – 60 minutes* : lors des essais guidés l'animal est 'poussé' à choisir un trou. Pour cela, un seul trou est allumé mais 4 trous sont disponibles (le trou central étant bloqué). Un « nose poke » dans le trou allumé permet d'obtenir une récompense. Par exemple, si le trou 1 est allumé alors un « nose poke » dans ce trou donne droit à une récompense mais un « nose poke » dans un des trois autres trous, disponibles mais non-éclairés, ne permet pas d'obtenir une récompense et entraîne le passage à un nouvel essai : un autre trou s'allume. Ces sessions durent 60 minutes,
- *essais guidés – 30 minutes* : Il s'agit du même protocole que lors de la session « *essais guidés* » mais pendant une durée de 30 minutes. Cette étape permet aux animaux de s'habituer à une session d'une durée de 30 minutes,
- *habitation faible vs. forte récompense* : Ces sessions permettent aux souris de comprendre qu'il existe de faibles et de fortes récompenses. Deux sessions quotidiennes de 15 minutes sont réalisées pendant deux jours. Lors de ces sessions les 4 trous sont allumés et un « nose poke » dans l'un des trous permet d'obtenir une récompense, durant la session *faible récompense*, ou deux récompenses, durant la session *forte récompense*.

Le test de la prise de décision débute juste après ces étapes d'habituation. Il se déroule en 10 sessions d'une durée de 30 minutes. Les 4 trous sont allumés et l'animal peut choisir l'un des 4 trous. Le fait de choisir un trou entraîne la libération d'1 ou 2 volumes de récompense suivie ou non, selon certaines probabilités, d'une pénalité sous forme de délais d'attente. Les probabilités et les temps de pénalités sont calculés de telle sorte qu'il est plus avantageux de choisir les trous où le temps de pénalité est court même si la récompense immédiate est plus faible (**Figure 37**). Le pourcentage de choix avantageux est alors mesuré : $(\text{nombre de choix avantageux} / (\text{nombre de choix total})) * 100$. Lorsque l'animal choisit un trou, celui-ci reste allumé jusqu'à ce que l'animal obtienne la récompense et durant le temps de pénalité, si ce dernier a lieu.

Ce même protocole est ensuite utilisé durant 15 sessions d'une durée de 60 minutes puis une session d'une durée de deux heures. Par conséquent, au total, 10 sessions d'une durée de 30 minutes, 15 sessions d'une durée de 60 minutes et 1 session d'une durée de 120 minutes sont réalisées.

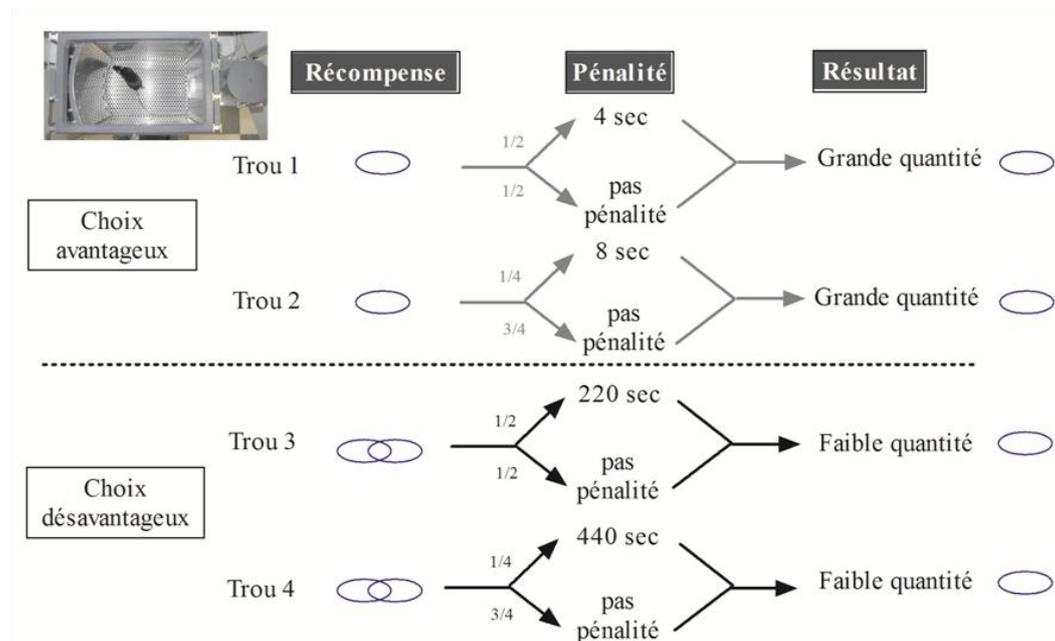


Figure 37 : Protocole du test de la prise de décision en cage de Skinner avec un renforcement liquide. Lorsque l'animal choisit le trou 1, il obtient un volume de solution à 10 % de lait concentré sucré (forme ovale) puis il doit attendre, une fois sur deux, un temps de pénalité de 4 secondes. Lorsqu'il n'y a pas de temps de pénalité, il peut réaliser directement un nouvel essai. Il en est de même pour le trou 2 mais avec un temps de pénalité de 8 secondes ayant lieu 1 fois sur 4. Concernant les choix nommés comme « désavantageux », l'animal peut obtenir deux volumes de solution à 10 % de lait concentré sucré (forme ovale violette) mais il doit attendre des délais beaucoup plus longs lors des pénalités afin de recommencer un nouvel essai (1 fois sur 2, 220 secondes pour le trou 3 et 1 fois sur 4, 440 secondes pour le trou 4).

B. Résultats

Lors des 10 premières sessions de 30 minutes avec une récompense sous forme liquide, les choix des animaux ne sont pas statistiquement différents du hasard (**Figure 38** ; $W, p > 0,5$). Lors des quinze sessions suivantes, le pourcentage de choix corrects diminue jusqu'à atteindre $40 \pm 4,1$ % (**Figure 38**) mais ces différences ne sont pas significativement différentes du hasard ($W, p > 0,5$). Lors de la session de 120 minutes, le pourcentage de choix favorables est alors de $48 \pm 4,13$ % (**Figure 38**).

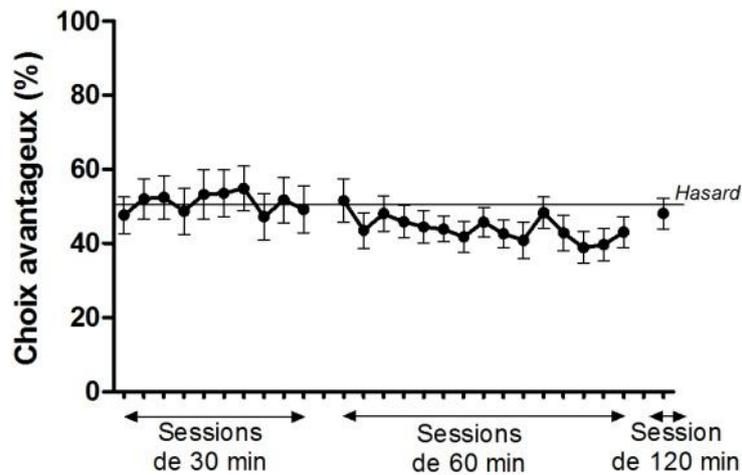


Figure 38 : Moyenne \pm e.s.m. ($n = 12$) du pourcentage de choix avantageux lors du test de la prise de décision en cage de conditionnement opérant avec renforcement liquide.

II. Protocole en cage de conditionnement opérant avec une récompense solide et une pénalité sous forme de délai

Lors des expérimentations précédentes, les animaux n'ont pas été capables de différencier les choix avantageux des choix désavantageux. L'hypothèse suivante a donc été émise : la récompense n'est pas assez attractive pour les souris. C'est pourquoi, nous avons modifié la récompense lors de ce deuxième protocole, en passant d'une récompense liquide à solide.

A. Matériels et Méthodes

Animaux : Les mêmes souris que précédemment sont utilisées (12 souris C57Bl/6J âgées de 7 mois et pesant ± 31 g au début de l'expérience) afin de respecter la règle des 3R de la demande éthique (Réduire) mais aussi parce-que ces animaux sont déjà entraînés en cages de conditionnement opérant.

Le test se déroule dans des cages de conditionnement opérant (**Figure 35**) avec une récompense solide (pellets de sucrose, 14 mg 'dustless precision pellets' ; BioServ® -New-Jersey) au lieu d'une récompense liquide. Afin de motiver les animaux à obtenir d'une récompense solide, ces derniers sont maintenus à 85 % de leur poids initial en privation alimentaire (quantité de nourriture calculée en fonction de leur poids et distribuée chaque soir) tout en ayant un accès *ad-libitum* à l'eau.

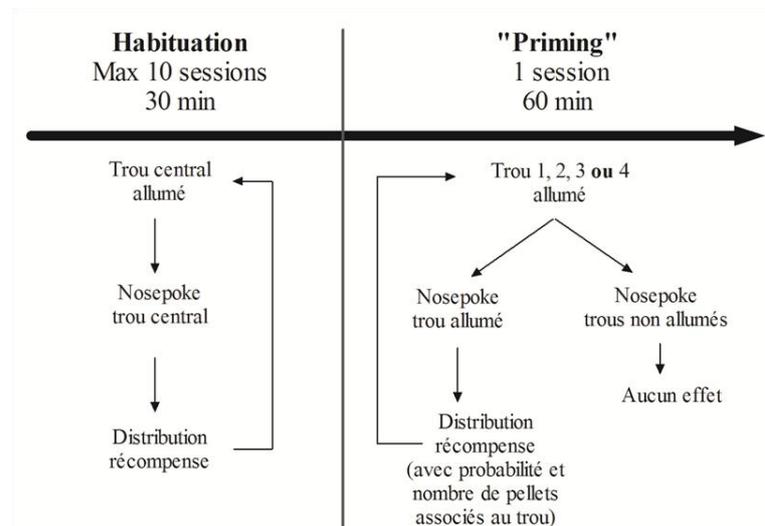


Figure 39 : Etapes préliminaires au test de la prise de décision avec renforcement solide. Les animaux réalisent 10 sessions d'habituation, puis une session de « priming ».

Lors de cette deuxième série d'expériences, de nombreuses modifications sont réalisées : lorsque l'animal choisit un trou et qu'un temps de pénalité a lieu, le trou choisi ne reste plus allumé, seul un flash rappelle à l'animal le trou choisi. Ceci permet d'éviter une possible

confusion car, dans le protocole précédent, un « nose poke » dans un trou allumé lors d'un essai permet d'obtenir une récompense tandis que lors d'une pénalité, un « nose poke » dans un trou allumé n'a aucune conséquence. Plusieurs étapes sont nécessaires avant la mise en place du test de la prise de décision (**Figure 39**) :

- étape d'*habitation* : seul le trou central est allumé et disponible. Une réponse dans ce trou permet d'obtenir une récompense,
- étape de «*Priming* » : un seul trou est allumé. Un « nose poke » dans ce trou entraîne la distribution d'une récompense selon les probabilités et le nombre de pellets associés à ce trou. Une réponse dans un des trous non allumés n'a, par contre, aucune conséquence. Ceci permet d'éviter un biais spatial car les animaux sont poussés à visiter tous les trous et donc à ne pas sélectionner seulement ceux de droite ou de gauche.

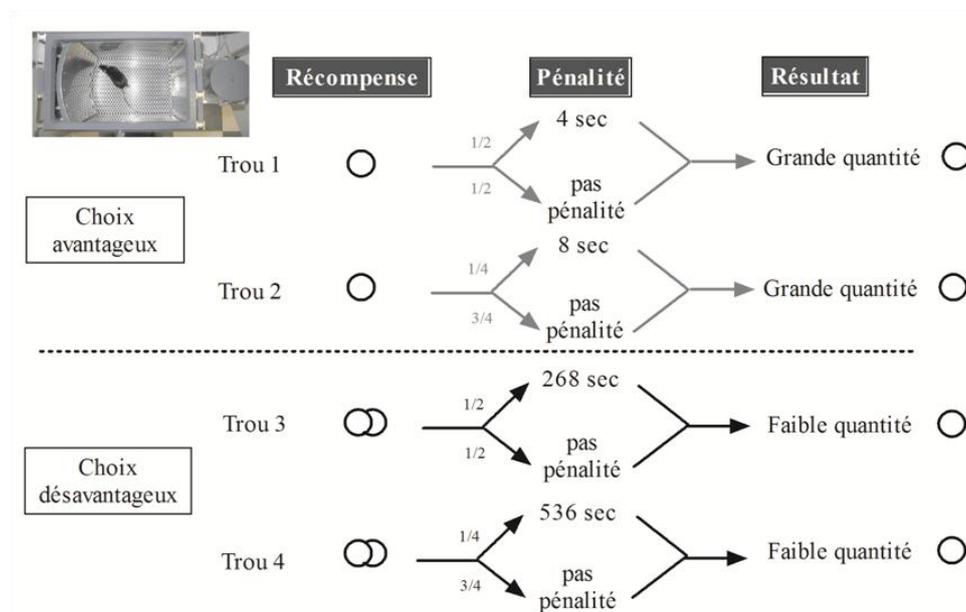


Figure 40 : Protocole du test de la prise de décision en cage de Skinner avec renforcement solide (rond noir). Lorsque l'animal choisit le trou 1, il obtient une pellet de nourriture (rond blanc) puis il doit attendre, une fois sur deux, un temps de pénalité de 4 secondes. S'il n'y a pas de temps de pénalité, il peut réaliser directement un nouvel essai. Il en est de même pour le trou 2 mais avec un temps de pénalité de 8 secondes ayant lieu une fois sur quatre. Concernant les choix nommés comme « désavantageux », l'animal peut obtenir deux pellets de nourriture mais il doit attendre des délais beaucoup plus long lors des pénalités afin de recommencer un nouvel essai (une fois sur deux, 268 secondes pour le bras 3 et une fois sur quatre, 536 secondes pour le bras 4).

Suite à ces différentes étapes d'habitation, les animaux réalisent le test de la prise de décision en cage de conditionnement opérant avec un renforcement solide à raison d'une session de 30 minutes par jour. Les 4 trous sont allumés. Si la souris réalise un « nose poke » dans l'un des 4 trous, ceci entraîne la libération d'une ou deux récompenses suivies ou non, selon les probabilités de chacun des trous, d'un délai d'attente. Le temps de l'expérience étant

fixe, il est plus avantageux de choisir les trous où les temps de pénalité sont courts même si la récompense immédiate est plus faible (**Figure 40**). Le pourcentage de choix avantageux est alors mesuré : $(\text{nombre de choix avantageux} / (\text{nombre de choix total})) * 100$. Par rapport au protocole précédent, les temps de pénalité sont modifiés, afin de garder un ratio bon choix - mauvais choix favorisant les choix avantageux sur le long terme, car le temps laissé à la souris pour manger est plus long que celui laissé pour boire.

B. Résultats

Lors des 10 sessions, les choix des animaux restent proches du hasard (**Figure 41** ; $W, p > 0,5$). Une diminution significative du pourcentage de choix avantageux, atteignant même $40 \pm 6,1$ %, est observée à la session 5 ($W, Z = - 2.079$; $p = 0,0376$) mais elle n'est pas stable dans le temps ($W, p > 0,5$).

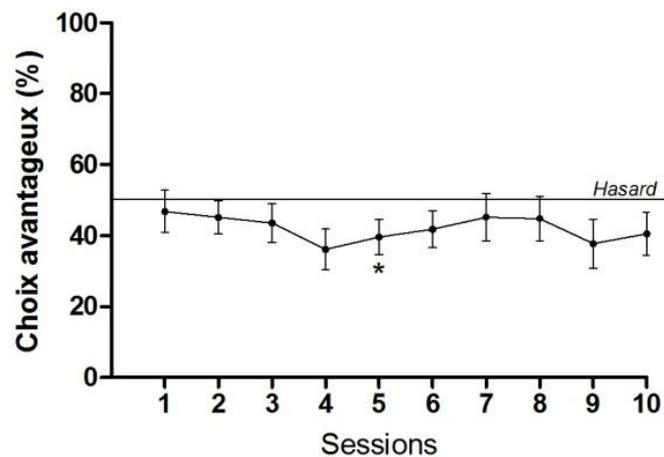


Figure 41 : Moyenne \pm e.s.m. ($n = 12$) du pourcentage de choix avantageux lors du test de la prise de décision en cage de conditionnement opérant avec renforcement solide durant les 10 sessions. Le symbole * signifie qu'il existe une différence significative entre le pourcentage de choix avantageux et le hasard ($p < 0,05$).

III. Protocole testant l'effet potentiellement aversif d'un son

Les résultats de la première partie montrent qu'un délai d'attente ne semble pas constituer une pénalité suffisante pour infléchir le comportement des souris, contrairement à ce qui est observé chez le rat (Rivalan et coll., 2009). Une dernière expérience dans les boîtes de conditionnement a donc été ensuite réalisée afin de tester s'il est possible d'utiliser un son en tant que pénalité.

A. Matériels et méthodes

Animaux : Les animaux précédents ayant réalisé, à ce stade, un grand nombre d'expérimentations, douze nouvelles souris C57Bl/6J âgées de 3 mois naïves sont utilisées. De plus, ceci nous permet de nous préserver d'une audition diminuée chez les souris âgées.

Afin d'éviter tout biais comportemental lié à une néophobie envers les pellets de nourriture ou les cages de conditionnement opérant, les souris sont tout d'abord habituées aux pellets de nourriture dans leur cage de vie pendant une semaine. Ensuite, elles sont habituées aux cages de conditionnement : elles y sont placées pendant 10 minutes, 2 jours de suite, avec une vingtaine de pellets dans la mangeoire. Et enfin, les souris sont habituées à la distribution de pellets. Pour cela, elles sont placées dans les boîtes expérimentales pendant 15 minutes et la distribution d'une pellet de nourriture a lieu toute les 15 secondes. Elles passent alors à l'étape *d'habitation*, similaire à l'étape d'habitation précédente : seul le trou central est allumé et disponible. Un « nose poke » dans ce trou permet d'obtenir une récompense.

	Jour 1	Jour 2
Groupe 1	Trou 1 - son long Trou 2 - son court	Trou 1 - son court Trou 2 - son long
Groupe 2	Trou 1 - son court Trou 2 - son long	Trou 1 - son long Trou 2 - son court

Figure 42 : Tableau des sons associés aux trous pour chacun des groupes.

Une fois ces étapes expérimentales d'habitation réalisées, nous avons testé l'effet d'un son plus ou moins long sur les choix des animaux. Afin de faciliter la compréhension du test pour les souris, seuls les trous 2 et 3 sont disponibles. Un « nose poke » dans un de ces deux trous entraîne toujours la libération d'une pellet de sucrose ainsi que la production d'un son court (d'une durée de 0,5 seconde) ou d'un son long (d'une durée de 5 secondes). Deux sous-

groupes de souris sont alors formés, en fonction du trou associé au son long et au son court. Le premier jour, pour la moitié des souris, le trou 1 est associé au son long et le deuxième jour ce même trou est associé au son court. Ceci est inversé pour l'autre moitié des souris (**Figure 42**) fin d'éviter un biais à caractère spatial lors de la réalisation de la tâche.

B. Résultats

Le premier jour les animaux ont tendance à choisir plus souvent le trou associé au son court mais ceci n'est pas statistiquement significatif (**Figure 43**, $W, Z = -1.490, p = 0,1361$). Le deuxième jour, les animaux choisissent préférentiellement le trou associé au son long (**Figure 43**, $W, Z = -2.667, p = 0,076$).

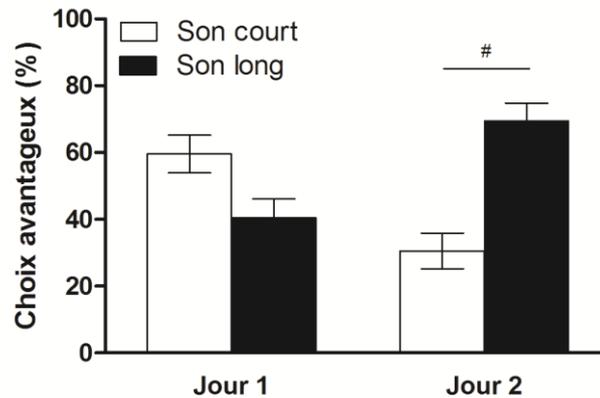


Figure 43 : Pourcentage de choix avantageux (choix du trou associé au son court) des animaux ($n = 12$) lors du test du son en fonction de la durée du son et du jour. Pour cela deux sons de 80 dB sont utilisés : l'un court (0,5 seconde) et l'autre long (5 secondes). Le symbole # représente une différence significative entre le trou associé au son long et le trou associé au son long ($W, \# p < 0,05$).

Résumé des principaux résultats du chapitre 1 :

Dans ce premier chapitre, nous avons présenté les différentes étapes et tentatives d'adaptation l'Iowa Gambling Task (IGT) chez la souris, en s'inspirant du protocole de l'équipe de F. Dells-Hagedorn.

Nous avons alors montré que les souris ne peuvent résoudre le test (choisir les options avantageuses sur le long terme) lors de l'adaptation de l'IGT au sein de cages de conditionnement opérant, avec une récompense sous forme solide ou liquide et une pénalité sous forme de délai.

Nous avons alors modifié la pénalité en remplaçant le délai par un son plus ou moins long. Comme les souris choisissent plus le trou associé au son long, uniquement le deuxième jour, il est impossible de conclure sur un effet potentiellement aversif de celui-ci.

Chapitre 2 : Adaptation de l'Iowa Gambling Task en labyrinthe (réplication des travaux de VandenBos et coll., 2006a)

Objectif : Les premières séries d'expérimentations en cage de conditionnement opérant (Chapitre 1) n'ayant pas permis d'établir un protocole de l'Iowa Gambling Task (IGT) chez la souris, nous avons ici répliqué le protocole développé par l'équipe de R. Van Den Bos en labyrinthe (VandenBos et coll., 2006a).

A. Matériels et méthodes

Animaux : 34 souris au total réalisent le test en labyrinthe à 4 bras. Huit souris ont été exclues de ces expérimentations parce qu'elles ne consommaient pas de nourriture ou parce qu'elles choisissaient, plus de 95 % du temps, le même bras du labyrinthe à la fin de l'expérience, montrant ainsi un biais spatial.

Cette adaptation de l'IGT se déroule au sein d'un labyrinthe composé de 4 bras (**Figure 44**). Les récompenses sont des pellets de nourriture (Dustless Precision Pellets® Rodent, Grain-Based, 20 mg) et la punition correspond à ces mêmes pellets de nourriture préalablement trempés dans une solution de quinine concentrée à 0,18 M. La quinine étant une solution très amère les animaux peuvent manger ces pellets mais ne les apprécient pas du tout.

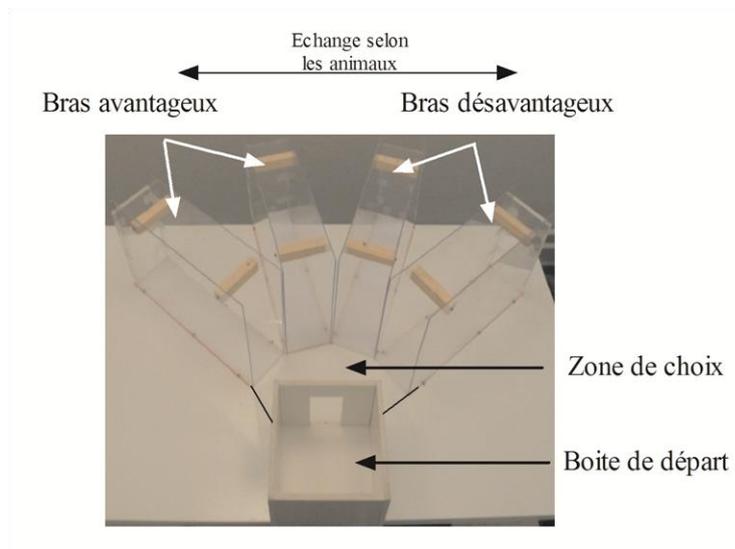


Figure 44 : Dispositif expérimental du labyrinthe. Ce labyrinthe est composé d'une boîte de départ (20 x 20 cm), donnant accès à une zone de choix où l'animal peut se diriger vers l'un des quatre bras en plexiglas transparent (20 x 10 cm). L'emplacement des bras avantageux et désavantageux change selon les animaux mais reste le même pendant toutes les sessions pour un animal donné.

Chaque jour, les animaux réalisent une *habituat*ion au labyrinthe durant laquelle ils peuvent se déplacer librement dans celui-ci. Le premier jour, la phase d'*habituat*ion dure 5 minutes et

de la nourriture est déposée partout dans le labyrinthe. Si aucune pellet n'est consommée alors cette *habituation* est renouvelée une seconde, et dernière fois, le deuxième jour. Par contre, si les pellets de nourritures sont consommés, une *habituation* d'une durée de 2 minutes sans pellets dans le labyrinthe est réalisée chaque jour jusqu'à la fin des expérimentations. C'est uniquement après l'*habituation* que les animaux débutent les essais du test de la prise de décision à proprement parler.

Lors de cette expérience, d'une durée de 10 jours, chaque souris réalise quotidiennement 10 essais et donc l'équivalent d'une session de l'IGT (= 20 essais) en 2 jours. Le test a toujours lieu entre 9 h et 18 h 30.

Un essai se déroule de la manière suivante :

- l'animal est placé dans le tube opaque en PVC qui se trouve dans la boîte de départ. Il y reste pendant environ 15 secondes,

- le tube est ensuite enlevé et l'animal peut se déplacer librement dans le dispositif expérimental jusqu'à ce qu'il choisisse un des quatre bras du labyrinthe. L'animal dispose de 2 minutes pour effectuer son choix,

- si aucun choix n'est effectué pendant ces 2 minutes, l'animal est replacé dans le tube opaque placé dans la boîte de départ. Après environ 15 secondes, l'animal est de nouveau libéré dans le dispositif expérimental. Si l'animal ne réalise toujours aucun choix, l'essai est considéré comme une omission et il est replacé directement dans sa cage en attendant de réaliser l'essai suivant,

- si l'animal choisit un bras, il peut manger la nourriture présente mais dès qu'il s'en désintéresse il est enlevé du dispositif expérimental et replacé dans sa cage de vie, pendant 45 secondes, afin qu'il puisse se réhydrater,

- un nouvel essai peut alors commencer.

La nourriture est présentée dans des coupelles au bout des quatre bras. Le contenu des coupelles est modifié pendant que l'animal se trouve dans sa cage. Tout comme lors de l'IGT, et comme le nombre d'essais est fixe, choisir les bras où la probabilité de pénalité est la moins importante, même si la récompense immédiate est plus faible, permet d'obtenir plus de nourriture sur le long terme (**Figure 45**). Les probabilités de punition sont fixes mais l'ordre d'apparition des punitions est modifié chaque jour afin d'éviter tout apprentissage d'une séquence par l'animal et ainsi de s'assurer que l'arrivée de la punition n'est pas prévisible. Il en est de même pour les récompenses (**Figure 45**).

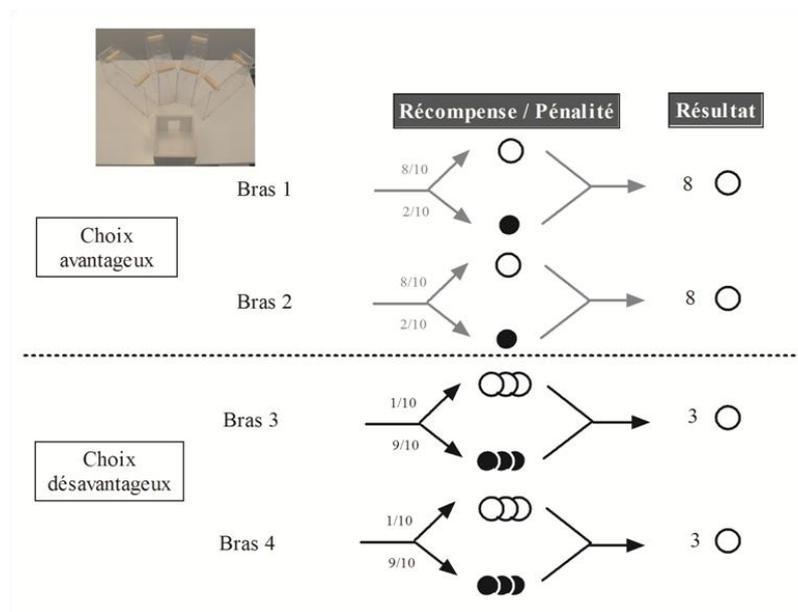


Figure 45 : Protocole de la version du test de la prise de décision chez la souris (VandenBos et coll., 2006a) en labyrinthe. Les « choix avantageux » entraînent la distribution d’une pellet de nourriture 8 fois sur 10 (rond blanc) et d’une pellet de quinine 2 fois sur 10 (rond noir) alors que les « choix désavantageux » sont associés à la distribution de trois pellets de nourriture 1 fois sur 10 et de trois pellets de quinine 9 fois sur 10. Après la réalisation d’un total de 10 essais, les « choix avantageux » donnent droit à 8 pellets et les « choix désavantageux » à 3 pellets. Afin d’obtenir un maximum de pellets à la fin des 10 essais les animaux doivent favoriser une faible récompense immédiate (1 pellet).

Différents paramètres sont mesurés pendant l’expérience :

- le temps mis par l’animal pour sortir de la boîte de départ lors des périodes d’habituation,
- le nombre et le numéro des bras visités lors de l’habituation,
- le bras choisi lors d’un essai,
- le temps mis pour réaliser ce choix (lorsque l’animal a parcouru 1/3 d’un des 4 bras du labyrinthe).

Le pourcentage de choix avantageux est alors mesuré : $(\text{nombre de choix avantageux} / \text{nombre de choix total}) * 100$.

Plusieurs critères d’exclusion sont établis : les souris consommant volontairement de la quinine ou ne réalisant pas de choix, lors du temps imparti de 4 minutes, par essai ou bien encore ne consommant pas les pellets de nourriture dans le labyrinthe sont exclues définitivement du protocole.

B. Résultats

Durant les deux premières sessions (4 premiers jours car chaque jour les animaux réalisent 10 essais et une session est composée de 20 essais), les animaux choisissent de manière équivalente les différentes options (W, session 1 : $Z = -1.292$, $p = 0,1965$; session 2 : $Z = -1.794$, $p = 0,0721$). A partir de la troisième session, ce pourcentage de choix avantageux augmente significativement par rapport au hasard et reste stable jusqu'à la dernière session (W, session 3 : $Z = -4.278$, $p < 0,0001$; session 4 : $Z = -4.100$, $p < 0,0001$; session 5 : $Z = -3.914$, $p < 0,0001$; **Figure 46**). De plus, les sessions 3, 4 et 5 sont significativement différentes des sessions 1 et 2 (W, sessions 1 vs. session 3 : $Z = -2.946$, $p = 0,00320$; sessions 1 vs. session 4 : $Z = -2.908$, $p = 0,0036$; sessions 1 vs. session 5 : $Z = -2.583$, $p = 0,0098$; sessions 2 vs. session 3 : $Z = -2.874$, $p = 0,0041$; sessions 2 vs. session 4 : $Z = -2.763$, $p = 0,0057$; sessions 2 vs. session 5 : $Z = -2.753$, $p = 0,0059$).

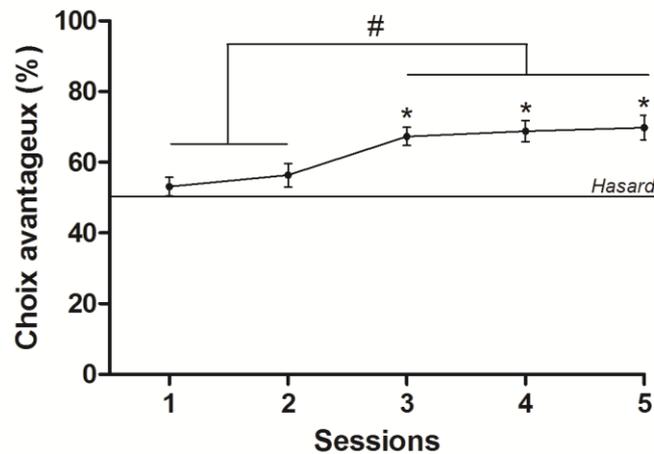


Figure 46 : Pourcentage de choix avantageux ($n = 26$; moyenne \pm e.s.m.) en fonction des sessions : résultats obtenus en labyrinthe selon le protocole de R. Van Den Bos (VandenBos et coll., 2006a). Le symbole * représente une différence significative par rapport au hasard (W , $p < 0,05$) et le symbole # une différence significative entre les sessions (W , $p < 0,05$).

Grâce à cette première version du test de la prise de décision en labyrinthe, développée par l'équipe de Van Den Bos (2006), nous avons réalisé une étude en réalité plus complète. En effet, trois profils comportementaux distincts ont été révélés : des animaux choisissant majoritairement les options avantageuses sur le long terme, des animaux n'établissant pas de préférence et enfin, des animaux ayant un comportement intermédiaire. Des analyses comportementales et neurobiologiques de ces trois profils ont ensuite été réalisées. Afin d'éviter une redondance, et comme le protocole utilisé dans la suite de ce travail de thèse est une version modifiée de l'IGT développé par l'équipe de R. Van Den Bos, ces analyses ne seront pas détaillées ici. L'ensemble de ce travail figure dans l'article Pittaras et coll., 2013 en annexe 1.

Résumé des principaux résultats du chapitre 2 :

Lors de ce chapitre, nous avons répliqué les résultats obtenus par l'équipe de R. Van Den Bos lors de leur adaptation de l'Iowa Gambling Task chez la souris au sein d'un labyrinthe : dans un premier temps les souris explorent les différentes options puis elles choisissent préférentiellement les options avantageuses sur le long terme.

En plus de la réplication de ces travaux, nous avons observé l'émergence de différences interindividuelle. Ces différences ont été caractérisées au niveau comportemental et neurochimique. *Voir Pittaras et coll., 2013, annexe 1.*

Chapitre 3 : Version finale de l'adaptation de l'Iowa Gambling Task au sein d'un labyrinthe : le Mouse Gambling Task

Objectif : L'objectif est d'améliorer la première version du test de la prise de décision en labyrinthe mis en place précédemment (chapitre 2) afin de se rapprocher le plus possible de l'Iowa Gambling Task (nombre de choix, obtention d'une récompense avant une pénalité...). Nous avons nommé la version finale du test : le « Mouse Gambling Task » (MGT).

A. Matériels et méthodes

Animaux : Le MGT est réalisé sur un total de 56 souris. Deux souris ont été exclues car elles choisissaient plus de 95 % du temps le même bras durant les trois derniers jours.

1) Habituation en cage de conditionnement opérant

Durant les deux semaines précédant le Mouse Gambling Task les animaux réalisent une habituation en cage de conditionnement opérant. Cette étape a pour effet d'habituer les animaux à la manipulation, à manger des pellets de nourriture et à fournir un effort afin d'obtenir une récompense. De plus, ces deux semaines d'habituation permettent de priver progressivement les animaux de nourriture.

Lors de cette étape d'habituation, les animaux sont placés quotidiennement dans les cages de conditionnement opérant (**Figure 35**), durant 30 minutes, et ce pendant 10 jours (2 x 5 jours). Lorsqu'ils se trouvent dans la boîte de conditionnement, seul le trou central est allumé et disponible. Un « nose poke » dans ce trou provoque la libération d'une pellet de nourriture dans le magasin situé sur le mur opposé au trou. Une fois la pellet consommée le trou s'allume à nouveau et un nouvel essai débute.

2) Protocole du Mouse Gambling Task (MGT)

Le dispositif expérimental est exactement le même que lors de la première version du MGT (**Figure 44**). Comme précédemment, chaque jour les animaux réalisent une *habituation* au labyrinthe durant laquelle ils peuvent se déplacer librement dans celui-ci. Le premier jour, la phase d'*habituation* dure 5 minutes et de la nourriture est déposée partout dans le labyrinthe. Si aucune pellet n'est consommée alors cette *habituation* est renouvelée une seconde, et dernière, fois le deuxième jour. Par contre, si les pellets de nourritures sont consommées, une *habituation* d'une durée de 2 minutes sans pellets dans le labyrinthe chaque jour jusqu'à la fin

des expérimentations. C'est uniquement après l'*habituat*ion que les animaux débutent les essais du test du Gambling à proprement parler.

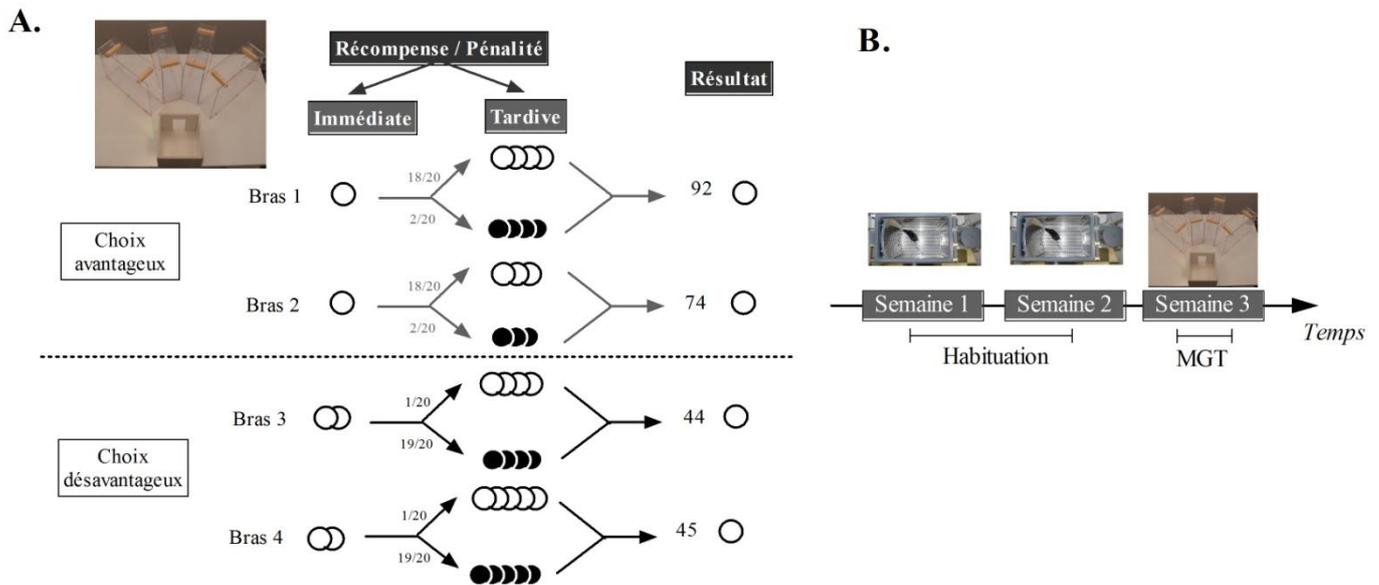


Figure 47 : **A.** Schéma des différentes options de la version finale du MGT. Afin d'obtenir un maximum de pellets sur le long terme, les animaux doivent donc orienter leur choix vers les bras donnant accès à une faible récompense immédiate (1 pellet) afin d'obtenir un maximum de nourriture sur le long terme. **B.** Frise chronologique du déroulement du MGT : les animaux réalisent tout d'abord deux semaines d'habituation en cage de conditionnement opérant puis ils réalisent le MGT au sein du labyrinthe.

Au cours d'un essai, l'animal débute dans un tube opaque, lui-même placé dans la boîte de départ, puis l'animal est libéré afin de le laisser choisir l'un des 4 bras de labyrinthe. Nous considérons que l'animal a réalisé un choix lorsque celui-ci a parcouru 1/3 de la distance totale du bras. La souris peut ensuite manger puis elle est replacée dans la boîte de départ. Le labyrinthe est ensuite nettoyé avec une solution d'eau distillée contenant 10 % d'alcool afin de mélanger les odeurs dans le labyrinthe. Un nouvel essai peut alors débuter. L'animal dispose de 2 minutes pour réaliser un choix. Si après ces 2 minutes l'animal n'a pas réalisé de choix, il est replacé dans le tube de départ, pendant quelque seconde, avant d'avoir de nouveau accès au labyrinthe pendant 2 minutes. Si aucun choix n'est effectué au bout de ces 2 x 2 minutes une omission est notée.

Dans cette dernière version du Mouse Gambling Task quelques modifications sont apportées afin de se rapprocher le plus possible du test validé chez l'homme (IGT). Tout d'abord, et afin d'apporter plus de complexité, les quatre bras du labyrinthe sont tous différents en terme de récompense et de pénalité (quantité et probabilité). De plus, il y a maintenant automatiquement une récompense présente dans le bras du labyrinthe avant d'avoir accès potentiellement à la pénalité (point analogue avec l'IGT). L'ajout de cette récompense certaine modifie le nombre de pellets obtenues au total ainsi que les probabilités d'occurrences des pénalités (**Figure 47A**).

Les bras « avantageux » donnent droit immédiatement à 1 pellet (comme \$ 50 de l'IGT), quel que soit l'essai, puis à 3 ou 4 pellets de nourriture (rond blanc, 18/20) ou de quinine (rond noir, 2/20). Les bras « désavantageux » donnent droit immédiatement à 2 pellets de nourriture (comme \$ 100 de l'IGT), quel que soit l'essai, puis à 4 ou 5 pellets de nourriture (1/20) ou de quinine (19/20). Une pellet de nourriture est présente avant la fin du bras dans les choix nommés comme « avantageux » et deux pellets de nourriture se trouvent avant la fin du bras dans les choix nommés comme « désavantageux ». Les animaux réalisent toujours 100 essais au total mais, cette fois-ci, en deux sessions de 10 essais chaque jour. La durée totale du test n'excède donc pas 5 jours. Contrairement au test précédent, les animaux sont replacés directement dans le tube de départ entre chaque essai afin de diminuer leur manipulation, situation potentiellement stressante.

Le pourcentage de choix avantageux est alors mesuré : $(\text{nombre de choix avantageux} / \text{nombre de choix total}) * 100$.

B. Résultats

Comme le montre la **Figure 48**, les animaux choisissent, lors du premier jour, les choix avantageux et désavantageux de manière égale ($51,2 \pm 2 \%$, test t : $t = 0.619$; $p = 0,5388$). A partir du deuxième jour, et jusqu'à la fin du test, les souris vont préférentiellement choisir les options avantageuses sur le long terme (de $55,8 \pm 2 \%$ à $66 \pm 2,3 \%$ de choix avantageux, test t – jour 2 : $t = 2.849$, $p = 0,0062$; jour 3 : $t = 2.748$, $p = 0,0082$; jour 4 : $t = 4.142$, $p = 0,001$; jour 5 : $t = 6.993$, $p < 0,001$). De plus, le pourcentage de choix avantageux est significativement différent le jour 5 des autres jours (test t – jour 1 vs. jour 5 : $t = -5.803$, $p < 0,0001$; jour 2 vs. jour 5 : $t = -3.938$, $p = 0,002$; jour 3 vs. jour 5 : $t = -3.203$, $p < 0,033$; jour 4 vs. jour 5 : $t = -3.209$, $p = 0,023$). Deux phases apparaissent dans ce test : une phase d'exploration, durant laquelle les animaux explorent les options, puis une phase d'exploitation, durant laquelle les animaux ont une meilleure connaissance des différentes options et donc privilégient celles avantageuses.

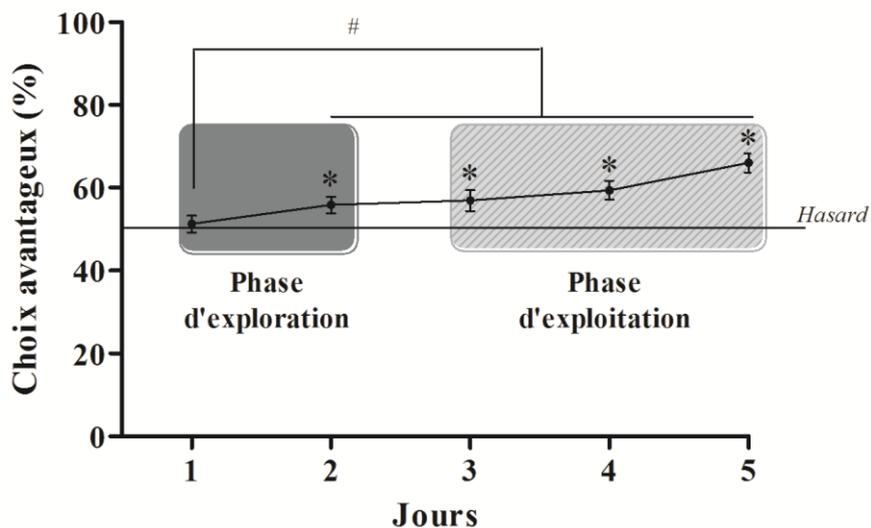


Figure 48: Préférences des animaux (moyenne \pm e.s.m.; $n = 54$) en fonction des jours pour la version finale du MGT. Le symbole # représente une différence significative entre les sessions (test t : #, $p < 0,05$) et le symbole * par rapport au hasard (test t : *, $p < 0,05$).

Résumé des principaux résultats du chapitre 3 :

Lors de ce chapitre, nous avons présenté les résultats obtenus à l'aide d'une version modifiée de l'Iowa Gambling Task développée chez la souris par R. Van Den Bos (2006) : nous avons augmenté l'incertitude du test (4 choix différents, obtention d'une récompense au préalable, même lors d'un choix aboutissant à une pénalité) et diminué la durée de celui-ci (de 10 jours à 5 jours). Comme la notion de forte récompense immédiate est indispensable à une bonne modélisation de l'IGT, nos modifications rendent cette nouvelle version (le Mouse Gambling Task ou MGT) plus proche et plus réaliste du test développé chez l'homme.

Malgré une incertitude plus grande dans cette version du MGT, les souris sont encore capables de résoudre le test : dans un premier temps elles explorent les différentes options puis elles choisissent préférentiellement les options avantageuses sur le long terme.

Discussion

La première partie de ce travail de thèse, détaillée dans ces différents chapitres, avait pour objectif de modéliser au mieux l'Iowa Gambling Task (= IGT) chez la souris. Tout d'abord, nous nous sommes inspirés des travaux de l'équipe de Françoise Deltu-Hagedorn (Rat Gambling Task ou RGT, Rivalan et coll., 2009). Le test se déroule au sein de cages de conditionnement opérant, la récompense étant du lait concentré sucré et la pénalité un délai d'attente. Ce premier essai n'a pas été un succès car les animaux n'ont pas montré de préférence pour les options avantageuses au fur et à mesure des essais : le pourcentage de choix avantageux des souris est resté proche de 50% tout au long de l'expérimentation (**Figure 38**). Or, chez l'homme (Bechara et coll., 1994), tout comme chez le rat (Rivalan et coll., 2009), lors la réalisation de l'IGT, une évolution progressive des préférences des individus/animaux vers les options avantageuses sur le long terme est normalement observée. Nous avons alors émis l'hypothèse que les animaux n'ont pas eu le temps de comprendre quelles options sont les plus avantageuses sur le long terme, et avons ainsi allongé de 30 à 60 puis à 120 minutes le temps de l'expérimentation. L'absence de changement des préférences des souris a orienté notre réflexion vers une seconde hypothèse : la récompense sous forme liquide n'est pas suffisamment appétitive pour les souris et semble inadaptée. Le renforcement liquide a donc été modifié au profit d'un renforcement solide (pellets de nourriture). Comme le montre la **Figure 41**, même avec une récompense solide, les animaux choisissent autant les options avantageuses que désavantageuses sur le long terme. Une troisième hypothèse a alors été émise : la pénalité n'est pas suffisamment aversive pour infléchir le comportement des souris. Nous avons alors testé s'il est possible d'utiliser une autre pénalité : un son long *vs.* un son court. Comme le montre la **Figure 43**, les animaux choisissent les options indépendamment de la longueur du son. Il est donc impossible de conclure quant aux l'effet potentiellement aversif ou attractif d'un son. Dans l'IGT, une récompense peut être suivie d'une pénalité et non d'une punition, cette dernière ayant un impact beaucoup plus important sur l'individu. C'est pourquoi, nous n'avons pas essayé d'utiliser une punition (choc électrique ou un puff d'air) lors de notre adaptation de l'IGT chez la souris.

L'ensemble de ces premières expérimentations nous permet de conclure que l'adaptation de l'IGT chez la souris, en s'inspirant du protocole utilisé chez le rat (RGT, Rivalan et coll., 2009) en cage de conditionnement opérant (ceci quel que soit le temps de l'expérimentation, la pénalité et la récompense), est impossible. Nos résultats peuvent paraître surprenants sachant que, lors du test du « delay-reward », les souris choisissent préférentiellement les options donnant droit à une faible récompense plutôt que les options donnant droit à une forte

récompense, mais associées à un délai d'attente supérieur à 40 secondes (Serreau et coll., 2011). Ces observations montrent que les souris, tout comme les rats, sont sensibles à un délai d'attente. Or, contrairement au RGT, ce délai d'attente est fixe lors d'une session du « delay-reward ».

D'autres auteurs ont été capables d'adapter ce test chez la souris en utilisant un délai d'attente variables en tant que pénalité (Young et coll., 2011). Par contre, dans le protocole développé par l'équipe de Young (2011), les animaux apprennent les contingences des options avant de réaliser le test (pendant 3 jours, puis pendant les 25 jours de test) et les préférences des souris s'améliorent uniquement à partir du 20^{ème} jour environ. Nous avons aussi réalisé de nombreuses sessions (26 sessions avec un renforcement liquide et 10 sessions avec un renforcement solide) pourtant les préférences de nos souris n'ont jamais évoluées. L'apprentissage au fur et à mesure des essais, diminuant l'incertitude dans le test de l'équipe de Young (2011), n'explique donc pas totalement les différences que nous observons dans notre travail. Contrairement à l'IGT, et au protocole développé lors des travaux de Rivalan (2009), aucune récompense n'est distribuée lors d'une pénalité dans le protocole de l'équipe de Young (2011). Par conséquent, la notion de choix inconnus et probabilistes, mais tout de même attractifs, n'est pas présente dans ce protocole. Ceci pourrait expliquer la divergence de nos résultats.

L'ensemble de ces observations suggère que les souris sont sensibles à un délai mais uniquement lorsque l'occurrence de celui-ci est fixe ou appris par avance. Comme nous souhaitons développer un test composé d'options probabilistes, une pénalité sous forme de délai ne semble pas adaptée. Les résultats obtenus par l'équipe de Young (2011) diffèrent donc des nôtres car le degré d'incertitude de leur test, et donc la difficulté de celui-ci, est moins importante. Par conséquent, ces tâches, bien qu'apparemment très proches, pourraient impliquer en réalité des processus très différents.

Ceci n'explique pas pourquoi ce protocole a pu être utilisé avec succès chez le rat et pas chez la souris. Tout d'abord, il a été montré précédemment que les rats n'adoptent pas la même stratégie d'exploration que les souris, dans un même environnement : ils utilisent une stratégie plutôt spatiale et les souris plutôt non-spatiale, notamment en explorant et re-explorant leur environnement même si celui-ci est bien connu (Cressant et coll., 2007). De plus, il a été montré que lors du test d'exploration d'un nouvel objet, les souris se dirigent plus rapidement vers le nouvel objet tout en passant autant de temps que les rats à explorer ce nouvel objet (Stranahan, 2011). Ces observations étant liées à de moins bonnes performances chez les

souris par rapport aux rats (test de mémoire spatiale, Cressant et coll., 2007) ainsi qu'à une capacité de rétention de l'information plus élevée chez le rat (piscine de Morris ; Stranahan, 2011). Les difficultés que nous avons rencontrées lors de l'adaptation du RGT chez la souris proviennent donc certainement des différentes stratégies d'exploration existant entre ces deux espèces ainsi que de leurs différences de capacités mnésiques. De plus, les délais d'attente sont certainement considérés par la souris comme une possibilité d'explorer son environnement plutôt qu'une pénalité. Comme vu ci-dessus, il n'est pas possible d'utiliser une autre pénalité, au sein des cages de conditionnement opérant, nous avons donc totalement modifié le protocole.

Ainsi, dans le deuxième chapitre, nous avons décidé d'adapter l'IGT au sein d'un labyrinthe en s'inspirant des travaux de R. Van Den Bos. Tout d'abord, nos résultats ont permis de répliquer les résultats obtenus par son équipe (VandenBos et coll., 2006a), c'est-à-dire une évolution des choix des souris vers les options avantageuses au fur et à mesure des essais (**Figure 46**). La pénalité, sous forme de pellets de nourriture préalablement trempés dans de la quinine, semble donc suffisamment aversive pour que les souris orientent leurs préférences vers les choix avantageux sur le long terme. En plus de la réplique des travaux de R. Van Den Bos, nous avons mis en évidence l'existence de trois profils décisionnels à l'issue du test. Ce travail a donné lieu à un premier article : « *Mice gamble for food : individual differences in risky choices and prefrontal cortex serotonin* », Pittaras et coll., 2013 (annexe 1).

Il est toutefois important de souligner que ce protocole présente certaines limites par rapport au protocole de l'IGT :

- les animaux n'ont pas accès à une faible (50 \$) ou une forte (100 \$) récompense immédiate quel que soit leur choix (notamment lors d'une pénalité),
- les 4 bras du labyrinthe ne sont pas tous différents : les deux bras avantageux, tout comme les deux bras désavantageux, sont strictement identiques,
- le test se déroule en 10 jours et non en une unique session. Cet aspect est difficile à modifier chez la souris. En effet, l'exploration régulière du labyrinthe est indispensable pour la souris alors que chez l'homme cet apprentissage se fait en quelques essais.

En conséquence, lors du troisième chapitre, nous avons modifié le protocole développé par l'équipe de R. Van Den Bos afin de modéliser au mieux l'IGT:

- les animaux ont accès à une faible récompense immédiate (1 pellet) pour les bras avantageux et à une forte récompense immédiate (2 pellets) pour les bras désavantageux puis à une récompense (pellets de nourriture) ou à une pénalité (pellets de quinine),
- les 4 bras du labyrinthe sont différents (nombre de pellets de nourriture, de quinine, contingences de la récompense et de la pénalité),
- le test est réalisé en 5 jours et non en 10 jours. Pour cela, deux sessions de 10 essais chacune sont réalisées quotidiennement au lieu d'une session quotidienne de 10 essais.

Ces différentes modifications ont permis d'augmenter l'ambiguïté et l'incertitude liées à l'obtention des récompenses car l'attrait pour les options désavantageuses est augmenté (plus forte récompense immédiate). Chez l'homme, les résultats expérimentaux montrent, qu'au début du test (jusqu'au 40^{ème} essais), le pourcentage de choix avantageux sur le long terme est proche de 50% puis évolue progressivement jusqu'à atteindre 80% de manière stable durant les 40 derniers essais (Bechara et coll., 1999). Chez le rat, le pourcentage de choix avantageux débute vers 50% puis évolue jusqu'à 60% (Rivalan et coll., 2009). Lors de la réplication des résultats de R. Van Den Bos (chapitre 2), les préférences des animaux sont proches de 50 % au départ (40 premiers essais) puis atteignent environ 70% et restent stables jusqu'à la fin du test (**Figure 46**). Lors de la version finale du MGT, les préférences des souris pour les options avantageuses débutent vers 50% puis augmentent progressivement jusqu'à atteindre 70% à la fin du test (**Figure 48**). Cette évolution progressive est donc du même ordre de grandeur que celle observée chez l'homme (Bechara et coll., 1999) et chez le rat (Rivalan et coll., 2009).

Il a été proposé, lors d'une tâche de choix avec des récompenses probabilistes, que l'évolution des préférences se déroule en deux phases : une phase d'exploration, durant laquelle l'individu/animal découvre les différentes options, puis une phase d'exploitation, durant laquelle les différentes options sont mieux connues et donc que l'individu/animal oriente ses choix vers les options avantageuses sur le long terme (deVisser et coll., 2011b). Comme le montre la **Figure 48**, les préférences des souris pour les options avantageuses sur le long terme sont statistiquement différentes du hasard à partir de la deuxième session. D'autres groupes d'animaux ont été utilisés dans la suite de ce travail de thèse et cette différence par rapport au hasard n'apparaissait pas toujours dès la deuxième session mais toujours à partir de la troisième. C'est pourquoi, nous avons choisi de considérer ensuite que la phase d'exploration

soit composée des deux premières sessions et la phase d'exploitation des 3 dernières sessions (**Figure 48**).

L'objectif de cette première partie était d'adapter et de valider une version de l'IGT chez la souris afin d'étudier la prise de décision dans une situation incertaine et donc proche de la vie de tous les jours. Tout d'abord, nous avons montré qu'il n'est pas possible d'adapter l'IGT en s'inspirant du protocole développé chez le rat, certainement à cause des différences qu'il existe entre ces deux espèces concernant leurs stratégies d'exploration et leurs capacités mnésiques. Dans un deuxième temps, nous avons pu adapter, tout comme l'équipe de R. Van Den Bos (2006), l'IGT chez la souris au sein d'un labyrinthe, avec une pénalité sous forme de pellets de quinine, et ainsi pouvoir étudier la prise de décision en situation incertaine (options probabilistes). Enfin, nous avons amélioré le protocole initial de R. Van Den Bos (VandenBos et coll., 2006a), en augmentant l'incertitude et l'ambiguïté du test, et validé une version chez la souris plus proche de l'IGT : le « Mouse Gambling Task » (MGT). Ce nouveau protocole nous a permis de confirmer une évolution progressive des préférences des animaux en passant d'une phase d'exploration à une phase d'exploitation. Nous avons également constaté l'existence de différents profils décisionnels chez la souris consanguine C57Bl/6J qui émergent au fur et à mesure du test. Nous avons, ensuite étudié les caractéristiques comportementales de ces profils décisionnels, que nous présentons dans la prochaine partie de ce travail de thèse.

Deuxième partie - Identification et caractérisation comportementales de différents profils décisionnels

Chapitre 1 : Identification de différences interindividuelles lors de la réalisation du Mouse Gambling Task

Objectif : L'objectif de ce chapitre est de déterminer s'il existe des différences interindividuelles lors de la réalisation du Mouse Gambling Task et de voir si ces différences peuvent s'expliquer par des stratégies décisionnelles spécifiques.

A. Matériels et méthodes

Animaux : L'identification de profils individuels est réalisée au moyen des 56 animaux ayant effectué la version finale du MGT. Comme deux animaux ont été exclus de l'étude pour un biais spatial, les résultats portent ici sur un groupe de 54 animaux.

La formation des sous-groupes se fait sur la base des préférences individuelles lors de la version finale du MGT (première partie, Chapitre 3). La méthode statistique du k-mean, en utilisant le logiciel Statistica® (version 12, Timmerman et coll., 2013) nous a permis de répartir les animaux en fonction de la moyenne de leurs préférences lors des 30 derniers essais du MGT (préférences stables, voir résultats, **Figure 48**). Pour cela, l'outil statistique du k-mean réitère le calcul statistique de nombreuses fois jusqu'à trouver la meilleure répartition possible des animaux. Cette méthode est choisie car elle permet une répartition objective des animaux.

Afin de comparer les stratégies décisionnelles des animaux, deux paramètres supplémentaires, mesurés lors du MGT, sont analysés ici : le score de rigidité et l'indice de flexibilité comportementale. Afin d'obtenir le score de rigidité, le nombre de fois qu'un bras est choisi, pendant les deux premiers jours et les deux derniers jours, est calculé.

Par exemple :

- le bras 1 est choisi 10 fois sur 40 essais soit 25 % du temps,
- le bras 2 est choisi 5 fois sur 40 essais soit 12,5 % du temps,
- le bras 3 est choisi 20 fois sur 40 essais soit 50 % du temps,
- le bras 4 est choisi 5 fois sur 40 essais soit 12,5 % du temps.

Le pourcentage le plus élevé correspond au score de rigidité de l'animal, ici 50 %. Par conséquent, si le score le plus élevé est de 25 % alors la souris a choisi de façon équivalente les 4 bras et s'il vaut 100 % cela signifie que l'animal a choisi toujours le même bras.

L'indice de flexibilité comportemental correspond au nombre de fois qu'un animal change de bras entre deux choix. Par exemple, si un animal choisit toujours le même bras pendant 40 essais, il aura un indice de flexibilité comportemental de 0, si par contre il change de bras à chaque essai, il aura un indice de flexibilité comportementale d'une valeur de 39.

B. Résultats

Les choix des animaux, à l'échelle d'un groupe, sont stables uniquement à la fin du test (performances stables par rapport au hasard par bloc de 10 essais : t test: essais 1-10: $t=0.630$, $p=0,5314$; essais 11-20: $t=0.425$, $p=0,6723$; essais 21-30: $t=2.043$, $p=0,0461$; essais 31-40: $t=2.775$, $p=0,0076$; essais 41-50: $t=1.772$, $p=0,0002$; essais 51-60: $t=2.951$, $p=0,0047$; essais 61-70: $t=2.914$, $p=0,0052$; essais 71-80: $t=4.324$, $p<0,0001$; essais 81-90: $t=5.105$, $p<0,0001$; essais 91-100: $t=7.702$, $p<0,0001$; **Figure 48**). C'est pourquoi nous avons choisi de les séparer en fonction de leurs préférences pendant les 30 derniers essais.

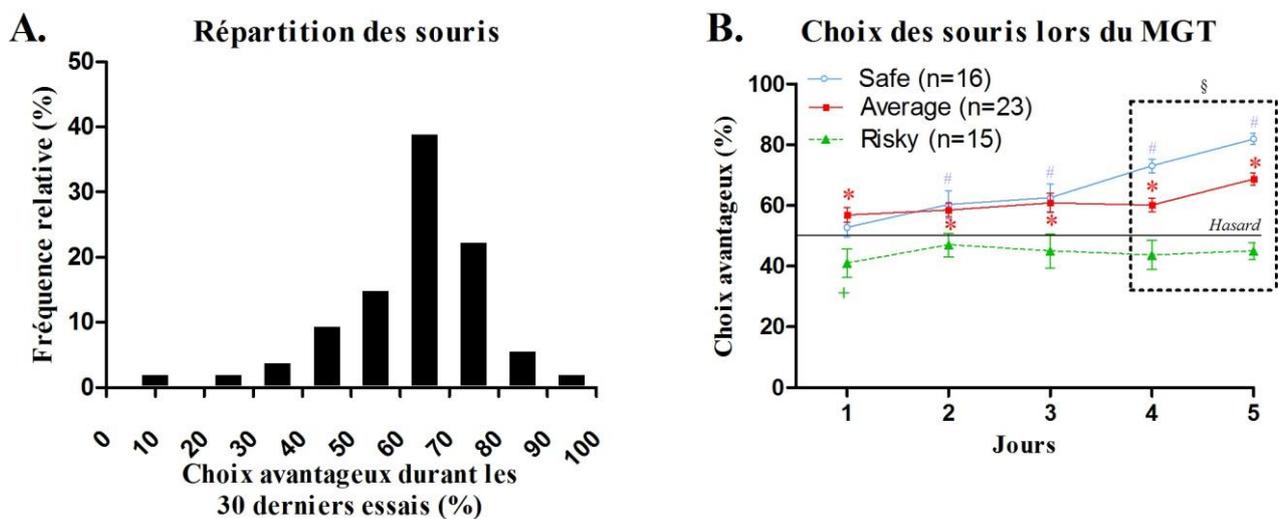


Figure 49: A. Répartition de forme Gaussienne de la fréquence des animaux en fonction de leur pourcentage de choix avantageux durant les 30 derniers essais du MGT. B. Pourcentage de choix avantageux sur le long terme pour les 3 sous-groupes de souris séparés en fonction de leurs préférences durant les 30 derniers essais : les animaux « safe » ($n = 16$, rond bleu), « average » ($n = 23$, carré rouge) et « risky » ($n = 15$, triangle vert). Une différence significative par rapport au hasard est représentée par le symbole # pour les animaux safe (W , # $p < 0,05$), * pour les souris average (W , * $p < 0,05$) et + pour les souris risky (W , + $p < 0,05$). Le symbole § représente une différence significative entre les 3 sous-groupes (KW, § $p < 0,05$).

Les préférences des animaux suivent une loi Gaussienne (**Figure 49A**). Ils sont donc répartis en trois sous-groupes, à l'aide de la méthode du k-mean, en fonction de leurs préférences durant les 30 derniers essais (**Figure 49B**):

- 27 % des 54 animaux ne choisissent pas préférentiellement les options avantageuses sur le long terme à la fin du test ($45 \pm 2,8$ %), et tout au long de celui-ci, sauf le premier jour ou ils préfèrent les options désavantageuses sur le long terme (W – jour 1: $Z = - 2.076$, $p = 0,0376$; jour 2 : $Z = - 0.628$, $p = 0,5303$; jour 3: $Z = - 0.3629$, $p = 0,5294$; jour 4: $Z = - 1.051$, $p = 0,2934$; jour 5: $Z = - 1.734$, $p = 0,0830$). Ces animaux sont nommés « risky »,

- 29 % des animaux choisissent préférentiellement les options avantageuses sur le long terme et cette préférence ne fait qu'augmenter tout au long du MGT (W – jour 1: $Z = -0.943$, $p = 0,3454$; jour 2: $Z = -2.040$, $p = 0,0413$; jour 3: $Z = -2.386$, $p = 0,0171$; jour 4: $Z = -3.408$, $p = 0,0007$; jour 5: $Z = -3.516$, $p = 0,0004$). Ces animaux sont nommés « safe »,
- et enfin, 42 % des animaux, donc une majorité, ont un comportement intermédiaire. C'est-à-dire qu'ils choisissent préférentiellement et rapidement (dès le premier jour) les options avantageuses sur le long terme tout en continuant à choisir de temps en temps les autres options (W – jour 1: $Z = -2.500$, $p = 0,0124$; jour 2: $Z = -2.972$, $p = 0,003$; jour 3: $Z = -2.906$, $p = 0,0037$; jour 4: $Z = -3.493$, $p = 0,0005$; jour 5: $Z = -4.015$, $p < 0,0001$). Ces animaux sont nommés « average ».

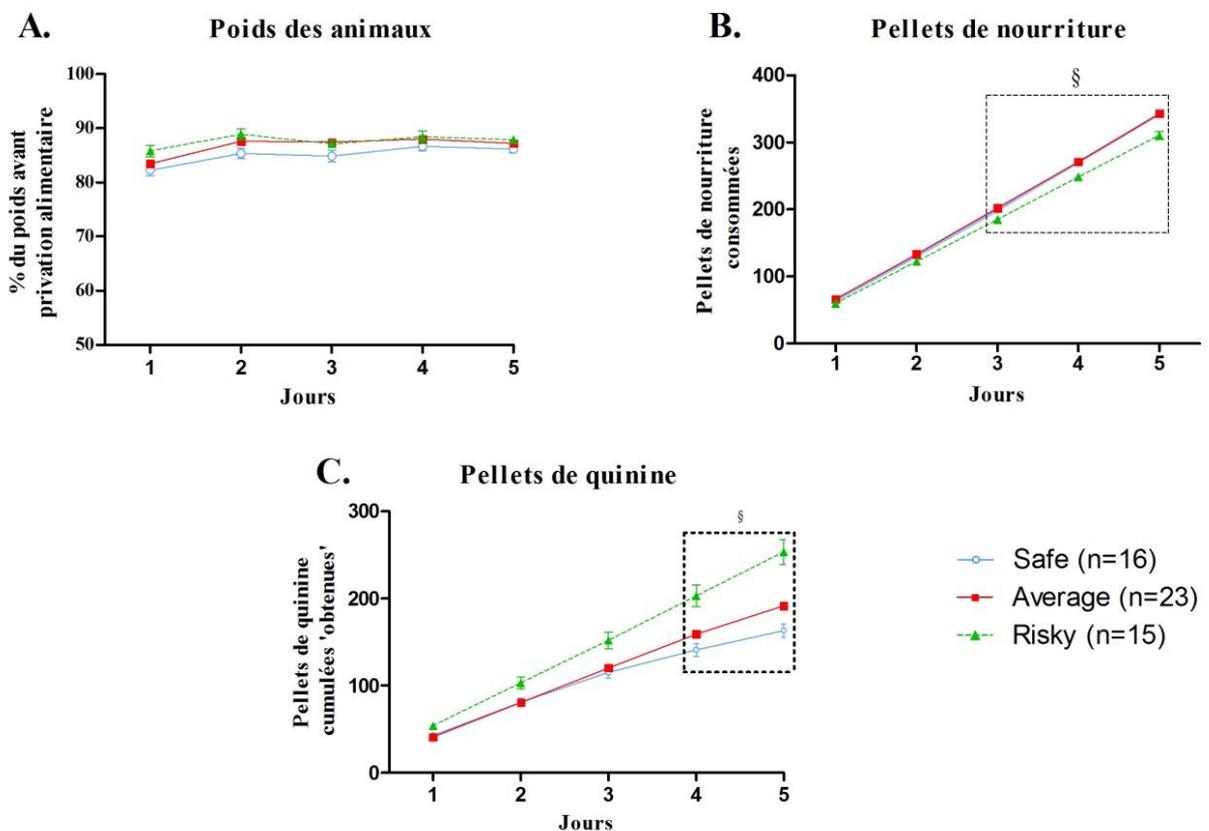


Figure 50 : A. Pourcentage des poids des animaux avant la privation alimentaire en fonction des jours de MGT pour les animaux safe, average et risky. Cumul des pellets de nourriture consommées (B.) et cumul de pellets de quinine obtenues (mais pas consommées, C.) par les animaux safe (rond bleu), average (carré rouge) et risky (triangle vert) lors du MGT. Le symbole § représente une différence significative entre les 3 sous-groupes (KW, § $p < 0,05$).

Il existe une interaction significative jours x groupes ($F_{(2,4)} = 3.744$, $p = 0,0004$). Ces trois groupes diffèrent les uns des autres uniquement lors des jours 4 et 5 (MW– safe vs. risky; jour 4: $U = 13.500$, $p < 0,0001$; jour 5: $U \text{ Prime} = 240.000$, $p < 0,0001$; safe vs. average; jour 4: $U = 50.500$, $p = 0,0001$; jour 5: $U = 48.500$, $p < 0,0001$; risky vs. average; jour 4: $U = 72.000$, $p = 0,0036$; $U = 10.000$, $p < 0,0001$ **Figure 50A**).

Le poids des animaux ne diffère pas entre les 3 sous-groupes tout au long du MGT (**Figure 50A**. KW - jour 1: $H = 5,974$, $p = 0,0504$; jour 2: $H = 5,297$, $p = 0,0707$; jour 3: $H = 3,559$, $p = 0,01687$; jour 4: $H = 3,452$, $p = 0,1780$; jour 5: $H = 5,309$, $p = 0,0703$). Concernant la consommation cumulée de pellets, il existe une interaction jours x groupes (ANOVA à mesures répétées: $F(2,4) = 8,093$; $p < 0,0001$). Comme le montre la **Figure 50B**, à l'issue du MGT les animaux safe et average obtiennent significativement plus de pellets de nourriture que les animaux risky ($342,9 \pm 6,1$ pellets pour les animaux safe, $342,9 \pm 3,6$ pellets pour les animaux average et $310,4 \pm 6,1$ pellets pour les animaux « risky », MW- safe vs. risky; jour 1: $U = 68,000$, $p = 0,0398$; jour 2: $U = 83,500$, $p = 0,1491$; jour 3: $U = 63,500$, $p = 0,0255$; jour 4: $U = 50,000$, $p = 0,0057$; jour 5: $U = 41,500$, $p = 0,0019$; safe vs. average; jour 1: $U = 151,500$, $p = 0,3534$; jour 2: $U = 151,500$, $p = 0,3534$; jour 3: $U = 158,500$, $p = 0,4666$; jour 4: $U = 176,500$, $p = 0,8304$; jour 5: $U = 182,500$, $p = 0,9658$; risky vs. average; jour 1: $U = 80,000$, $p = 0,0057$; jour 2: $U = 70,000$, $p = 0,0022$; jour 3: $U = 56,500$, $p = 0,0005$; jour 4: $U = 58,000$, $p = 0,0006$; jour 5: $U = 36,500$, $p < 0,0001$). De plus, les 3 sous-groupes diffèrent concernant le nombre de pellets de quinine obtenues (et non mangées) lors des 3 derniers jours du MGT (**Figure 50C** ; KW - jour 1: $H = 9,619$, $p = 0,0082$; jour 2: $H = 5,689$, $p = 0,0582$; jour 3: $H = 6,477$, $p = 0,0392$; jour 4: $H = 28,831$, $p < 0,0001$; jour 5: $H = 33,772$, $p < 0,0001$; MW- safe vs. risky; jour 4: $U = 7,000$, $p < 0,0001$; jour 5: $U = 240,000$, $p < 0,0001$; safe vs. average; jour 4: $U = 37,000$, $p < 0,0001$; jour 5: $U = 68,500$, $p = 0,001$; risky vs. average; jour 4: $U = 81,500$, $p = 0,0066$; $U = 23,000$, $p < 0,0001$).

Il n'existe aucune différence significative entre les sous-groupes durant les deux premiers jours du MGT concernant l'indice de flexibilité comportementale (environ $15 \pm 0,4$; KW: jours 1 et 2: $H=0,114$, $p=0,9445$; **Figure 51A**). Par contre, à la fin du test, les sous-groupes n'ont pas le même indice de flexibilité (Safe : $12,1 \pm 0,4$; Average : $14,2 \pm 0,4$; Risky : $15,4 \pm 0,4$; KW: jours 4 et 5: $H=14,042$, $p=0,0009$; **Figure 51A**). De plus, seules les souris safe réalisent significativement moins de changement de bras à la fin du MGT (W- $Z=-2,973$, $p=0,0029$; **Figure 51A**). Il existe d'ailleurs une corrélation négative et significative entre l'indice de flexibilité des animaux pendant les deux derniers jours et le pourcentage de choix avantageux durant les 30 derniers essais (**Figure 51B**, S: $r^2 = 0,1337$; $p = 0,0062$).

Comme le montre les résultats de la **Figure 51C**, le score de rigidité est, pour tous les animaux, en moyenne de $39,1 \pm 1$ % durant les deux premiers jours (MW: - deux premiers jours - safe vs. average: $U = 172,000$, $p = 0,7319$; risky vs. average: $U = 151,000$, $p = 0,5208$; risky vs. safe: $U = 111,000$, $p = 0,7220$) puis augmente significativement durant les deux derniers jours mais uniquement pour les animaux safe et average (de $38,75 \pm 1,8$ % à $61,4 \pm 2,7$ % et de $39,1 \pm 1,3$ % à $51,4 \pm 1,9$ % ; W: - Safe - $Z = -3,413$, $p = 0,0006$; - average - $Z = -3,597$, $p = 0,0003$; - risky- $Z = -1,433$, $p = 0,1520$, **Figure 51C**). De plus, il diffère significativement entre les trois sous-groupes uniquement lors des deux derniers jours du MGT (MW: - deux derniers jours - safe vs.

DEUXIEME PARTIE : Identification et caractérisation comportementales de différents profils décisionnels

average: $U = 92.500$, $p = 0,009$; risky vs. average: $U = 106.000$, $p = 0,047$; risky vs. safe: $U = 31.500$, $p = 0,0005$). Il existe d'ailleurs une corrélation positive et significative entre le score de rigidité des animaux pendant les deux derniers jours et le pourcentage de choix avantageux durant les 30 derniers essais (**Figure 51D**, $S: r^2 = 0.1689$; $p = 0,001$).

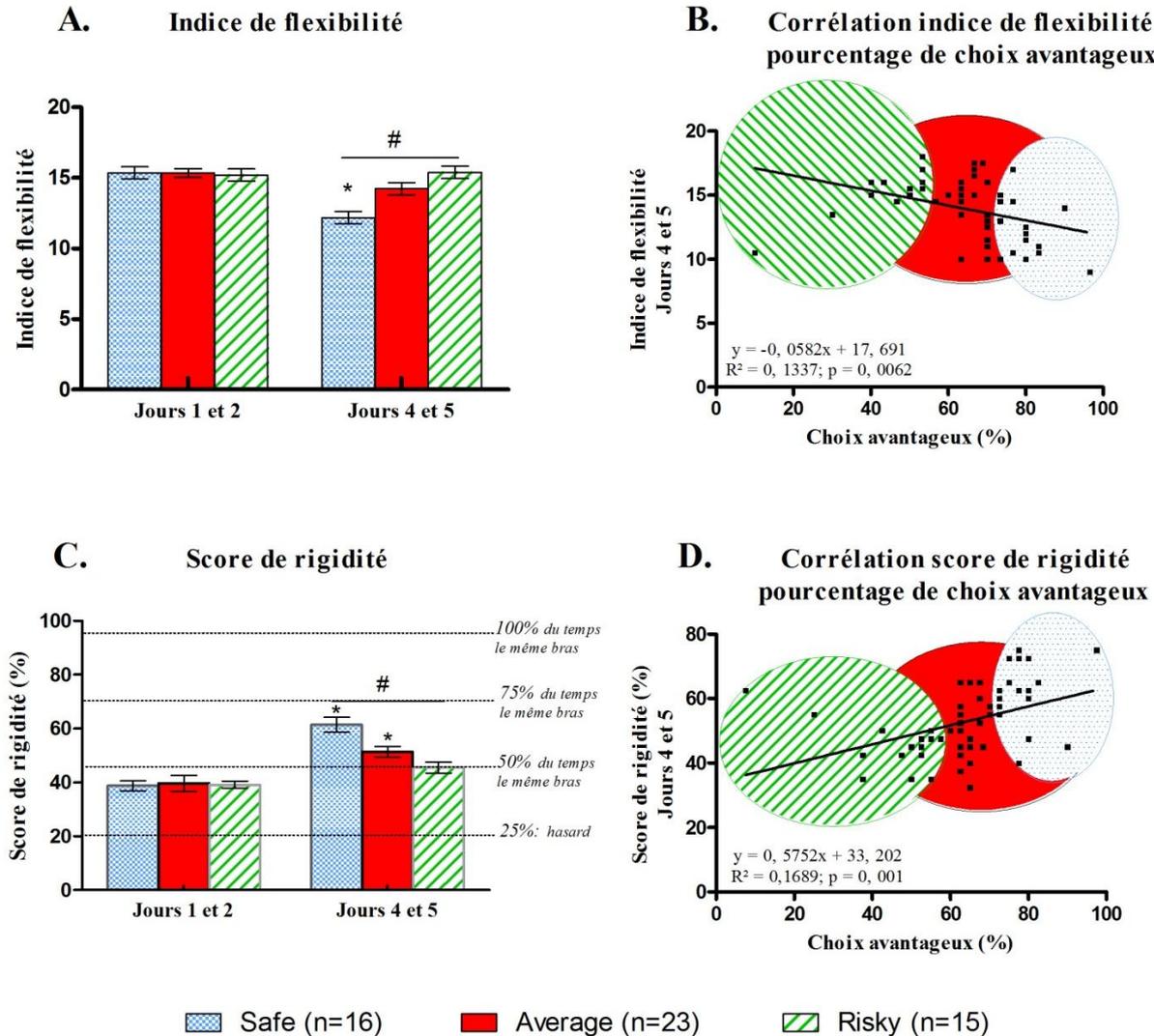


Figure 51 : **A.** Indice de flexibilité les animaux safe (n=16, bleu), average (n=23, rouge) et risky (n=15, vert). **B.** Corrélation entre le pourcentage de choix avantageux durant les 30 derniers essais et l'indice de flexibilité des deux derniers jours ($p < 0,05$). **C.** Score de rigidité des animaux safe (n=16, bleu), average (n=23, rouge) et risky (n=15, vert), pendant les deux premiers jours et les deux derniers jours du MGT. **D.** Corrélation entre le pourcentage de choix avantageux durant les 30 derniers essais et le score de rigidité des deux derniers jours ($p < 0,05$). Le symbole # représente une différence significative entre les 3 sous-groupes (KW, # $p < 0,5$) et le symbole * représente une différence significative pour un groupe entre les deux premiers et les deux derniers jours (W, * $p < 0,05$).

Résumé des principaux résultats du chapitre 1 :

Lors de ce chapitre, nous avons donc montré que le Mouse Gambling Task (MGT) permet de distinguer différents profils décisionnels chez la souris consanguine C57Bl/6J. La répartition des préférences des souris pendant les 30 derniers essais est Gaussienne. Nous avons donc, sur la base de la méthode statistique du k-mean, séparé les souris en 3 sous-groupes : les souris safe, orientant principalement leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme, les souris risky, choisissant de manière équivalente les options avantageuses et désavantageuses sur le long terme, et enfin les souris average, choisissant préférentiellement les options avantageuses sur le long terme tout en continuant à choisir, de temps en temps, les autres options.

Le poids des souris composant ces trois sous-groupes ne diffèrent pas pendant le MGT. Par contre, les souris risky obtiennent : moins de pellets de nourriture que les souris safe et average ; et plus de pellets de quinine que les souris average qui, elles-mêmes, en obtiennent plus que les souris safe.

Le score de rigidité, ainsi que l'indice de flexibilité, diffèrent entre les trois sous-groupes de souris uniquement pendant les deux derniers jours du MGT. Ces différences étant notamment dues à un score de rigidité important, et à un indice de flexibilité comportemental bas, pour les souris safe.

Chapitre 2 : Caractérisation comportementale des 3 profils décisionnels identifiés lors du Mouse Gambling Task

Objectif : L'objectif de ce chapitre est de mieux caractériser sur le plan comportemental les 3 profils décisionnels mis en évidence lors du Mouse Gambling Task (MGT) afin d'identifier de possibles traits comportementaux et/ou déficits cognitifs. Pour cela, des tests classiques d'analyse du comportement de la souris (locomotion, exploration, anxiété et mémoire de travail) mais aussi des tests mettant en évidence des traits comportementaux intervenant lors du MGT (sensibilité à la récompense, impulsivité et prise de risque) sont réalisés.

A. Matériels et méthodes

Animaux : L'identification de profils individuels est réalisée au moyen des 56 animaux ayant effectué la version finale du MGT. Comme deux animaux ont été exclus de l'étude précédente pour un biais spatial, les résultats portent ici sur un groupe de 54 animaux.

1) Test d'activité locomotrice et d'exploration d'un environnement nouveau

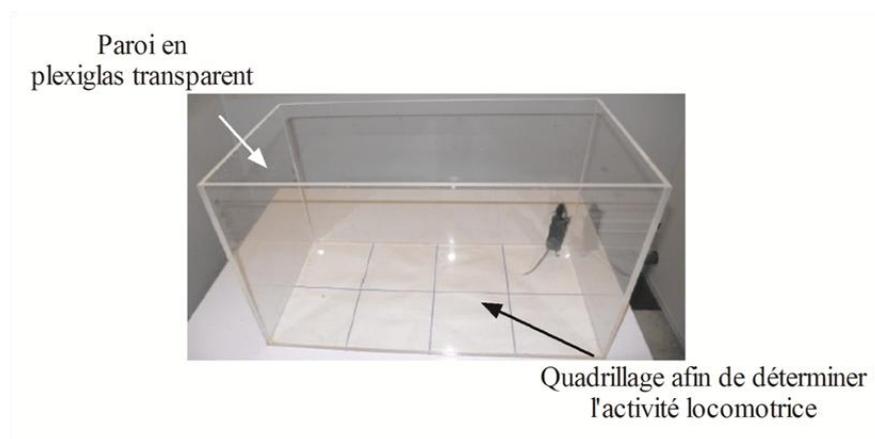


Figure 52 : Photographie du test d'activité locomotrice et d'exploration. Ce dispositif expérimental est composé d'une boîte en plexiglas transparent (50 x 30 x 30 cm) sous laquelle se trouve un quadrillage. La lumière au centre est de 100 - 120 lux.

Pendant ce test, le comportement de l'animal dans un nouvel environnement est évalué pendant 10 minutes. Il est placé, pour cela, dans une boîte d'expérimentation vide et transparente (**Figure 52**) et plusieurs paramètres sont mesurés directement pendant le test : le nombre de redressements contre la vitre ou de « redressements libres », c'est-à-dire sans l'aide de la vitre. Les redressements permettent d'avoir un indice de l'activité exploratoire des souris. L'activité locomotrice est, quant à elle, matérialisée par le nombre de lignes au sol franchies. La cage est lavée avec de l'alcool à 10 % entre deux animaux.

2) Tests d'anxiété et de prise de risque

a. *Test d'émergence*

Ce test permet d'étudier le conflit entre la motivation à explorer un nouvel environnement et la néophobie générée par celui-ci. Pour cela, l'animal est tout d'abord placé dans une boîte de départ (sombre, **Figure 53**) puis plusieurs paramètres sont mesurés directement pendant le test : le temps mis par l'animal pour sortir, et donc 'émerger' dans l'openfield, le temps passé dans la zone claire, le nombre de passages dans la zone centrale de l'openfield (zone la plus anxiogène) et le nombre total de sorties de la boîte sombre. Le test dure 15 minutes. A l'issue du test, le dispositif est lavé avec de l'alcool à 10 % avant le passage d'une nouvelle souris.

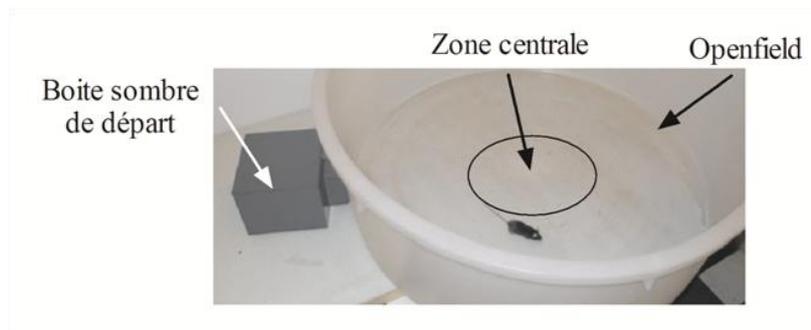


Figure 53 : Dispositif expérimental du test de l'émergence. Ce dispositif expérimental est composé d'une boîte noire (20 x 20 cm) protégée par un couvercle, reliée par un couloir à un large openfield (diamètre : 110 cm) éclairé à 100 lux au centre. L'openfield possède une zone plus anxiogène : la zone centrale.

b. *Test du « Dark-Light »*

Le dispositif expérimental (Imetronic®, Pessac, France) est totalement automatisé. Les données sont donc relevées par un ordinateur et étudiées par la suite. L'expérience dure 10 minutes. La souris est tout d'abord placée dans le compartiment lumineux face au mur puis elle peut évoluer librement dans le dispositif (**Figure 54**). La latence initiale d'échappement de la boîte blanche, le nombre d'entrées dans le compartiment noir et le pourcentage du temps total passé dans le compartiment lumineux sont alors mesurés. Le dispositif expérimental est nettoyé entre chaque souris avec de l'alcool à 10 %.

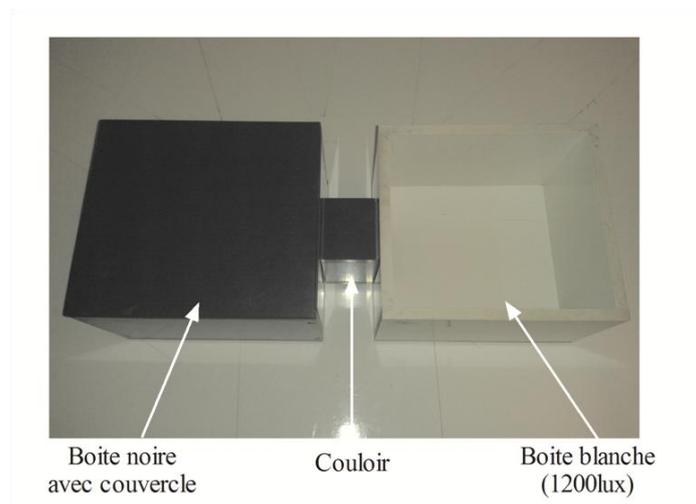


Figure 54 : Photographie du dispositif expérimental du test du « DarkLight ». Ce dispositif est composé d'une boîte noire, protégée par un couvercle, reliée à une boîte blanche fortement éclairée (1200lux) par un couloir.

c. Test du labyrinthe en croix surélevé (EPM)

Le test du labyrinthe en croix surélevé ou EPM (= Elevated Plus Maze) permet de fournir des indications sur le comportement plus ou moins anxieux des animaux ainsi que sur leur tendance à prendre des risques (**Figure 55** ; Rodgers et Johnson, 1995). En effet, les bras ouverts sont plus anxiogènes et plus dangereux pour la souris car ils sont lumineux (120 lux) et non-protégés du vide.

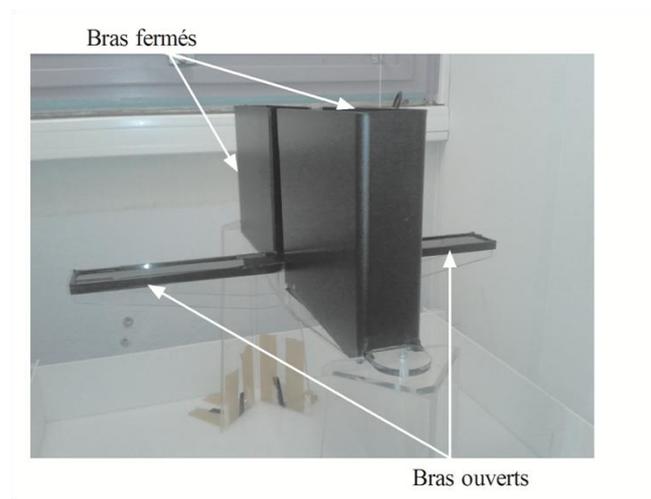


Figure 55 : Photographie du test de l'EPM situé à 75cm du sol et composé de deux bras ouverts (30 x 5 cm) et de deux bras fermés (30 x 5 x 25 cm) reliés par une plate-forme centrale (5 x 5 cm).

Au début du test l'animal est placé au centre du dispositif expérimental, la tête dirigée entre un bras fermé et un bras ouvert. Il peut ensuite se déplacer librement dans le dispositif expérimental. Le comportement de l'animal est filmé (système de ViewPoint, Lyon, France)

pendant 5 minutes et analysé par la suite. La distance parcourue et le pourcentage du temps passé dans les bras ouverts sont mesurés. Le nombre de « head dipping » est aussi comptabilisé : il s'agit du nombre de fois où l'animal se penche au dessus du vide dans les bras ouverts. Ce comportement est considéré comme un indice de prise de risque. Le dispositif expérimental est nettoyé entre chaque souris avec de l'alcool à 10 %.

3) Test de sensibilité à la récompense (test de préférence au sucrose)

Lors de ce test, deux biberons sont à la disposition de l'animal dans sa cage de vie: l'un contenant de l'eau et l'autre contenant une solution de sucrose à 1 % (**Figure 56**). Le sucrose est généralement apprécié par la souris car il est considéré comme plus attractif (Ping et coll., 2012). Ce test permet donc de mesurer la sensibilité de l'animal à une récompense (sucrose) en étudiant les quantités d'eau et/ou sucrose consommées par celui-ci.

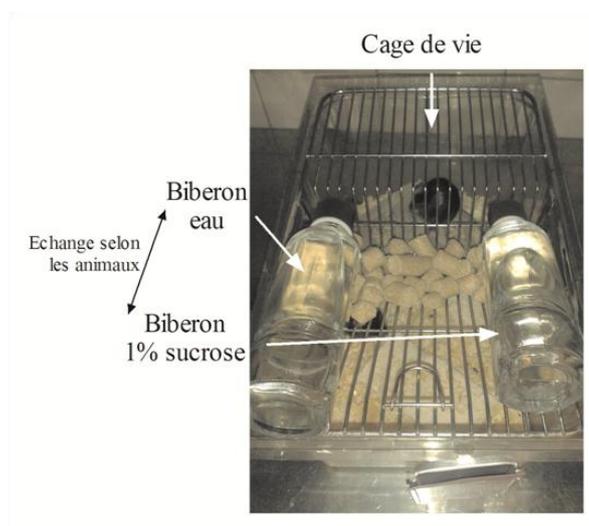


Figure 56 : Photographie du test de préférence au sucrose.

Afin de mesurer la consommation d'un seul animal à la fois, les souris sont isolées deux semaines avant le début du test. Une fois le test terminé elles sont replacées en cage collective. La nouveauté que représente la solution de sucrose peut induire un stress. Afin d'éviter cela, les animaux sont habitués à cette solution au préalable : ils sont placés une nuit dans leur cage uniquement avec un biberon contenant une solution à 1 % de sucrose. Lors des deux jours de test, les animaux ont le choix entre les deux solutions. Au bout de 24 heures, la place des deux biberons est échangée afin d'éviter un biais spatial lié à la localisation des biberons. La quantité consommée dans chacun des biberons est mesurée chaque jour par

pesée afin de calculer le score de préférence de sucrose : $((\text{quantité de sucrose consommée})/(\text{quantité d'eau} + \text{sucrose consommée})) \times 100$.

4) Test de mémoire de travail

Ce test repose sur le comportement spontané d'alternance caractéristique des rongeurs (Piérard et coll., 2006). En effet, spontanément les souris explorent leur environnement : si elles ont accès à deux bras de labyrinthe elles visiteront alternativement un bras puis l'autre. Lors d'une série d'essais successifs dans un labyrinthe en forme de T, les souris mémorisent le bras visité au moment 'n - 1' pour choisir l'autre bras au moment 'n'. La mémoire de travail est donc une composante majeure du processus d'alternance. La capacité d'alternance dépend du temps entre les essais ou ITI (= InterTrial Interval). Classiquement, une alternance d'environ 70% pour un ITI de 30 secondes est observée (Jaffard et coll., 1981). Nous avons observé au laboratoire, que certains animaux (environ 30 %) n'alternent pas. Les animaux qui n'alternent pas avec un ITI de 30 secondes sont donc exclus des résultats.

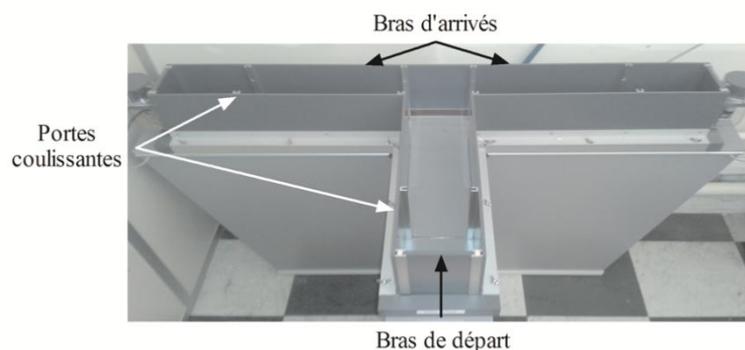


Figure 57 : Dispositif expérimental du test de mémoire de travail en plexiglas noir composé de deux bras (35 x 10 x 25 cm), éclairés à 20 lux, et du bras de départ (10 x 20 cm).

Le premier jour, les animaux sont placés dans un labyrinthe en forme de T (**Figure 57**) et peuvent se déplacer librement pendant 10 minutes. Le deuxième jour, les animaux sont de nouveau placés dans ce dispositif expérimental mais les portes coulissantes sont activées manuellement lorsque l'animal se trouve à l'extrémité d'un bras. Cette étape a pour but d'habituer les animaux aux portes coulissantes pouvant être anxiogènes. Les animaux réalisent 6 habituations au total. Le test a lieu pendant les deux jours suivants. Au début de chaque essai, la porte coulissante de la zone de départ s'ouvre et l'animal peut choisir entre l'un des deux bras. Lorsqu'il se trouve au bout d'un des deux bras la porte coulissante de celui-ci est refermée manuellement. L'animal reste alors 10 secondes à l'extrémité du bras

puis il est replacé dans le bras de départ et un nouvel essai peut commencer. Le premier jour, 6 essais avec un ITI de 30 secondes sont réalisés et le deuxième jour avec un ITI de 180 secondes. Entre chaque essai le dispositif expérimental est lavé avec de l'eau distillée et entre chaque souris avec de l'alcool à 10 %.

5) Test d'impulsivité de choix : tolérance au délai

Ce test est inspiré de travaux précédemment menés au sein de l'équipe de Sylvie Granon (Serreau et coll., 2011). Il permet d'étudier l'habilité des animaux à tolérer un délai, lorsqu'ils ont le choix entre une faible récompense immédiate et une plus forte récompense obtenue après un délai. Il est conduit dans des cages de conditionnement opérant (**Figure 35**). Lors de ce test, deux trous sont disponibles: l'un permettant l'obtention d'une faible quantité de pellets de nourriture (H1) et l'autre une forte quantité de pellets de nourriture (H4). Un délai d'attente, qui va croître de jour en jour, est ensuite associé au choix (H4). Le délai d'attente à partir duquel les animaux vont se détourner du trou associé à la forte récompense (H4) pour favoriser le trou H1 est alors mesuré (**Figure 58**).

Les animaux testés ici sont également ceux utilisés lors du MGT, ils ont donc déjà réalisé 10 sessions en cage de conditionnement opérant ou seul un trou, donnant droit à une pellet suite à un « nose poke », était disponible (Première partie, chapitre 3). Ces animaux peuvent donc réaliser directement la première étape du test durant laquelle seuls les trous 1 et 4 sont disponibles (**Figure 35**) pendant 8 jours (4 jours par semaine pendant deux semaines). Un « nose poke » dans le trou 1 permet l'obtention d'1 pellet de nourriture (H1, Dustless Precision Pellets® Rodent, Grain-Based, 20 mg) et un « nose poke » dans le trou 4 permet l'obtention de 4 pellets de nourriture (H4). La distribution de la nourriture est signalée par l'éclairage de la lumière ambiante et un son de 1 seconde. Cette lumière reste allumée tant que l'animal ne visite pas le magasin. Dès que l'animal mange, la lumière s'éteint et un temps d'attente (ITI = Inter Trial Interval) de 20 secondes, pendant lequel l'animal mange, débute. La semaine suivante les animaux réalisent le test durant lequel un délai est ajouté entre un « nose poke » et la délivrance de la récompense pour le trou H4. Ce délai reste identique pendant toute la session mais augmente chaque jour (0, 10, 30, 50, 90 secondes).

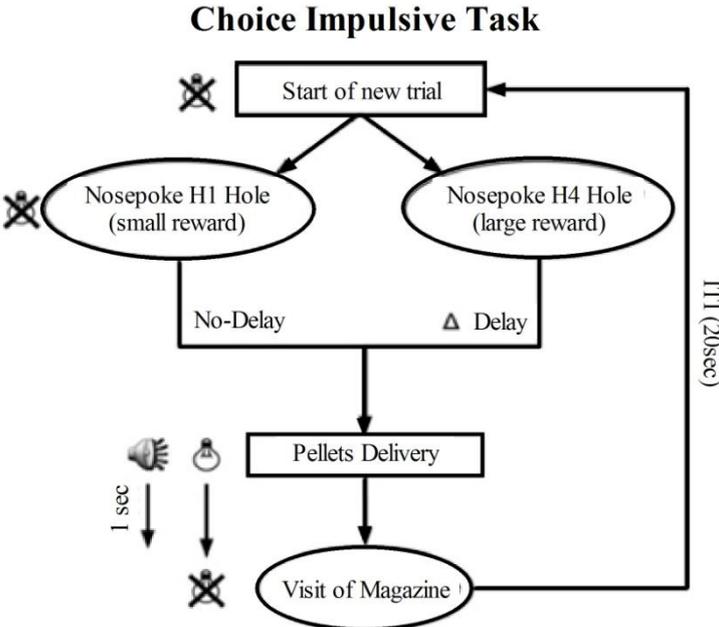


Figure 58 : Test d'impulsivité de choix. *Figure adapté de Serreau et coll., 2011.*

B. Résultats

1) Activité locomotrice, exploratoire et mémoire de travail

Comme le montre la **Figure 59**, les 3 sous-groupes du MGT ne se différencient pas au niveau de leur activité locomotrice (KW: $H = 1.348$, $p = 0,5097$; **Figure 59A**) et de leur exploration (KW: $H = 1.348$, $p = 0,5097$; **Figure 59B**).

Nous avons observé précédemment au laboratoire, sur un autre groupe d'animaux, que certaines souris n'alternent pas même avec un ITI de 30 secondes. Ici, dans chacun des sous-groupes, la même proportion d'animaux n'alterne pas (40 %) avec un ITI de 30 secondes. Ces 21 animaux ont donc été exclus de l'analyse. Aucune différence significative n'existe entre les trois sous-groupes concernant le test de mémoire de travail (KW: $H = 2.009$, $p = 0,3663$, **Figure 59C**). En effet, l'alternance avec un ITI de 30 secondes est de $70 \pm 3,5$ % pour les animaux safe, $68,7 \pm 3,2$ % pour les animaux average et de $77,7 \pm 5,5$ % pour les animaux risky (Différence par rapport à 50%, W task: -safe- $Z = 6.008$, $p = 0,0003$; -average- $Z = 5.960$, $p < 0,0001$; -risky- $Z = 5.330$, $p = 0,0007$).

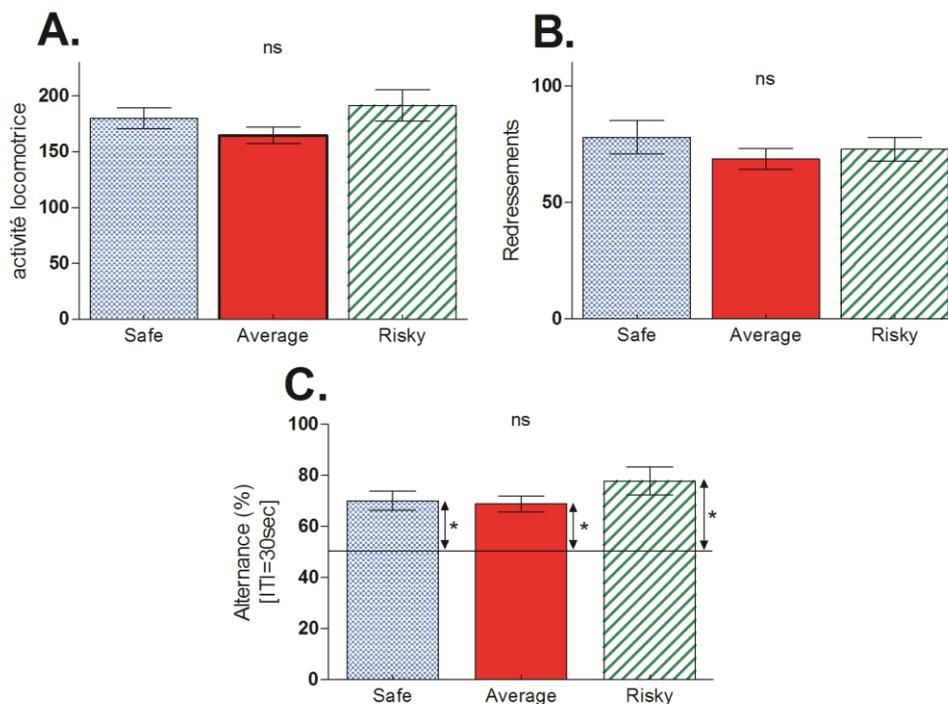


Figure 59 : Activité locomotrice (A.) et exploration (B.) des animaux safe (n = 16), average (n = 23) et risky (n = 15). C. Résultat du test de mémoire de travail pour les animaux safe (n = 9), average (n = 15) et risky (n = 9). 'ns' indique qu'il n'existe aucune différence statistique entre les 3 groupes (KW) et le symbole * indique une différence statistiquement différente du hasard lors du test de mémoire de travail (W, * $p < 0,05$).

2) Sensibilité à la récompense

Seuls les animaux safe ($71,6 \pm 5,3$ %) et average ($62,8 \pm 4$ %) choisissent préférentiellement la solution de sucrose (W task: - safe - $Z = 4.240$, $p = 0,0007$; - average - $Z = 3.102$, $p = 0,0022$; - risky - $Z = 1.851$, $p = 0,1981$). De plus, les animaux safe consomment significativement plus la solution du sucrose que les animaux risky (MW: $U = 63.000$; $p = 0,0417$, **Figure 60A**).

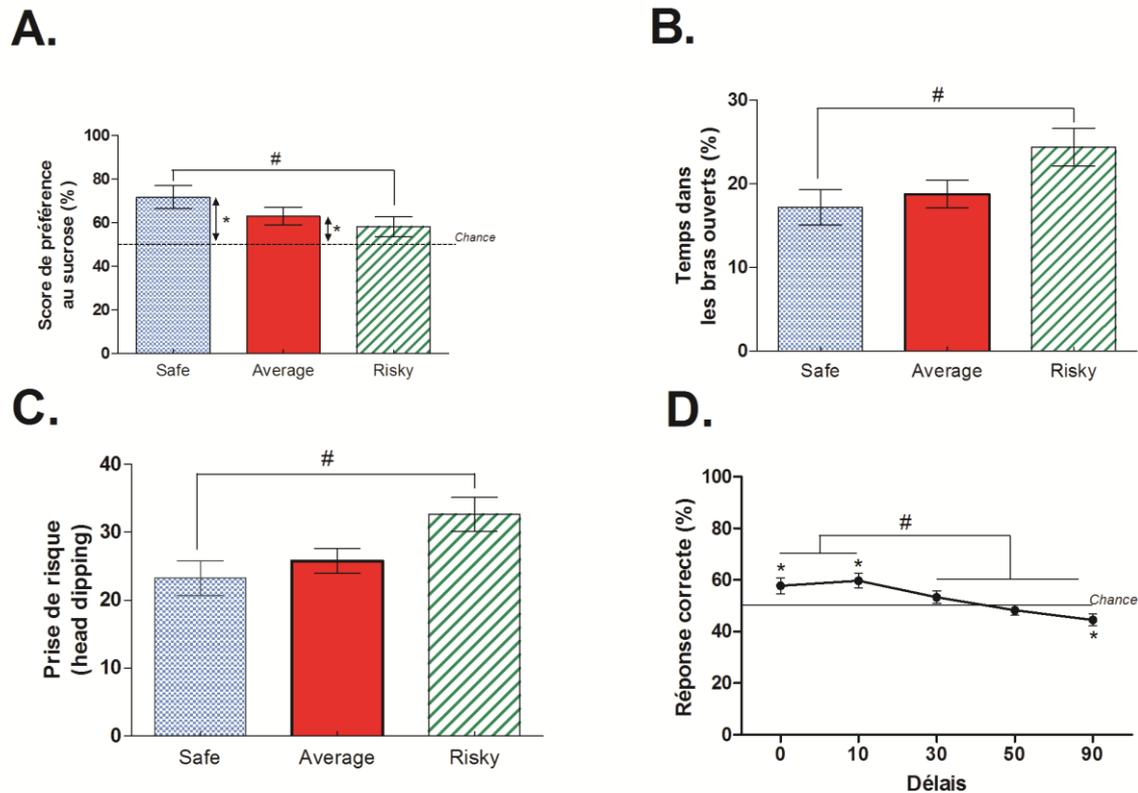


Figure 60 : **A.** Résultats du test de préférence au sucrose pour les animaux safe ($n = 16$), average ($n = 23$) et risky ($n = 15$). Le symbole # indique une différence significative entre deux sous-groupes (MW : #, $p < 0,05$) et le symbole * une différence par rapport au hasard (W : * $p < 0,05$). Résultats du test de l'EPM des animaux safe ($n = 16$), average ($n = 23$) et risky ($n = 15$) concernant le temps passé dans les bras ouverts (**B.**) et le nombre de « head-dipping » (**C.**). Le symbole # indique une différence significative entre deux sous-groupes (MW : #, $p < 0,05$). **D.** Pourcentage de réponses correctes lors du test du «delay-reward» en fonction du délai ajouté entre un choix H4 et l'obtention de la récompense. Le symbole * indique une différence par rapport au hasard (W : * $p < 0,05$) et le symbole # indique une différence entre les sessions du test (W : # $p < 0,05$).

3) Impulsivité de choix : tolérance au délai

Le pourcentage de réponse correcte correspond au pourcentage de choix du trou H1. En effet, il est normalement observé une évolution des préférences des animaux du trou H4 vers le trou H1. Nos résultats montrent qu'il existe un effet session (**Figure 60D**, ANOVA à mesures répétées : $F(4) = 13.742$, $p < 0,0001$) mais pas d'effet groupes (ANOVA à mesures répétées : $F_{(2)} = 0.058$, $p < 0,9435$) ou d'interaction sessions x groupes (ANOVA à mesures répétées : $F(2,4) = 1.026$, $p < 0,4174$). A partir d'un délai de 30 secondes, tous les animaux s'orientent tous préférentiellement vers le trou H1 (de $57,7 \pm 3$ % à $44,4 \pm 2,3$ %).

4) Anxiété et prise de risque

Les animaux passent entre 35 % et 45 % du temps dans la boîte lumineuse du Dark-Light (**Figure 61C**) et dans l'openfield du test d'émergence (**Figure 61E**, KW: -émergence- $H = 0.623$, $p = 0.7324$; -dark light- $H = 1.452$, $p = 0.4837$). Ils mettent tous en moyenne 90 secondes à entrer dans l'openfield durant le test de l'émergence (KW: $Z = 2.637$, $p = 0.2676$, **Figure 61D**). Aucune différence significative n'est observée entre les groupes concernant le nombre de passages de la boîte lumineuse à la boîte sombre durant le test du « DarkLight » (**Figure 61B**, safe : $22,3 \pm 2,3$; average : $17,3 \pm 1,8$; risky : $19,3 \pm 1,7$; KW: $H = 3.323$, $p = 0.1899$).

Par contre, les animaux ne mettent pas le même temps pour échapper de la boîte lumineuse (KW: $H = 8.528$, $p = 0.0141$, **Figure 61A**). En effet, les animaux safe ($3,1 \pm 0,6$ sec) sont significativement plus rapides que les animaux average ($5,9 \pm 1,1$ sec, MW: $U = 81.500$, $p = 0,0034$). De plus, les animaux risky passent plus de temps dans les bras ouverts (MW: $U = 62.000$; $p = 0,0219$) et réalisent plus de « head dipping » (MW: $U = 61.000$; $p = 0,0197$) que les animaux safe lors du test de l'EPM (**Figure 27B et C**).

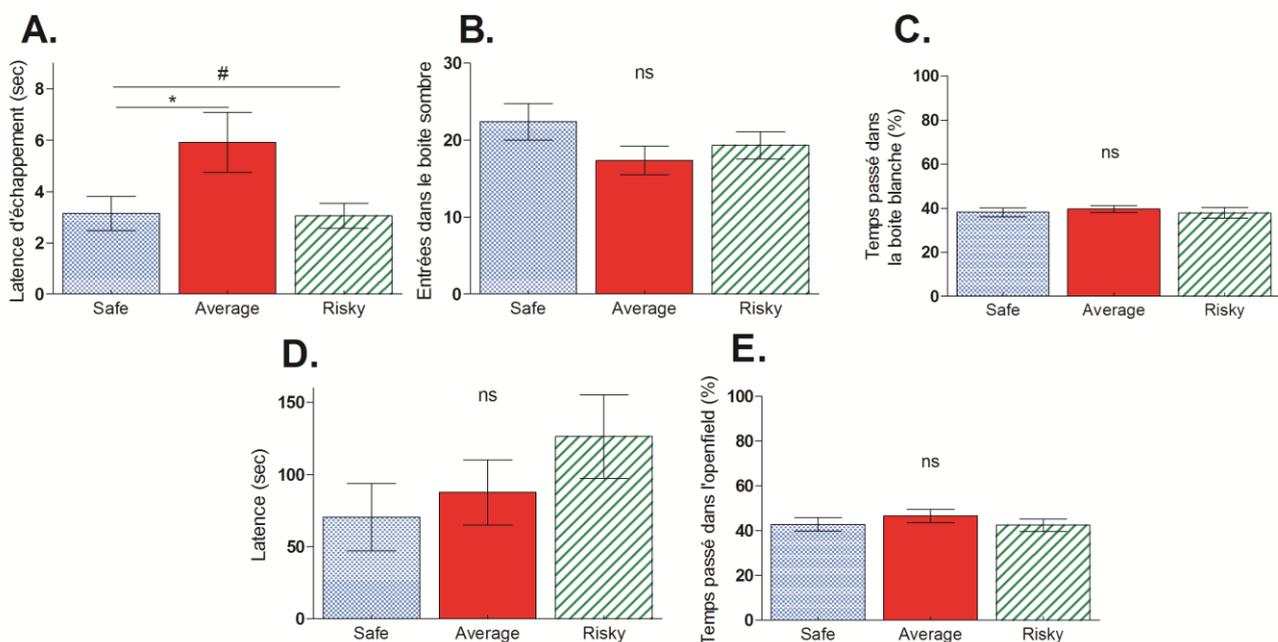


Figure 61: Caractérisation des souris safe (n = 16), average (n = 23) et risky (n = 15) lors du MGT concernant les niveaux d'anxiété. La latence d'échappement de la boîte lumineuse (A.), le nombre de passages de la boîte lumineuse à la boîte sombre (B.) et le pourcentage du temps passé dans la boîte lumineuse (C.) analysés lors du test du Dark-Light. Le symbole * indique une différence significative entre 2 sous-groupes (MW, * $p < 0,05$). La latence pour entrer dans l'openfield (D.) et le pourcentage du temps passé dans celui-ci (E.) analysés lors du test de l'émergence. 'ns' signifie qu'il n'y a pas de différence significative entre les trois sous-groupes du MGT et # signifie qu'il existe une différence significative entre les 3 sous-groupes (KW ; #, $p < 0,05$).

Résumé des principaux résultats du chapitre 2 :

Lors de ce chapitre, nous avons donc pu caractériser au niveau comportemental les 3 profils décisionnels définis lors du MGT chez des souris consanguines C57Bl/6J. Cette caractérisation est résumée dans le tableau ci-dessous (**Figure 62**).

	Safe	Average	Risky
Activité locomotrice	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; width: 100px; height: 100px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> = </div>		
Exploration			
Mémoire de travail			
Impulsivité de choix			
Anxiété	+		
Sensibilité à la récompense			-
Prise de risque			++

Figure 62 : Tableau bilan de la caractérisation comportementale des profils décisionnels définis lors du MGT.

Les souris des 3 profils décisionnels ne se différencient donc pas les unes des autres quant à leur activité locomotrice, leur niveau d'exploration, leur capacité de mémoire de travail ou encore leur niveau impulsivité.

Par contre, les animaux safe ont un comportement plus anxieux que les autres souris, lors du test du « Dark-Light », et les animaux risky sont moins sensibles à la récompense que les autres souris, lors du test de préférence au sucrose. De plus, ces derniers présentent un comportement plus à risque lors de la réalisation de l'Elevated Plus Maze (« head dipping », temps passé dans les bras ouverts).

Discussion

Le Mouse Gambling Task (MGT) nous a permis de montrer l'existence de différences interindividuelles chez la souris lors des processus décisionnels (**Figure 49**). Afin de séparer les animaux, de manière objective et reproductible, en fonction de leurs préférences durant les 30 derniers essais du MGT, nous avons choisi d'utiliser la méthode statistique du k-means (Timmerman et coll., 2013). Nous avons alors mis en évidence 3 profils décisionnels : la majorité des animaux (42%) oriente son choix vers les options avantageuses sur le long terme, tout en continuant à explorer de temps en temps les autres options, ce sont les animaux nommés « average », et le reste des animaux se répartit en deux profils extrêmes (**Figure 49**). Le premier profil comportemental extrême (27%) est caractérisé par des animaux qui n'orientent pas leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme au fur et à mesure des essais. En effet, ces animaux semblent ne jamais quitter la phase d'exploration pour commencer à exploiter les différentes options afin d'obtenir plus de récompense. Ces animaux sont appelés « risky » car leur forte exploration les poussent à choisir des options plus risquées (désavantageuses sur le long terme mais contenant parfois une forte récompense). Cela suggère aussi que ces animaux considèrent comme plus récompensant d'explorer leur environnement plutôt que de rechercher de la nourriture. Les animaux sont pourtant tous privés de nourriture de la même façon (**Figure 50A**). Le second profil extrême (29%) est composé d'animaux qui orientent leurs choix majoritairement vers les options avantageuses sur le long terme en adoptant un comportement rigide (**Figure 49 ; Figure 51**). Ces animaux seront appelés « safe » car ils adoptent une stratégie excluant les options pouvant être potentiellement désavantageuses (pellets de quinine).

Il est à noter que la durée de l'expérimentation nous permet de réaliser le MGT avec au maximum 9 souris par semaine. Afin d'obtenir un effectif total de 54 souris, il a donc été nécessaire de réaliser plusieurs semaines de manipulations sur différents groupes de souris. Chaque semaine, nous avons observé cette même répartition Gaussienne des préférences des souris durant les 30 derniers essais. Ce constat montre la robustesse de ces différences interindividuelles dans les processus décisionnels chez la souris consanguine.

Chez le sujet sain, une répartition de type Gaussienne a également été rapportée par l'équipe de Bechara à l'aide d'une variante de l'IGT (Bechara et coll., 2001; Bechara et coll., 2002). Pourtant, aucune analyse détaillée de ces profils décisionnels n'a été réalisée jusqu'à aujourd'hui. L'équipe de Bechara insiste plutôt sur l'existence de deux profils comportementaux : des individus préférant soit les options avantageuses et soit les

options désavantageuses sur le long terme (23 %, Bechara et coll., 1999; 22 %, Denburg et coll., 2005; 25%, Denburg et coll., 2006). Par contre, 3 profils décisionnels ont été identifiés lors du Rat Gambling Task (RGT, Rivalan et coll., 2009) : des animaux préférant majoritairement les options avantageuses (58%) ou les options désavantageuses (25%) et des animaux ayant un comportement intermédiaire (17%). Malgré l'existence de 3 sous-groupes décisionnels, la répartition des préférences des rats pour les options avantageuses à la fin du RGT n'est pas de type Gaussienne : la majorité (70%) des rats opte pour les options avantageuses sur le long terme. Les souris ont tendance à explorer beaucoup plus leur environnement, même lorsque celui-ci est connu (Cressant et coll., 2007). C'est certainement pourquoi la majorité de nos souris présentent un profil intermédiaire qui est caractérisé par des choix orientés vers les options avantageuses sur le long terme mais aussi par une exploration des autres options (souris average).

Notre étude a aussi mis en évidence une corrélation positive entre la rigidité comportementale des animaux lors du MGT et leurs pourcentages de choix pour les options avantageuses sur le long terme (**Figure 51D**) ainsi qu'une corrélation négative entre leur indice de flexibilité comportementale et leurs préférences lors du MGT (**Figure 51B**). Autrement dit, plus les animaux choisissent les options avantageuses plus ils ont un comportement rigide et inflexible. Il a été montré lors du RGT que les animaux les plus performants ont une flexibilité comportementale plus importante lors d'un test d'inversion de la règle (Rivalan et coll., 2013). La différence entre nos résultats sur la flexibilité comportementale des souris et ceux de l'étude de Rivalan et collaborateurs provient du fait que, dans notre étude, la règle n'est jamais modifiée pendant la réalisation du MGT. C'est la stratégie utilisée lors de ce test qui est analysée. A l'inverse, lors du test d'inversion de la règle, c'est la capacité d'adaptation des rats à une modification de la localisation des options avantageuses qui est analysée. De plus, l'intérêt de modifier son choix suite à un changement de règle n'est pas identique pour les deux sous-groupes de rats. En effet, en inversant la règle, les rats qui orientaient majoritairement leurs choix vers les options désavantageuses sur le long terme vont finalement choisir des options avantageuses sur le long terme. Ils auront donc intérêt à modifier leurs choix, et donc à montrer de la flexibilité comportementale, uniquement s'ils favorisent une récompense immédiate au dépend d'une plus forte récompense sur le long terme. A l'inverse, les rats qui choisissaient lors du RGT les options avantageuses vont finalement choisir les options désavantageuses sur le long terme. Ils trouveront donc un intérêt plus important que les autres rats à modifier leurs choix, ceci se traduisant par une flexibilité comportementale. Par conséquent, notre étude permet plutôt d'analyser les

stratégies décisionnelles des souris lors du MGT, contrairement à l'étude chez le rat. Ceci pourrait expliquer pourquoi nous n'observons pas les mêmes résultats. De plus, nous avons montré que la stratégie choisie par les souris safe leur permet d'obtenir des pellets de nourriture mais surtout moins de pellets de quinine (**Figure 50C**). Leur stratégie ne semble pas optimale car elles vont obtenir, à la fin du test, autant de pellets de nourriture que les souris average (**Figure 50B**) sans jamais essayer d'explorer d'autres options plus risquées mais potentiellement plus intéressantes en terme de forte récompense immédiate. De plus, ces animaux adoptent un comportement rigide et inflexible (**Figure 51**). Par conséquent, les souris average semblent avoir le comportement le plus adéquate face à une situation ambiguë, proche de la vie de tous les jours. Elles orientent leurs choix majoritairement vers les options avantageuses sur le long terme tout en prenant, de temps en temps et de manière mesurée, de faibles risques afin de tester d'autres options permettant potentiellement d'obtenir une plus forte récompense.

Dans le second chapitre de cette partie, nous avons présenté la caractérisation comportementale de ces 3 profils décisionnels observés lors du MGT. Nos résultats montrent que l'existence/émergence de ces 3 profils n'est pas liée à un déficit de mémoire de travail (**Figure 59C**), à un défaut d'impulsivité (**Figure 60D**), d'exploration (**Figure 59B**) ou d'activité locomotrice (**Figure 59A**). En revanche, les animaux qui continuent à explorer les différentes options dans le MGT (risky) se révèlent plus prompts à prendre des risques lors d'un autre test : l'Elevated Plus Maze (= EPM, **Figure 60B, C**). En effet, ils passent plus de temps dans les bras ouverts et réalisent plus de « head dipping ». Ces animaux sont également moins sensibles à une solution sucrée (**Figure 60A**). Ils semblent donc moins réceptifs à la récompense. A l'inverse, les animaux ayant un comportement rigide et orienté presque exclusivement vers les options avantageuses sur le long terme lors du MGT (safe) sont sensibles à la récompense et ne prennent pas de risque dans le test de l'EPM. Ces derniers présentent aussi un comportement légèrement plus anxieux lors du test du « Dark-Light » (**Figure 61A**). En effet, seule leur latence d'échappement initiale à la lumière, plus anxiogène, est plus faible. Cette différence d'anxiété n'est cependant pas retrouvée lors du test de l'émergence concernant la latence de sortie des animaux et le temps passé dans l'openfield (**Figure 61D, E**). Chez le rat, il a été observé que les animaux préférant les options désavantageuses sur le long terme avaient une tendance à prendre plus de risque, à rechercher plus la récompense et à être plus impulsifs (lors d'un test d'extinction) tout en ayant la même inhibition comportementale et la même tolérance au délai que les autres rats (Rivalan et coll., 2013). Nous observons donc les mêmes résultats concernant la prise de risque et la tolérance

au délai entre ces deux espèces de rongeurs (souris et rat). La sensibilité à la récompense est mesurée chez le rat en fonction de la vitesse de collecte de la récompense pendant le RGT. Il s'agit donc d'un paramètre lié à la combinaison du RGT en lui-même et de la récompense. Aucun test de sensibilité à la récompense dans un autre environnement n'a été réalisé. Ce constat pourrait donc expliquer pourquoi nos résultats divergent. Nous n'avons, par contre, étudié que l'impulsivité de choix et pas l'impulsivité motrice de nos souris, contrairement à l'étude réalisée chez le rat. Ceci pourra être réalisé à l'avenir.

Les profils décisionnels que nous avons mis en évidence lors du MGT ne sont pas liés à l'impulsivité de choix des animaux mais plutôt à leur rigidité comportementale, leur prise de risque, leur sensibilité à la récompense et leur niveau d'anxiété. Le MGT est donc un test permettant de distinguer au sein d'un groupe de souris saines et consanguines des profils décisionnels distincts caractérisés par des traits comportementaux spécifiques. Parmi ces 3 sous-groupes, il existe deux profils extrêmes : des animaux plus anxieux, fuyant les situations à risque, les pénalités et ayant un comportement plus rigide et des animaux plus enclins à prendre des risques et moins sensibles à la récompense. Afin de d'étudier ces profils décisionnels de manière plus approfondie, nous avons analysé leurs bases neurochimiques. Ceci sera présenté dans la quatrième partie de ce manuscrit. Un stress environnemental peut entraîner des déficits cognitifs dont l'intensité varie en fonction des individus. Nous avons donc, par la suite, testé l'effet d'une dette de sommeil sur les profils décisionnels déterminés lors du MGT.

**Troisième partie - Effets d'une dette de sommeil
sur les processus décisionnels chez la souris**

Chapitre 1 : Effets généraux et différentiels d'une dette aiguë de sommeil (DAS) sur les capacités de prise de décision lors du Mouse Gambling Task

Objectif : L'objectif est de déterminer si une dette aiguë de sommeil interfère avec les processus décisionnels lors du MGT, à l'échelle globale et individuelle.

A. Matériels et méthodes

Animaux : Le MGT est réalisé sur 46 souris C57Bl/6J, âgées de 4 mois en moyenne, lorsque la dette aiguë de sommeil (DAS) est appliquée après la phase d'exploitation (23 témoins et 23 animaux en DAS) et sur 64 souris C57Bl/6J, âgées de 4 mois en moyenne, lorsque la DAS est appliquée après la phase d'exploration (36 témoins et 28 animaux en DAS).

1) Test du Mouse Gambling Task

Le protocole utilisé est le même que celui décrit plus haut (Voir première partie, chapitre 3 ; **Figure 47**). Pour rappel, les paramètres mesurés lors du MGT sont : le pourcentage de choix avantageux, le temps mis par l'animal afin d'effectuer un choix et le score de rigidité.

2) Dispositif expérimental et protocole permettant d'induire une DAS

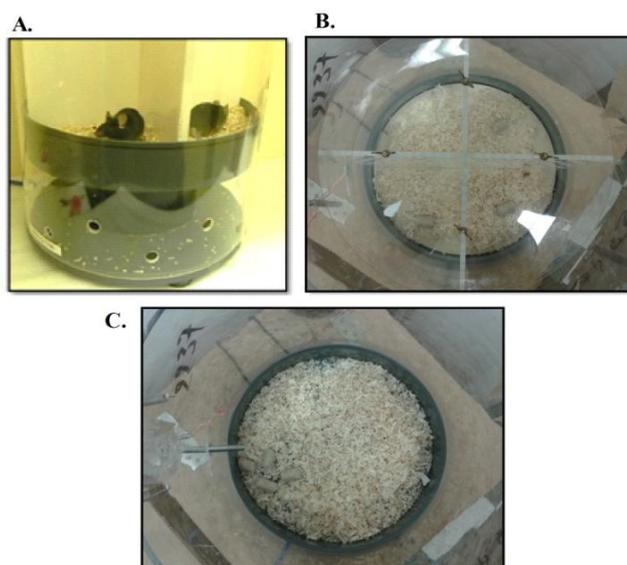


Figure 63 : Photographie du dispositif expérimental permettant d'induire une privation de sommeil. Les animaux peuvent, si nécessaire, être maintenus en contexte individuel (A. et B.) ou social (C.).

Le dispositif expérimental (**Figure 63**) permettant d'induire une DAS est composé d'une plateforme « rebondissant » à intervalles et intensités variables, reliée à un ordinateur permettant de paramétrer les rebonds (Viewpoint, France, **Figure 64**). Ce modèle de privation de sommeil a été récemment validé (Chauveau et coll., 2014). Lors de cette validation, il a été montré que les pourcentages de sommeil lent et de sommeil paradoxal sont significativement diminués lors d'une DAS de 20 heures (sommeil paradoxal : de $9,5 \pm 2,4 \%$ à $0,03 \pm 0,01\%$, $p < 0,05$; sommeil lent : de $35,8 \pm 1,4 \%$ à $9,2 \pm 2,7 \%$, $p < 0,001$) et augmenté lors du rebond de sommeil (sommeil lent : de $33,5 \pm 2,6 \%$ à $58,2 \pm 5,9 \%$, $p < 0,05$; sommeil paradoxal : de $4,6 \pm 1,3 \%$ à $16,1 \pm 2,1 \%$, $p < 0,05$; Chauveau et coll., 2014).

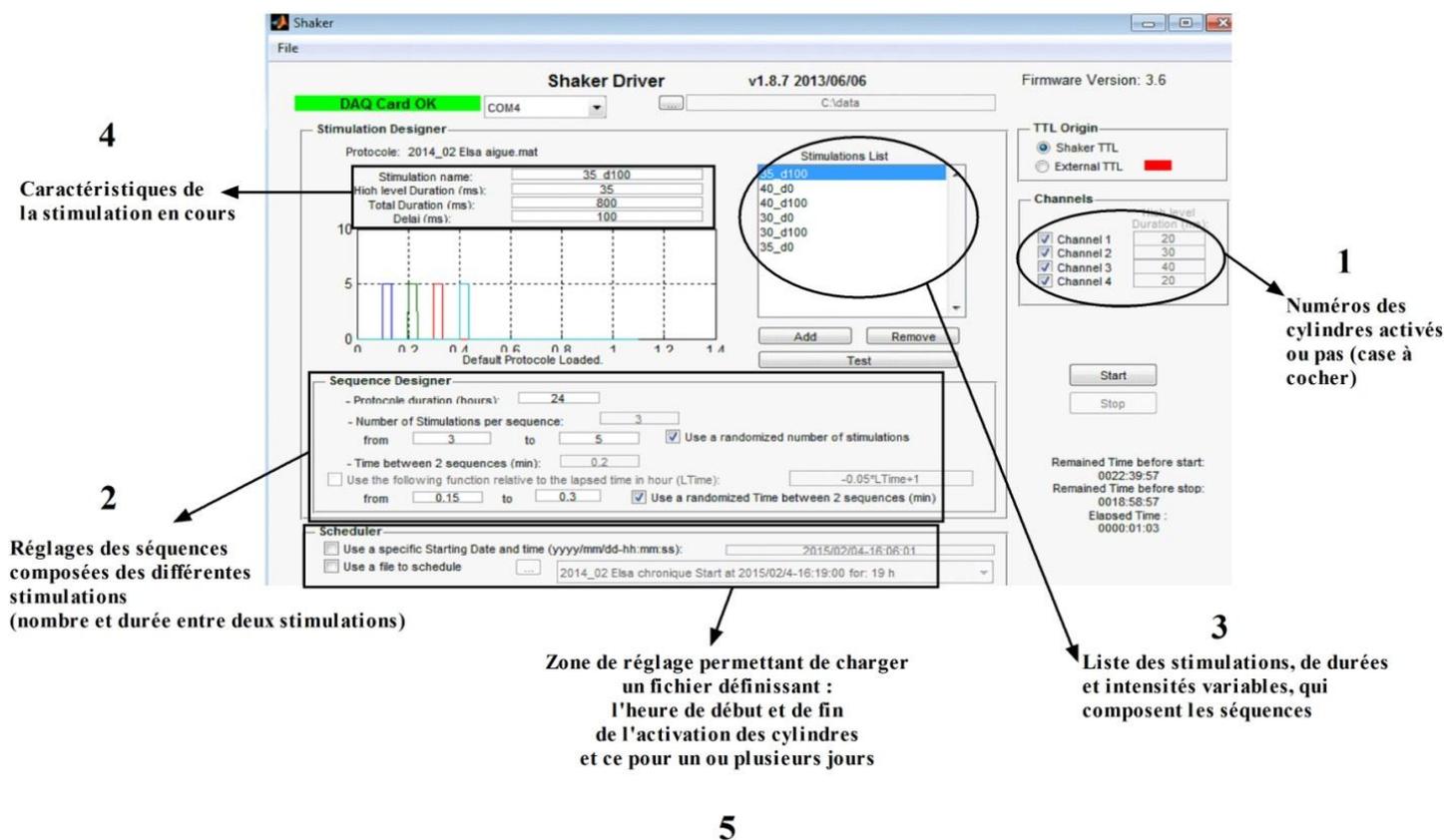


Figure 64 : Logiciel permettant de paramétrer les rebonds lors de la DAS. Il est possible d'activer uniquement certains cylindres (1). Une séquence de rebonds est composée de 3 à 5 stimulations (2) et la durée entre deux séquences varie de 0, 15 à 3 minutes (2). De plus, il existe plusieurs stimulations (3) sélectionnées de manière aléatoire et qui diffèrent les unes des autres par leur durée, leur intensité ainsi que le délai existant avant le début de la stimulation (4). Il est possible de programmer l'heure de début et de fin de la DAS pour un ou plusieurs jours (5).

3) Protocole expérimental permettant d'induire une DAS

Afin de voir quels sont les effets d'une DAS à différents moments du processus décisionnel, nous l'avons appliquée après la phase d'exploitation pour un premier groupe de souris (23 témoins et 23 animaux en DAS), et donc lorsque les préférences des souris sont déjà établies

(**Figure 65A, B**), et entre la phase d'exploration et d'exploitation pour un deuxième groupe (36 témoins et 28 animaux en DAS), et donc pendant l'établissement des préférences des souris (**Figure 65A, C**).

a. DAS appliquée après la phase d'exploitation (jours 6)

Comme le MGT dure normalement 5 jours, et que nous souhaitons étudier les effets d'une DAS appliquée à l'issue de la phase d'exploitation, nous avons réalisé un 6^{ème} jour de MGT. Les animaux sont donc placés dans le dispositif d'induction d'une DAS à la fin du 5^{ème} jour de MGT (**Figure 65A, B**) et y restent toute la nuit entre le 5^{ème} et le 6^{ème} jour ainsi que durant le 6^{ème} jour, où ils réalisent le MGT. Entre la session du MGT du matin et de l'après-midi du 6^{ème} jour les animaux sont replacés dans les cylindres afin qu'ils ne dorment pas entre les deux sessions quotidiennes du MGT. Les animaux témoins ne sont pas placés ici dans les cylindres durant la nuit entre le 5^{ème} jour et le 6^{ème} jour. Ils restent dans leur cage de vie près de la salle de manipulation tout au long du 6^{ème} jour. Ce dernier groupe expérimental nous permet de constater les comportements des animaux lors d'un 6^{ème} jour de MGT.

b. DAS appliquée entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation (jour 2)

De la même manière, les animaux réalisant le MGT sont placés dans les cylindres après la session de MGT de l'après-midi du 2^{ème} jour. Ils réalisent la session du matin lors du 3^{ème} jour, sont replacés dans les cylindres puis réalisent la session de l'après-midi du 3^{ème} jour. C'est uniquement après cette session que les animaux retournent dans leur cage de vie collective. Les animaux témoins sont aussi placés dans les cylindres entre le 2^{ème} et le 3^{ème} jour ainsi que durant tout le 3^{ème} jour (**Figure 65A, C**) mais sans que les cylindres ne soient activés. Ce dernier groupe expérimental nous permet de nous affranchir des effets uniquement liés au dispositif expérimental et non à la DAS. Comme la DAS est appliquée avant la phase d'exploration, il n'était pas nécessaire de réaliser une 6^{ème} journée de MGT.

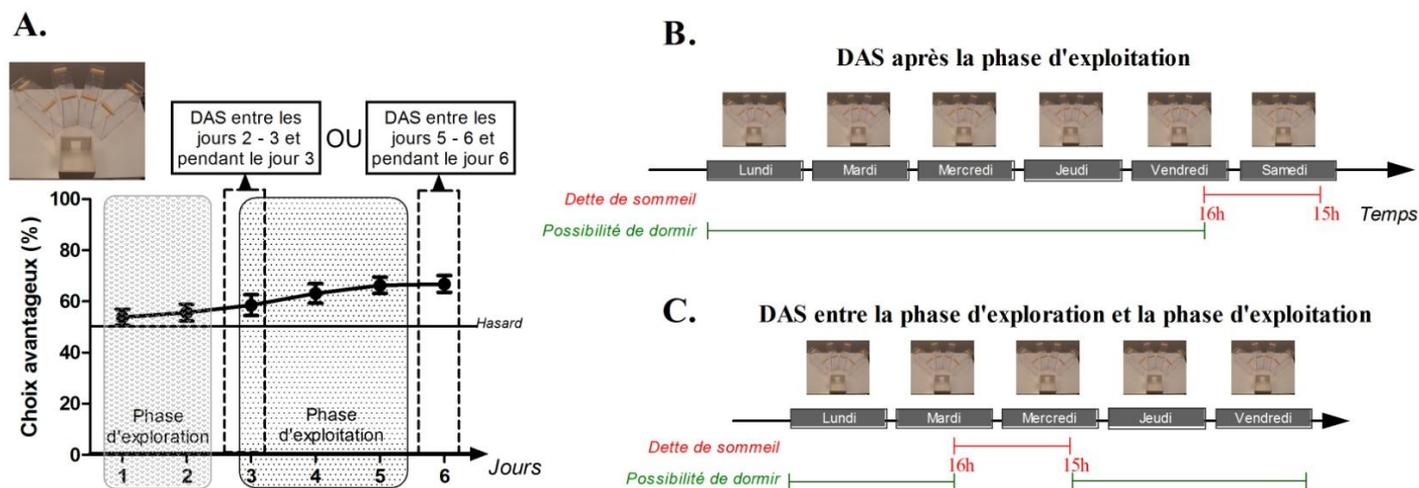


Figure 65 : A. Représentation schématique de l'évolution du pourcentage de choix avantageux en fonction des sessions lors du MGT, permettant d'illustrer les phases d'exploration et d'exploitation ainsi que les jours où est appliquée la DAS. B. Frise chronologique de la dette aiguë de sommeil (DAS) appliquée après la phase d'exploitation. C. Frise chronologique de la dette aiguë de sommeil (DAS) appliquée entre la phase d'exploitation et d'exploration.

4) Expérimentations témoins des potentiels autres effets d'une DAS sur le comportement des souris

a. Effets de la DAS sur l'activité locomotrice

Afin de contrôler les effets possibles d'une DAS sur l'activité locomotrice, les animaux sont placés dans le dispositif expérimental de DAS (**Figure 64**) durant 23 heures et réalisent, à l'issue, un test mesurant leur activité locomotrice. Pour cela, tout de suite après les 23 heures de DAS, les souris sont placées, pendant 30 minutes, dans une cage composée de paroi en plexiglas transparentes (**Figure 66A**). Quatre animaux peuvent réaliser le test en même temps et le dispositif expérimental est lavé à l'eau distillée entre chaque animal. L'activité locomotrice est mesurée par video-tracking à l'aide du logiciel « Any-maze ». Afin de voir les effets d'une DAS sur l'activité locomotrice des animaux lors des sessions du matin et de l'après-midi lors du MGT, nous avons constitué deux groupes expérimentaux : un premier groupe de souris soumises à une DAS débutant à 11 heure le premier jour et se terminant à 10 heures le lendemain et un second groupe de souris soumises à une DAS de 14 heures de le premier jour à 13 heure le deuxième jour (**Figure 66B**). Dans chacun de ces groupes 4 souris sont soumises à la DAS (dispositif expérimental de DAS actif), et 4 autres souris, témoins, sont placées dans le dispositif expérimental mais sans que ce dernier n'induisse de DAS. Les souris témoins nous permettent de contrôler et de s'affranchir des effets qui seraient liés au dispositif expérimental et non pas à la DAS.

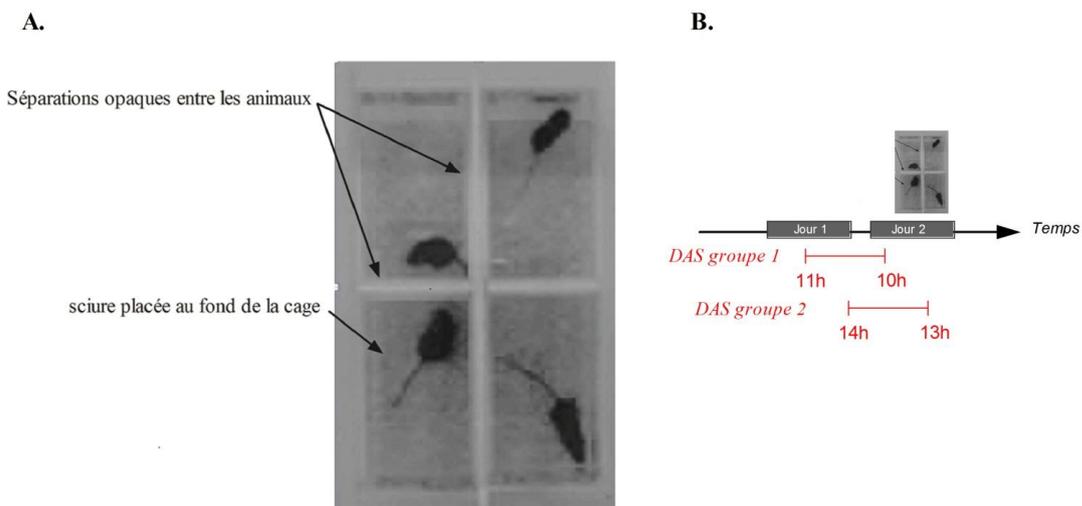


Figure 66 : A. Photographie du dispositif expérimental du test d'activité locomotrice suite à une DAS. Les cages mesurent 21 x 13 cm² et sont éclairées avec une intensité lumineuse de 100 lux. Les animaux sont séparés par des parois opaques. B. Frise chronologique du déroulement expérimental de la DAS puis du test d'activité locomotrice.

b. Effets de la DAS sur la sensibilité des souris à une récompense

Afin de contrôler les effets possibles d'une DAS sur la sensibilité des souris à la récompense, elles sont soumises au test de préférence au sucrose (**Figure 67**). Tout d'abord, le biberon en plastique utilisé dans l'animalerie est remplacé par deux biberons en verre, qui permettront ultérieurement de tester la sensibilité à la récompense, durant une semaine afin d'éviter toute néophobie. Les animaux sont ensuite isolés trois jours avant le début du test de sensibilité à la récompense. Les consommations individuelles d'eau et d'eau sucrée étant les paramètres mesurés pour étudier la sensibilité à la récompense, il est indispensable d'isoler les animaux. Afin d'éviter une néophobie liée à la solution de sucrose, les deux biberons en verre contenant de l'eau sont remplacés par deux biberons en verre similaires contenant une solution d'eau à 1% de sucrose durant 24 heures. Suite à ces différentes étapes, la phase expérimentale peut débuter : un biberon contenant de l'eau ainsi qu'un biberon contenant de l'eau à 1% de sucrose sont placés dans la cage de vie de l'animal pendant 24 heures (**Figure 56**). La quantité consommée de chacune des deux solutions est mesurée par pesée à la fin de cette première période (1^{er} au 2^{ème} jour, **Figure 67**). Les animaux sont alors placés dans le dispositif expérimental d'induction d'une DAS pendant 23 heures (2^{ème} au 3^{ème} jour, **Figure 67**).

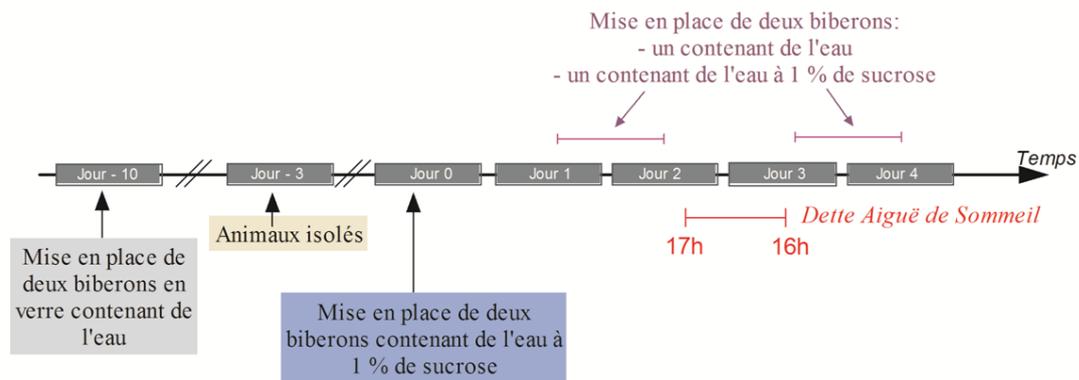


Figure 67 : Frise chronologique du déroulement expérimental contrôlant les effets d'une DAS sur la préférence au sucrose. Les consommations des solutions d'eau et de sucrose à 1 % sont mesurées suite à une DAS.

Deux groupes expérimentaux sont constitués : un premier groupe soumis à une DAS (dispositif d'induction de la DAS activé) et un second groupe témoin placé dans le même dispositif expérimental mais sans que ce dernier ne soit activé. Les animaux sont ensuite replacés dans leurs cages de vie durant 24 heures (3^{ème} au 4^{ème} jour, **Figure 67**) avec un biberon contenant de l'eau et un biberon contenant de l'eau à 1 % de sucrose. La consommation de ces deux solutions est mesurée à la fin de la quatrième journée. Une solution de sucrose est généralement appréciée par les souris car elle est considérée comme plus attractive qu'une solution d'eau (Ping et coll., 2012). Le score de préférence de sucrose est mesuré de la manière suivante: $((\text{quantité de sucrose consommée})/(\text{quantité d'eau} + \text{sucrose consommée})) \times 100$.

B. Résultats

1) Effets d'une DAS appliquée après la phase d'exploitation du MGT (jour 5)

La **Figure 68A** montre l'évolution des préférences des souris pour les choix avantageux sur le long terme après avoir été soumises (groupe DAS) ou non (groupe témoin) à une DAS. Il existe un effet jours ($F_{(5)} = 5.857$, $p < 0,0001$) mais pas d'interaction jours x groupes expérimentaux (DAS et témoins, $F_{(1,5)} = 0.247$, $p = 0,9409$). En effet, les souris soumises à une DAS et les souris témoins, développent, au fur et à mesure des jours, des préférences stables pour les options avantageuses sur le long terme (W: - témoin jour 1 $Z = -1.268$, $p = 0,2049$; jour 2 $Z = -1.380$, $p = 0,1677$; jour 3 $Z = -1.834$, $p = 0,0666$; jour 4 $Z = -2.483$, $p = 0,0103$; jour 5 $Z = -3.397$, $p = 0,0007$; jour 6 $Z = -3.734$, $p = 0,0002$ – souris DAS jour 1 $Z = -0.698$, $p = 0,4852$; jour 2 $Z = -1.877$, $p = 0,0605$; jour 3 $Z = -2.312$, $p = 0,0208$; jour 4 $Z = -2.172$, $p = 0,0298$; jour 5 $Z = -2.987$, $p = 0,0028$; jour 6 $Z = -3.117$, $p = 0,0018$). De plus, les animaux soumis à une DAS ne diffèrent pas des animaux témoins tout au long des jours expérimentaux du MGT (MW: jour 1 $U = 244.000$, $p = 0,6524$; jour 2 $U = 254.000$, $p = 0,8176$; jour 3 $U = 246.000$, $p = 0,6844$; jour 4 $U = 261.500$, $p = 0,9475$; jour 5 $U = 246.500$, $p = 0,6925$) et notamment lors du 6^{ème} jour et donc après la DAS (MW: jour 6 $U = 231.500$, $p = 0,4685$).

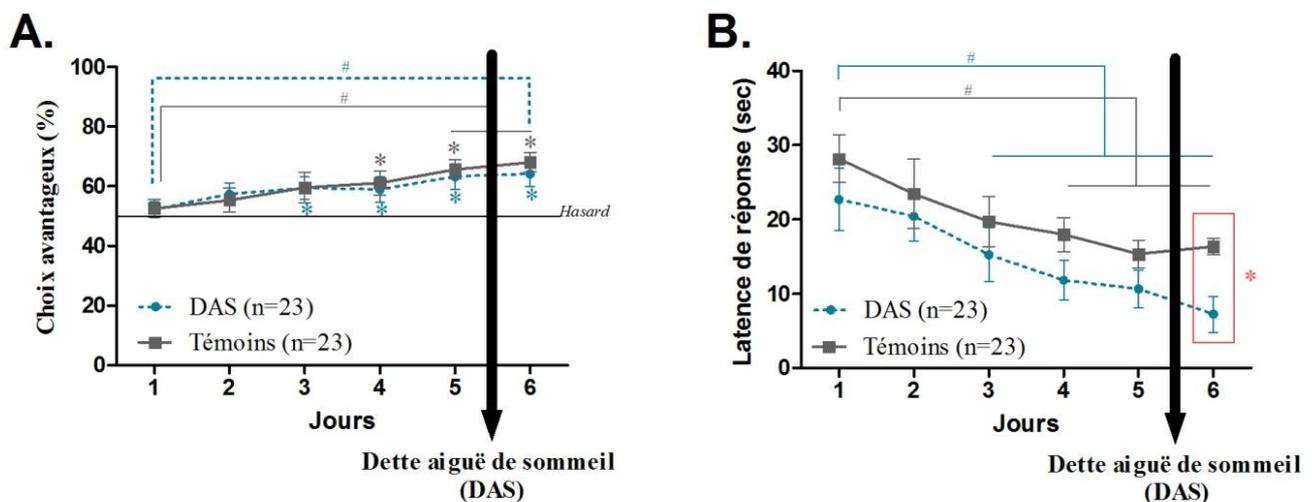


Figure 68 : **A.** Pourcentage des préférences pour les options avantageuses sur le long terme lors du MGT (moyenne \pm sem) des animaux témoins (ligne pleine grise, $n = 23$) et des animaux soumis à une dette aiguë de sommeil (DAS, ligne en pointillée bleue, $n = 23$), en fonction des jours expérimentaux. Le symbole * représente une différence significative entre les préférences des animaux et le hasard (W, * $p < 0,5$) et le symbole # représente une différence significative entre les jours (gris pour les animaux témoins et bleu pour les animaux DAS ; #, W, $p < 0,5$). **B.** Moyenne \pm sem de la latence de réponse lors du MGT en fonction des jours pour les animaux témoins (ligne pleine grise, $n = 23$) et les DAS (ligne en pointillée bleue, $n = 23$). Le symbole # représente les différences significatives entre les jours pour les animaux témoins (ligne pleine) et les animaux DAS (ligne bleue ; #, W, $p < 0,5$). L'étoile rouge représente les différences significatives entre les DAS et témoins (MW, $p < 0,5$).

Nous observons une diminution significative des latences moyennes de réponses au fur et à mesure des jours pour les souris soumises à une DAS (w: - jour 1 vs. jour 3 : $Z = -2.859$, $p = 0,0042$;

jour 1 vs. jour 4 : $Z = -2.889$, $p = 0,0039$; jour 1 vs. jour 5 : $Z = -3.057$, $p = 0,0022$; jour 1 vs. jour 5 : $Z = -3.619$, $p = 0,0003$; jour 2 vs. jour 3 : $Z = -2.403$, $p = 0,0163$; jour 2 vs. jour 4 : $Z = -2.616$, $p = 0,0089$; jour 2 vs. jour 5 : $Z = -3.011$, $p = 0,0026$; jour 2 vs. jour 6 : $Z = -3.711$, $p = 0,0002$) et pour les souris témoins (W: - jour 1 vs. jour 4 : $Z = -2.190$, $p = 0,0285$; jour 1 vs. jour 5 : $Z = -2.509$, $p = 0,0121$; jour 1 vs. jour 6 : $Z = -2.220$, $p = 0,0264$; jour 2 vs. jour 4 : $Z = -2.433$, $p = 0,0150$; jour 2 vs. jour 5 : $Z = -2.342$, $p = 0,0192$; jour 2 vs. jour 6 : $Z = -2.386$, $p = 0,0170$). Il n'existe qu'un effet jour ($F_{(5)} = 11.816$, $p < 0,0001$) et pas d'effet groupe ($F_{(1)} = 2.744$, $p = 0,1048$) ni d'interaction entre les jours et les groupes (DAS vs témoins, $F_{(1,5)} = 0.451$, $p = 0,8122$). Il est à noter que les souris soumises à une DAS présentent, uniquement le 6^{ème} jour, une latence de réponse qui est significativement plus faible que les animaux témoins (MW: jour 1 $U = 217.000$, $p = 0,2967$; jour 2 $U = 190.000$, $p = 0,1017$; jour 3 $U = 220.500$, $p = 0,3337$; jour 4 $U = 178.000$, $p = 0,0574$; jour 5 $U = 202.000$, $p = 0,1697$; jour 6 $U = 121.000$, $p = 0,0016$; **Figure 68B**).

2) Effets d'une DAS appliquée entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation (jour 2 et 3)

a. Effets globaux de la DAS appliquée entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation du MGT

Les préférences des souris témoins sont significativement différentes du hasard à partir du 2^{ème} jour et jusqu'à la fin du MGT (W: -souris témoins – jour 1 $Z = 0.392$, $p = 0,6951$; jour 2 $Z = -2.029$, $p = 0,0425$; jour 3 $Z = -2.432$, $p = 0,015$; jour 4 $Z = -3.064$, $p = 0,0022$; jour 5 $Z = -4.288$, $p < 0,0001$). De plus, les préférences des souris témoins le 1^{er} jour sont significativement différentes du 4^{ème} et 5^{ème} jour (**Figure 69A**; W: jour 1 vs. jour 4 : $Z = -2,629$, $p = 0,0086$; jour 1 vs. jour 5 : $Z = -4,331$, $p < 0,0001$). Concernant les souris soumises à une DAS, leurs préférences pour les options avantageuses sur le long terme ne diffèrent pas du hasard (**Figure 69A**; W: - souris DAS - jour 1 $Z = -0.552$, $p = 0,5812$; jour 2 $Z = -1.473$, $p = 0,1407$; jour 3 $Z = -1.139$, $p = 0,2549$; jour 4 $Z = -1.550$, $p = 0,1212$; S5 $Z = -1.490$, $p = 0,1363$) et seule les préférences du 4^{ème} jour diffèrent du 1^{er} jour (W: jour 1 vs. jour 4 : $Z = -2,006$, $p = 0,0446$). Les préférences des animaux soumis à une DAS et témoins pour les options avantageuses sur le long terme ne diffèrent pas tout au long du test (MW: jour 1 $U = 424.000$, $p = 0,4014$; jour 2 $U = 482.000$, $p = 0,7659$; jour 3 $U = 475.000$, $p = 0,6947$; jour 4 $U = 224.000$, $p = 0,3938$; jour 5 $U = 474.000$, $p = 0,6847$).

Concernant la latence moyenne de réponse des animaux lors des choix réalisés dans le MGT, une ANOVA à deux facteurs avec mesures répétées montre un effet jour ($F_{(5)} = 31.637$, $p < 0,0001$) mais aussi un effet combiné jours x groupes (témoins vs DAS, $F_{(1,5)} = 10.872$, $p < 0,0001$). Même si les animaux soumis à une DAS présentent une latence moyenne de réponse

significativement plus importante le 1^{er} jour (MW: jour 1 U = 340.500, p = 0,0269), et donc avant la DAS, ces derniers présentent une diminution significative de leurs latences moyennes de réponses comparativement aux souris témoins le 4^{ème} et le 5^{ème} jour (MW: jour 3 U = 432.000, p = 0,3299; jour 4 U = 349.500, p = 0,0365; jour 5 U = 345.500, p = 0,032, **Figure 69B**).

Durant la phase d'exploration (jour 1 et 2), tous les animaux (témoins et DAS) choisissent environ 40 % du temps le même bras (souris témoins : 41,6 ± 1,5 % ; animaux DAS : 40,5 ± 1,6 % ; MW: U = 483.500, p = 0,7814). Durant la phase d'exploitation, nous observons une augmentation significative de ce score de rigidité pour les animaux témoins (W: Z = - 3.725, p = 0,0002) et les animaux DAS (W: Z = - 4.361, p < 0,0001). Par contre, le score de rigidité des animaux DAS est significativement plus important que celui des animaux témoins à la fin du test (souris témoins : 53,9 ± 2,5 % ; animaux DAS : 65 ± 3,6 % ; MW: U = 340.500, p = 0,0269 ; **Figure 69C**).

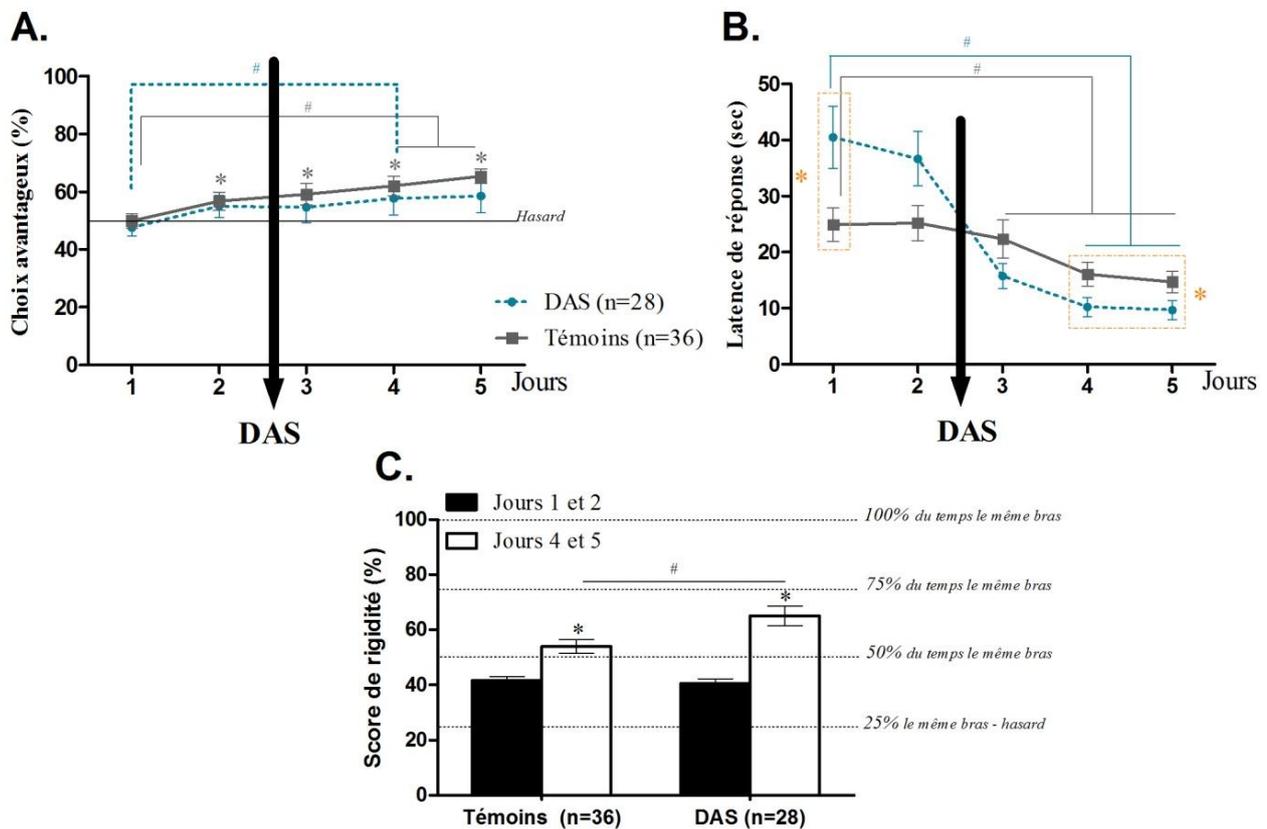


Figure 69 : **A.** Préférences des animaux pendant le MGT représentées comme le pourcentage de choix avantageux (moyenne ± sem) en fonction des jours pour les animaux témoins (ligne pleine grise, n = 36) et pour les animaux soumis à une DAS (ligne en pointillée bleue, n = 28). Le symbole * représente une différence significative par rapport au hasard (W, * p < 0,05) et le symbole # représente une différence significative entre les jours (W, # p < 0,05; gris: animaux témoins, bleu: animaux DAS). **B.** Moyenne ± e.s.m. de la latence de réponse pendant le MGT pour les animaux témoins (ligne pleine) et les animaux DAS (ligne en pointillée). Le symbole # représente une différence significative entre les jours (gris: témoins et bleu: DAS, W, # p < 0,05) et l'étoile orange représente une différence significative entre les animaux témoins et soumis à une DAS (MW, * p < 0,05). **C.** Score de rigidité calculé à partir du pourcentage du bras le plus choisi pendant les deux premiers et les deux derniers jours du test. Le symbole * représente une différence significative du score de rigidité avant et après privation (W, * p < 0,05) et le symbole # représente une différence significative entre les animaux témoins et DAS (MW, # p < 0,05).

b. Effets différentiels d'une DAS appliquée entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation du MGT

- Souris témoins

Les **souris témoins** orientent progressivement leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme et, tout comme précédemment (Deuxième partie, Chapitre 1), nous observons l'émergence de différentes stratégies décisionnelles. Grâce à la méthode du k-means (Timmerman et coll., 2013), et comme décrit précédemment, les souris témoins sont séparées en trois sous-groupes à partir de leurs préférences durant les 30 derniers essais. Ces trois sous-groupes diffèrent les uns des autres à la fin du test (MW: jour 5 -Safe vs Average - $U = 7.000$, $p < 0,0001$; -Safe vs Risky - $U \text{ Prime} = 81.000$, $p = 0,0003$; - Risky vs Average - $U = 2.500$, $p < 0,0001$). Au sein du premier sous-groupe (25 %), les animaux choisissent de manière équivalente les options avantageuses et désavantageuses sur le long terme ($45 \pm 6,3$ % ; W test - jour 3: $Z = - 0.237$, $p = 0,8127$; jour 4: $Z = - 0.700$, $p = 0,4838$; jour 5: $Z = - 1.826$, $p = 0,0679$). Ces animaux sont nommés "risky". Au sein du deuxième groupe (25 %), les animaux choisissent majoritairement les options avantageuses sur le long terme ($83,3 \pm 6,1$ % ; W test - jour 1: $Z = - 0.560$, $p = 0,5754$; jour 2: $Z = - 2.547$, $p = 0,0109$; jour 3: $Z = - 2.666$, $p = 0,0077$; jour 4: $Z = - 2.666$, $p = 0,0077$, jour 5: $Z = - 2.666$, $p = 0,0077$). Ces animaux sont nommés « safe ». Et enfin, au sein du troisième groupe (50 %), les animaux ont un comportement intermédiaire, c'est-à-dire qu'ils choisissent préférentiellement les options avantageuse sur le long terme tout en continuant à choisir de temps à autre les autres options ($65,9 \pm 7,8$ % ; W test - jour 1: $Z = - 1.655$, $p = 0,098$; jour 2: $Z = - 0.824$, $p = 0,4102$; jour 3: $Z = - 1.562$, $p = 0,1183$; jour 4: $Z = - 2.275$, $p = 0,0229$, jour 5: $Z = - 3.621$, $p = 0,0003$). Ces animaux sont nommés « average ». **Figure 70A**).

Les animaux témoins safe et average ont un score de rigidité plus élevé à la fin qu'au début du MGT (**Figure 70C** ; safe : de 45 % à 72 % ; w: $Z = -2.666$, $p = 0,0077$; et average : de 39 % à 50 % ; w: $Z = -2.755$, $p = 0,0059$). Par contre, ce score n'évolue pas significativement pendant le MGT pour les animaux risky (**Figure 70C** ; w: $Z = -0.178$, $p = 0,859$).

- Souris soumises à une DAS

De la même manière, la méthode du k-mean permet de séparer les **souris soumises à une DAS** en trois sous-groupes à partir de leurs préférences durant les 30 derniers essais : ces souris sont aussi nommées safe (21,5 %), average (57 %) et risky (21,5 %). Ces 3 sous-groupes diffèrent les uns des autres pendant les deux derniers jours de MGT (MW: - jour 4 -Safe vs Average - $U = 11.500$, $p = 0,0071$; -Safe vs Risky - $U \text{ Prime} = 36.000$, $p = 0,0039$; - Risky vs Average - $U \text{ Prime} = 96.000$, $p = 0,0004$; - jour 5 -Safe vs Average - $U = 1.000$, $p = 0,0005$; -Safe vs Risky - $U \text{ Prime} =$

36.000, $p = 0,0039$; - Risky vs Average - U Prime = 96.000, $p = 0,0004$). Les animaux safe et average, soumis à une DAS, orientent leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme au fur et à mesure des jours (Safe DAS : $96,2 \pm 1,2$ % ; W test – jour 1 $Z = -0,524$, $p = 0,6002$; jour 2: $Z = -1,363$, $p = 0,173$; jour 3: $Z = -1,992$, $p = 0,0464$; jour 4: $Z = -2,201$, $p = 0,0277$; jour 5: $Z = -2,201$, $p = 0,0277$; Average DAS : $65 \pm 5,1$ % ; W test – jour 1: $Z = -1,004$, $p = 0,3151$; jour 2: $Z = -2,073$, $p = 0,0382$; jour 3: $Z = -2,482$, $p = 0,0131$; jour 4: $Z = -0,3408$, $p = 0,0007$; jour 5: $Z = -3,294$, $p = 0,001$; **Figure 70B**). Par contre, les souris risky DAS orientent préférentiellement leurs choix vers les options désavantageuses sur le long terme à l'issue de la DAS et jusqu'à la fin du test ($9 \pm 5,4$ % ; W test – jour 1: $Z = -1,214$, $p = 0,2249$; jour 2: $Z = -1,214$, $p = 0,2249$; jour 3: $Z = -1,992$, $p = 0,0464$; jour 4: $Z = -2,201$, $p = 0,0277$; jour 5: $Z = -2,201$, $p = 0,0277$; **Figure 70B**).

Les score de rigidité des animaux safe DAS (w: $Z = -2,201$, $p = 0,0277$), average DAS (w: $Z = -3,025$, $p = 0,0025$) et risky (w: $Z = -2,201$, $p = 0,0277$) est significativement plus important à la fin du test qu'au début du test.

- Comparaison souris témoins et soumises à une DAS

Tout d'abord, les préférences des souris **average** témoins et soumises à une DAS ne diffèrent pas lors du MGT (MW: jour 3 $U = 106.000$, $p = 0,1898$; jour 4 $U = 108.000$, $p = 0,2142$; jour 5 $U = 125.000$, $p = 0,5121$). Par contre, les souris soumis à une DAS qui sont placées dans le sous-groupe **safe** par la méthode du k-means choisissent d'autant plus les options avantageuses sur le long terme, le dernier jour du test, que les souris safe témoins (MW: jour 5 $U = 8.000$, $p = 0,0251$). De plus, les souris soumises à une DAS qui sont placées dans le sous-groupe **risky** par la méthode du k-means choisissent d'autant plus les options désavantageuses sur le long terme, les deux derniers jours du test, que les souris risky témoins (MW: jour 4 $U = 3.500$, $p = 0,0056$; jour 5 $U = 54.000$, $p = 0,0015$; **Figure 70**).

Durant les deux derniers jours de MGT, le score de rigidité des souris témoins et soumises à une DAS ne diffère pas pour les souris safe (MW: U Prime = 25.500, $p = 0,8597$) et average (MW: U Prime = 119.500, $p = 0,3779$). Par contre, le score de rigidité des souris risky soumises à une DAS est significativement plus élevé que celui des souris témoins risky (MW: U Prime = 54.000, $p = 0,0015$; **Figure 70**).

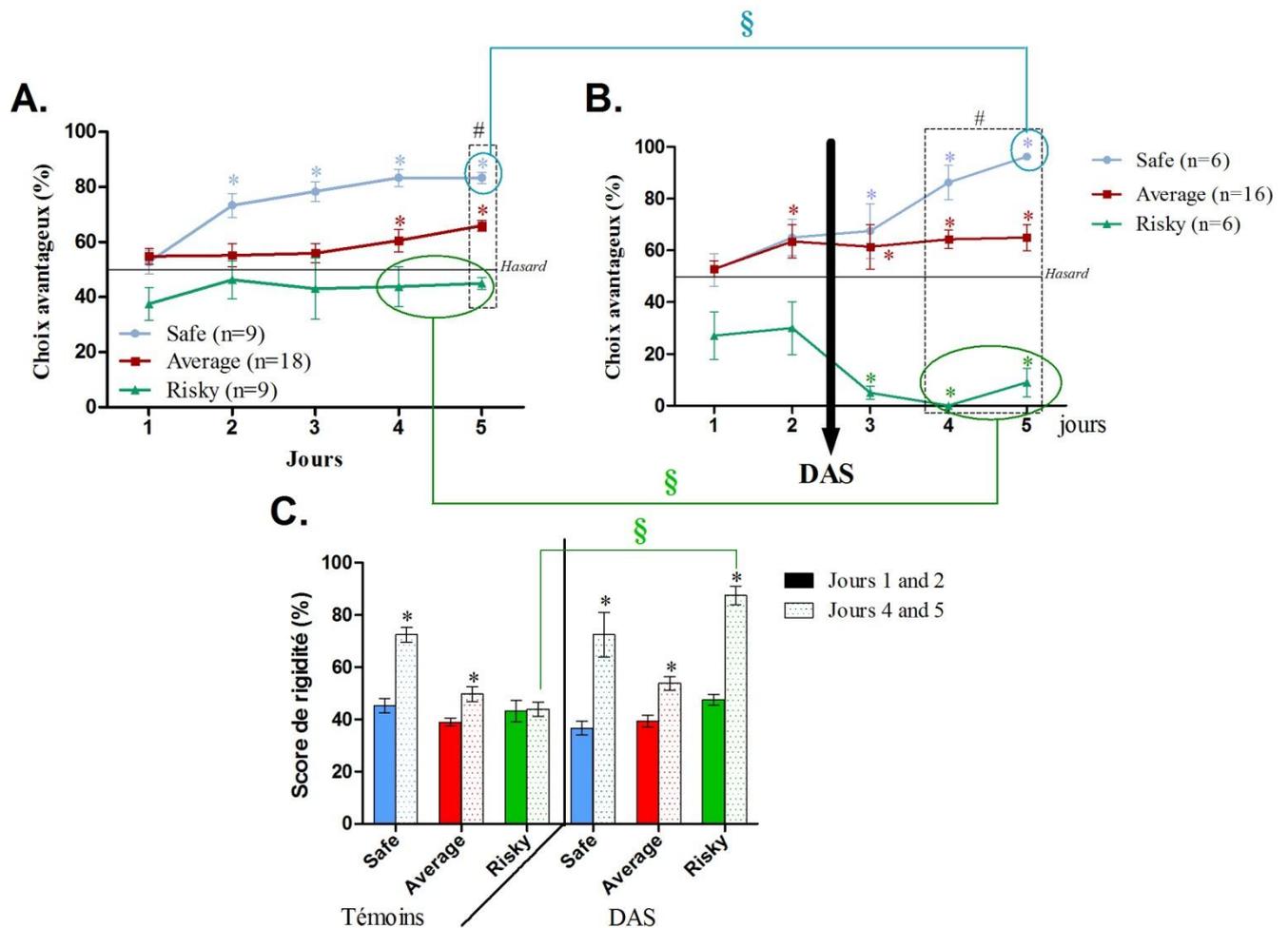


Figure 70 : Différences interindividuelles des animaux pendant le MGT : préférences des animaux « safe » (bleu), « average » (rouge) et « risky » (vert) témoins (**A.**) et soumis à une DAS (**B.**). Le symbole * représente une différence significative entre les préférences des animaux et le hasard ($W, * p < 0,05$), le symbole # représente une différence significative entre les 3 sous-groupes ($KW, \# p < 0,05$) et le symbole § représente une différence significative entre les sous-groupes des animaux témoins et des animaux soumis à une DAS ($MW, \S p < 0,5$). **C.** Le score de rigidité est calculé en fonction du nombre de fois que l'animal choisit le même bras durant les deux premiers (barres pleines) et les deux derniers jours (barres avec des pointillés). Le symbole * représente les différences significatives entre le début et la fin du test pour chacun des groupes ($W, p < 0,05$) et le symbole § représente la différence entre les sous-groupes des animaux témoins et DAS ($MW, \S p < 0,05$).

3) Effets d'une DAS sur l'activité locomotrice et la sensibilité à la récompense des souris

Nos résultats montrent qu'il n'existe aucune différence entre la distance totale parcourue par les animaux témoins et les animaux soumis à une DAS lors du test de l'activité locomotrice ($MW: U = 16.000, p = 0,0929$; **Figure 71A**). De même, nous ne constatons aucune différence significative entre le score de préférence au sucrose des animaux témoins et des animaux soumis à une DAS avant ($KW: H=3.860, p=0,1462$) et après la DAS (**Figure 71B** ; $MW: U = 26.000, p = 0,5286$). Les animaux témoins ($W: Z = -2,521, p = 0,0117$) et soumis à une DAS ($W: Z = -2,521, p = 0,0117$) présentent une préférence au sucrose.

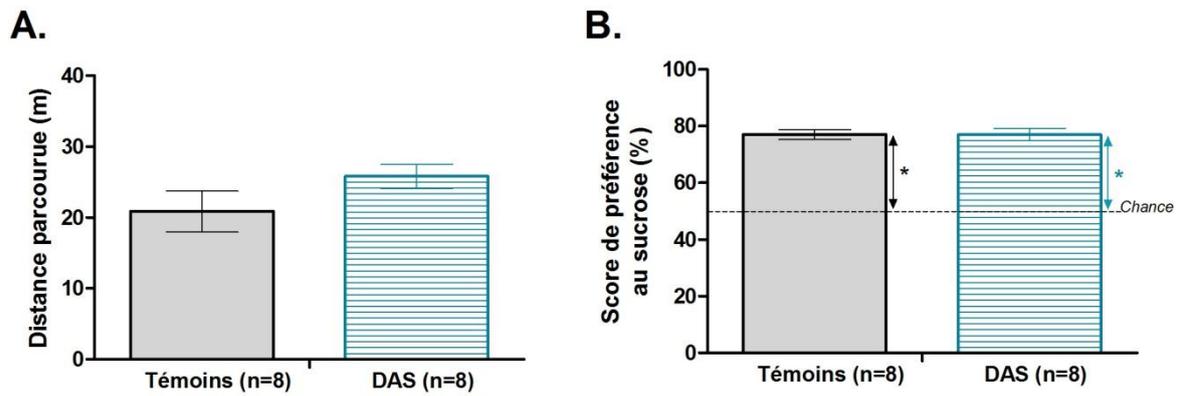


Figure 71 : Résultats des expérimentations témoins portant sur les effets d'une DAS sur l'activité locomotrice et la préférence au sucrose. **A.** Distance parcourue (moyenne \pm e.s.m.) pendant le test d'activité locomotrice pour les animaux soumis à une DAS (rayé bleu) et les animaux témoins (blanc). **B.** Test de préférence au sucrose (moyenne du score de préférence au sucrose \pm e.s.m.) pour les animaux soumis à une DAS (rayé bleu) et les animaux témoins (blanc). Le symbole * représente une différence significative entre le niveau de la chance et le score de préférence au sucrose des animaux (W : *, $p < 0,05$).

Résumé des principaux résultats du chapitre 1 :

Lors de ce chapitre, nous avons donc montré qu'une dette aiguë de sommeil (DAS) altère les choix des souris mais uniquement lorsqu'elle est appliquée avant la phase d'exploitation et donc avant que les souris n'établissent leurs choix.

Par contre, une DAS augmente la vitesse moyenne de réponse des souris quelque soit le moment où elle est appliquée (avant ou après la phase d'exploitation).

Nos résultats montrent aussi que ceci n'est pas lié aux effets d'une DAS sur l'activité locomotrice ou à la sensibilité au sucrose des animaux mais bien à la combinaison de la DAS et du Mouse Gambling Task (= MGT).

Enfin, nos résultats montrent des effets différentiels sur les profils décisionnels, mis en évidence lors du MGT : seules les préférences des souris safe et risky pour les options avantageuses sur le long sont affectées ou amplifiées par la DAS. En effet, suite à une DAS, les souris safe vont orienter d'autant plus leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme et les souris risky vont modifier leurs choix en les orientant vers les options désavantageuses sur le long terme de manière rigide.

Chapitre 2 : Effets généraux et différentiels d'une dette chronique de sommeil (DCS) sur les capacités de prise de décision lors du Mouse Gambling Task (MGT)

Objectif : L'objectif est de déterminer si une dette chronique de sommeil altère les processus décisionnels de manière globale et différentielle lors du MGT.

A. Matériels et méthodes

Animaux : Le MGT est réalisé avec 49 souris C57Bl/6J âgées de 3 mois au début des expérimentations (21 témoins et 28 animaux sous dette chronique de sommeil).

Les souris réalisent le test du MGT décrit précédemment (première partie, chapitre 1). Les principaux paramètres mesurés sont le pourcentage de préférence pour les choix avantageux, le temps mis par l'animal afin de réaliser un choix et le score de rigidité.

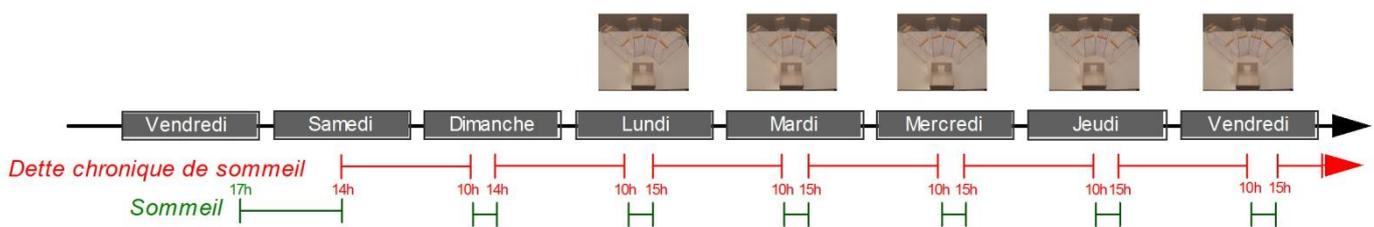


Figure 72 : Protocole de la dette chronique de sommeil. Les animaux sont placés dans le dispositif d'induction d'une dette de sommeil le vendredi et ils en sortiront le vendredi de la semaine suivante après avoir réalisé le dernier jour du MGT.

Afin d'induire une dette chronique de sommeil (DCS), le dispositif expérimental décrit précédemment est utilisé (**Figures 63, 64**, voir troisième partie, chapitre 1). Par contre, les souris sont placées dans les cylindres expérimentaux pendant 7 jours : 1 journée d'habituation puis 6 jours de dette de sommeil (**Figure 72**). Les animaux témoins sont eux aussi placés dans les cylindres durant 7 jours mais le système expérimental d'induction d'une DCS reste inactif. Les animaux sont au nombre de 4 par cylindre et aucune séparation n'est placée entre eux. La restriction de sommeil débute le samedi à 14h et le MGT le lundi matin. Les animaux sont privés pendant 20 heures la nuit du samedi au dimanche puis pendant 19 heures tous les autres jours (**Figure 72**). Ils peuvent donc dormir pendant 4 heures le dimanche (entre 10 h et 14 h) et 5 heures les autres jours (entre 10 h et 15 h). En effet, le MGT ayant lieu le matin et l'après-midi tous les animaux réalisent au moins une fois le test pendant les heures de sommeil. De

plus, ils sont régulièrement dérangés lors du MGT (lorsqu'on va chercher ou reposer un animal). C'est pourquoi la plage horaire du temps de sommeil est augmentée d'une heure au total pendant la semaine de réalisation du MGT.

B. Résultats

1) Effets globaux de l'induction d'une DCS lors du MGT

Comme le montre la **Figure 73A**, les souris témoins orientent significativement leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme au fur et à mesure des jours (W, jour 1 : $Z = -0.221$, $p = 0,8248$; jour 2 : $Z = -1.502$, $p = 0,1330$; jour 3 : $Z = -3.545$, $p = 0,0004$; jour 4 : $Z = -2.415$, $p = 0,0158$; jour 5 : $Z = -2.897$, $p = 0,0038$). Cette observation est aussi valable pour les animaux soumis à une DCS (W, jour 1 : $Z = -0.017$, $p = 0,9861$; jour 2 : $Z = -1.981$, $p = 0,0476$; jour 3 : $Z = -2.550$, $p = 0,0108$; jour 4 : $Z = -3.592$, $p = 0,0003$; jour 5 : $Z = -2.630$, $p = 0,0085$). Les préférences des animaux témoins et soumis à une DCS ne diffèrent pas tout au long du MGT (MW, jour 1 : $U = 296.500$, $p = 0,6206$; jour 2 : $U = 261.000$, $p = 0,5050$; jour 3 : $U = 341.500$, $p = 0,3372$; jour 4 : $U = 220.000$, $p = 0,1349$; jour 5 : $U = 292.500$, $p = 0,9758$).

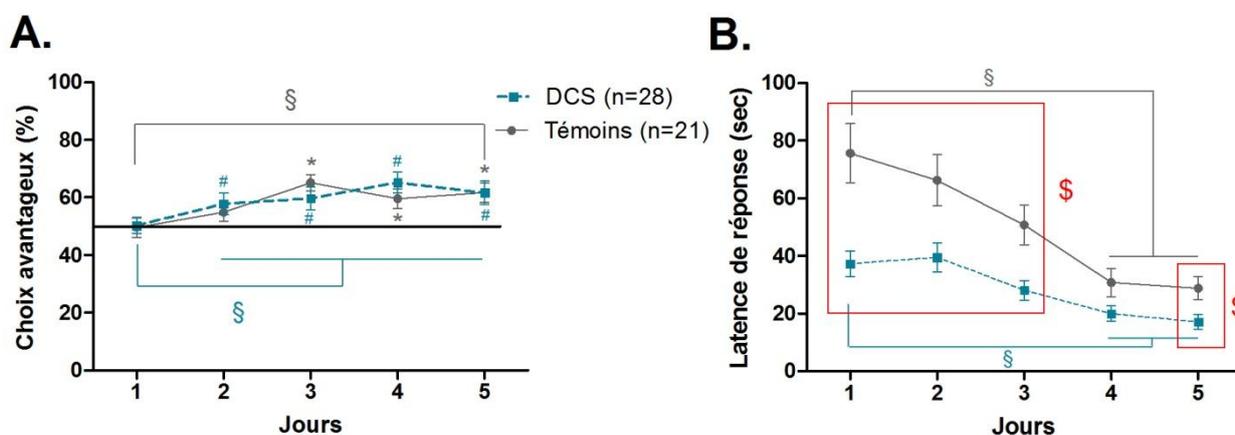


Figure 73 : **A.** Pourcentage de choix avantageux sur le long terme lors du MGT pour les animaux témoins (ligne pleine noire, $n = 21$) et les animaux sous dette chronique de sommeil (DCS, ligne en pointillé bleue, $n = 28$). Le symbole # représente une différence significative entre les préférences des animaux soumis à une DCS et le hasard (W, # $p < 0,05$) et le symbole * pour les animaux témoins (W, * $p < 0,05$). Le symbole § représente une différence des préférences des animaux entre les jours de MGT (W, § $p < 0,05$). **B.** Latence de réponse des animaux lors du MGT en fonction des essais. Le symbole § représente une différence significative des latences des animaux entre les jours (W, § $p < 0,05$) et le symbole \$ rouge représente une différence entre les animaux témoins et soumis à une DCS (MW, § $p < 0,05$).

Les animaux témoins (W, jour 1 vs. jour 4 : $Z = -3.910$, $p < 0,0001$; jour 1 vs. jour 5 : $Z = -4.015$, $p < 0,0001$; jour 2 vs. jour 4 : $Z = -3.702$, $p = 0,0002$; jour 2 vs. jour 5 : $Z = -3.806$, $p = 0,0001$; jour 3 vs. jour 4 : $Z = -3.007$, $p = 0,0026$; jour 3 vs. jour 5 : $Z = -3.146$, $p = 0,0017$) et les animaux soumis à une DCS (W, jour 1 vs. jour 4 : $Z = -3.279$, $p = 0,001$; jour 1 vs. jour 5 : $Z = -4.031$, $p < 0,0001$; jour 2 vs. jour 4 : $Z = -3.939$, $p < 0,0001$; jour 2 vs. jour 5 : $Z = -4.099$, $p < 0,0001$; jour 3 vs. jour 4 : $Z = -3.131$, $p = 0,0017$; jour 3 vs. jour 5 : $Z = -3.871$, $p < 0,0001$) présentent une diminution significative de leur latence moyenne de réponse au fur et à mesure du MGT (**Figure 73B**). Cette latence moyenne de réponse est significativement plus faible pour les animaux soumis à une DCS comparativement aux

animaux témoins tout au long du MGT, sauf le 4^{ème} jour (jour 1 : MW, $U = 138.000$, $p = 0,0016$; jour 2 : MW, $U = 172.000$, $p = 0,0137$; jour 3 : MW, $U = 152.000$, $p = 0,0041$; jour 4 : MW, $U = 216.000$, $p = 0,1151$; jour 5 : MW, $U = 168.000$, $p = 0,0109$).

2) Effets différentiels d'une DCS sur les profils décisionnels identifiés lors du MGT

- Souris témoins

Tout comme précédemment, et grâce à la méthode statistique du k-means, les animaux témoins sont répartis en trois sous-groupes en fonction de leurs préférences pendant les 30 derniers essais du MGT. Ces trois sous-groupes diffèrent les uns des autres durant les jours 4 et 5 (jour 4 : KW, $H = 11.371$, $p = 0,0034$; jour 5 : KW, $H = 11.690$, $p = 0,0029$; **Figure 74A**). Conformément aux résultats précédents, nous retrouvons les 3 profils décisionnels : des animaux orientant préférentiellement leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme (safe ; W, jour 1 : $Z = - 1.095$, $p = 0,2733$; jour 2 : $Z = - 2.023$, $p = 0,0431$; jour 3 : $Z = - 2.023$, $p = 0,0431$; jour 4 : $Z = - 2.023$, $p = 0,0431$; jour 5 : $Z = - 2.023$, $p = 0,0431$), des animaux continuant à explorer les différentes options de manière équivalente (risky ; W, jour 1 : $Z = - 1.604$, $p = 0,1088$; jour 2 : $Z = - 0.730$, $p = 0,4652$; jour 3 : $Z = - 0.365$, $p = 0,7150$; jour 4 : $Z = - 0.548$, $p = 0,05839$; jour 5 : $p > 0,99$) et enfin une majorité de souris présentant un profil décisionnel intermédiaire (average ; W, jour 1 : $Z = - 1.137$, $p = 0,2553$; jour 2 : $Z = - 1.718$, $p = 0,0858$; jour 3 : $Z = - 2.746$, $p = 0,006$; jour 4 : $Z = - 1.886$, $p = 0,0593$; jour 5 : $Z = - 2.113$, $p = 0,0346$).

Comme le montre la **Figure 74C**, le score de rigidité augmente significativement, entre le début et la fin du test, que pour les animaux safe témoins (W, safe : $Z = - 2.023$, $p = 0,0431$; average : $Z = - 0.178$, $p = 0,8589$; risky : $Z = - 1.461$, $p = 0,1441$).

- Souris soumises à une DCS

Concernant les animaux soumis à une DCS, nous observons l'émergence de 3 trois profils décisionnels à la fin du MGT en utilisant la méthode du k-means: les animaux safe (W, jour 1 : $Z = - 1.153$, $p = 0,2489$; jour 2 : $Z = - 1.992$, $p = 0,0464$; jour 3 : $Z = - 1.859$, $p = 0,0630$; jour 4 : $Z = - 2.366$, $p = 0,0180$; jour 5 : $Z = - 2.366$, $p = 0,0180$), average (W, jour 1 : $Z = - 0.420$, $p = 0,6744$; jour 2 : $Z = - 1.765$, $p = 0,0776$; jour 3 : $Z = - 2.621$, $p = 0,0088$; jour 4 : $Z = - 3.040$, $p = 0,0024$; jour 5 : $Z = - 3.180$, $p = 0,0015$) et risky (W, jour 1 : $Z = - 1.437$, $p = 0,1508$; jour 2 : $Z = - 0.700$, $p = 0,4838$; jour 3 : $Z = - 0.280$, $p = 0,7794$; jour 4 : $Z = - 0.423$, $p = 0,6726$; jour 5 : $Z = - 1.540$, $p = 0,1235$; **Figure 74B**). Ces trois profils sont différents durant les deux derniers jours (KW, jour 4 : $H = 12.764$, $p = 0,0017$; jour 5 : $H = 14.867$, $p = 0,0006$).

Comme le montre la **Figure 74C**, le score de rigidité augmente significativement, entre le début et la fin du test, que pour les animaux safe soumis à une DCS ($W, \text{ safe} : Z = - 2.028, p = 0,0425$; $\text{average} : Z = - 1.782, p = 0,0747$; $\text{risky} : Z = - 0.140, p = 0,8886$).

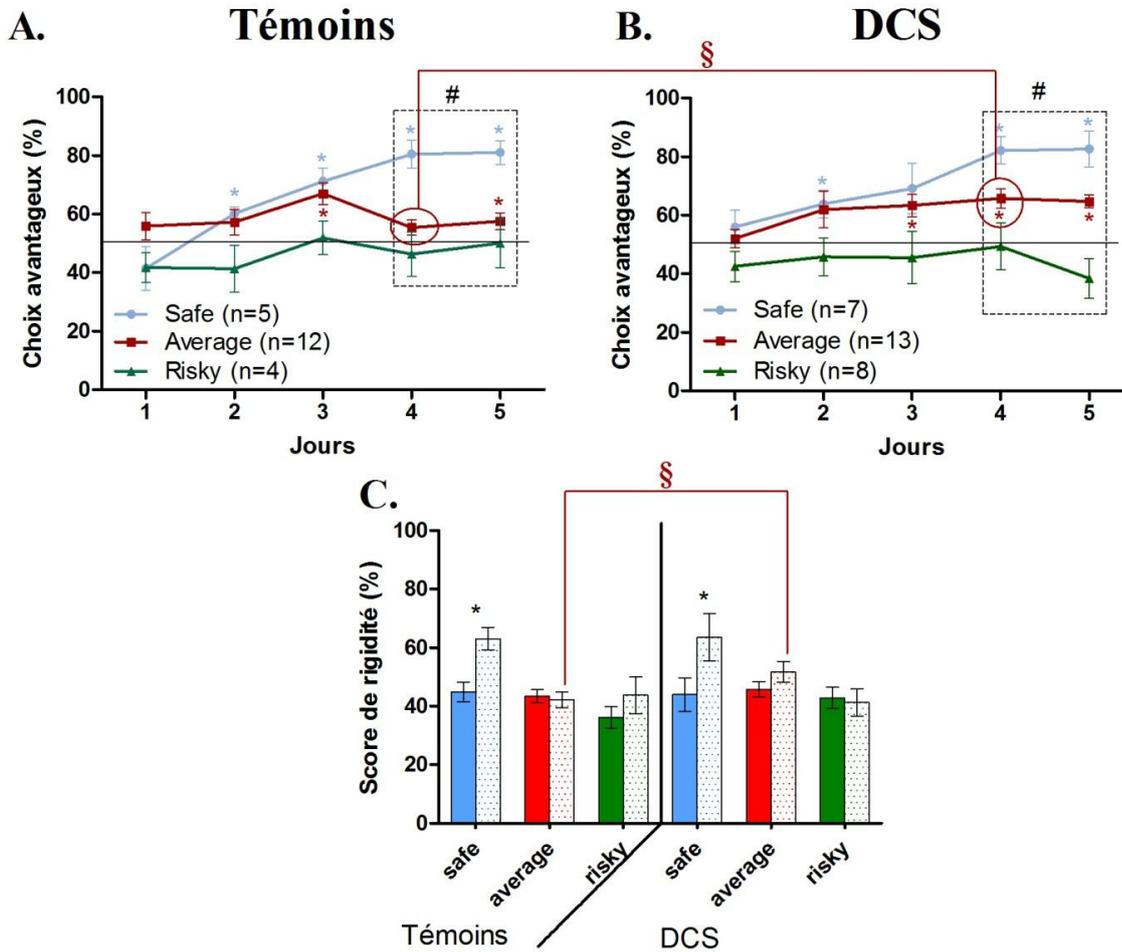


Figure 74 : Différences interindividuelles des animaux pendant le MGT : préférences des animaux « safe » (bleu), « average » (rouge) et « risky » (vert) témoins (**A.**) et soumis à une DCS (**B.**). Le symbole * représente une différence significative entre les préférences des animaux et le hasard ($W, * p < 0,05$), le symbole # représente une différence significative entre les 3 sous-groupes (KW, # $p < 0,05$) et le symbole § représente une différence significative entre les sous-groupes des animaux témoins et des animaux soumis à une DCS (MW, § $p < 0,05$). **C.** Le score de rigidité est calculé en fonction du nombre de fois que l'animal choisit le même bras durant les deux premiers (barres pleines) et les deux derniers jours (barres avec des pointillés). Le symbole * représente les différences significatives entre le début et la fin du test pour chacun des groupes ($W, p < 0,05$) et le symbole § représente la différence entre les sous-groupes des animaux témoins et soumis à une DCS (MW, § $p < 0,05$).

- Comparaison souris témoins et soumises à une DCS

Les préférences des souris **average** témoins et soumises à une DCS ne diffèrent pas lors du MGT, sauf le 4^{ème} jour (MW: jour 1 $U = 75.500, p = 0,8918$; jour 2 $U = 66.500, p = 0,5316$; jour 3 $U = 60.500, p = 0,3412$; jour 4 $U = 36.500, p = 0,0240$; jour 5 $U = 50.000, p = 0,1278$). Les animaux témoins et soumis à une DCS **safe** (MW: jour 1 $U = 8.000, p = 0,1229$; jour 2 $U = 11.500, p = 0,3299$; jour 3 $U =$

16.500, $p = 0,8710$; jour 4 U = 14.500, $p = 0,6261$; jour 5 U = 16.500, $p = 0,8710$) et **risky** (MW: jour 1 U = 16.000, $p = 0,99$; jour 2 U = 13.000, $p = 0,6104$; jour 3 U = 15.000, $p = 0,8650$; jour 4 U = 12.000, $p = 0,4969$; jour 5 U = 8.500, $p = 0,2027$) ne diffèrent jamais significativement (**Figure 74**).

Durant les deux derniers jours de MGT, le score de rigidité des souris témoins et soumises à une DCS ne diffère pas pour les souris safe (MW: U Prime = 15.500, $p = 0,7553$) et risky (MW: U Prime = 12.000, $p = 0,4909$). Par contre, le score de rigidité des souris average soumises à une DCS est significativement plus élevé que celui des souris témoins risky (MW: U Prime = 40.000, $p = 0,0387$; **Figure 74**).

Résumé des principaux résultats du chapitre 2 :

Lors de ce chapitre, nous avons montré qu'une dette chronique de sommeil (DCS), appliquée avant et pendant la réalisation du MGT (total de 6 jours), n'altère pas les préférences, et donc les processus décisionnels, des souris.

En revanche, une DCS augmente la vitesse moyenne de réponse des souris pendant ce test.

Nos résultats montrent également qu'une DCS ne provoque pas d'effets délétères sur les profils décisionnels. Toutefois, il est à noter que les souris average présentent une légère augmentation de leur score de rigidité lors d'une DCS ainsi qu'une diminution de leurs préférences pour les choix avantageux (uniquement le 4^{ième} jour de la DCS).

Discussion

Même s'il est aujourd'hui admis que le sommeil est un besoin physiologique fondamental pour tous les animaux, notamment les oiseaux, les mammifères et même les reptiles (Libourel et coll., 2015), la grande majorité des études qui se sont intéressées aux effets cognitifs d'une dette de sommeil a été réalisée chez l'humain. Il existe beaucoup d'études traitant des effets d'une dette de sommeil ou d'une fragmentation du sommeil sur les processus attentionnels, émotionnels et mnésiques (Dinges et coll., 1997; Glenville et coll., 1978; Killgore, 2010; Wesensten et coll., 2004). Par contre, les effets d'une dette de sommeil sur les fonctions exécutives chez l'animal n'ont été que très peu étudiées jusqu'à aujourd'hui. Le modèle rongeur présente de nombreux avantages. En effet, il existe chez l'animal de nombreuses méthodes d'études des bases neurobiologiques à une échelle plus fine et plus précise que celles disponibles chez l'homme. Par ailleurs, l'aspect génétique peut être exclu ou, au contraire, bien contrôlé, chez les modèles de souris consanguines, et l'environnement dans lequel évolue un animal peut être contrôlé tout au long de son existence. Lors de cette partie, nous avons donc étudié les effets d'une dette de sommeil aiguë (DAS) ou chronique (DCS) sur les processus décisionnels chez la souris.

1) Dette de sommeil et activité locomotrice

Les animaux en situation de DAS ou DCS ont une latence moyenne de réponse lors des essais du Mouse Gambling Task (MGT) significativement réduite en comparaison des animaux témoins, et ce, quel que soit le moment de l'application de cette dette de sommeil (**Figure 68B**, **Figure 69B** ; **Figure 73B**). Cet effet perdure même 3 jours après la fin de la DAS (**Figure 69B**). De tels effets sur l'activité locomotrice sont discutés depuis longtemps dans la littérature. En effet, certains auteurs ont montré qu'un éveil prolongé (plus de 72 heures) augmente l'activité locomotrice globale des rongeurs (Abrial et coll., 2014; Frussa-Filho et coll., 2004 ; Streck et coll., 2015) et d'autres ont montré le contraire (Andersen et coll., 2005; Dubiela et coll., 2011; Tufik et coll., 2009). Dans notre étude, une augmentation de la vitesse moyenne de réponse est observée seulement lorsque les animaux se trouvent dans le MGT et donc en situation de choix. En effet, dans un autre contexte permettant de mesurer uniquement l'activité locomotrice suite à une DAS, nous n'observons aucune différence significative entre des souris témoins et celles soumises à une dette de sommeil (**Figure 71A**). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que les effets d'une dette de sommeil sur la locomotion dépendent de la tâche (c'est-à-dire de l'activité cérébrale de l'animal) : si l'animal réalise une tâche avec un but, c'est-à-dire s'il y a une interaction avec le système de

récompense, par exemple, la dette de sommeil a un effet stimulateur sur la locomotion (engagement du système de récompense). Il a aussi été proposé qu'une dette de sommeil augmente l'activité locomotrice via une augmentation de l'impulsivité (Berro et coll., 2014). Ceci reste à être confirmé dans nos conditions expérimentales.

2) Effets d'une dette aiguë de sommeil sur les processus décisionnels

- Moment d'application de la DAS

Nos résultats montrent qu'au sein d'un large groupe de souris consanguines C57Bl/6J, une DAS n'altère les processus décisionnels que si elle est appliquée avant la phase d'exploitation et donc au moment où les animaux commencent à mettre en place leurs stratégies préférentielles (connaître et comprendre quelles sont les options qui confèrent un avantage sur le long terme, **Figure 68A**). Il a été montré qu'une privation de sommeil avant l'entraînement à un test de mémoire induit des déficits mnésiques (Silva et coll., 2004). Par contre, si cette dette de sommeil a lieu après l'entraînement, elle n'a aucun effet sur les capacités mnésiques (Silva et coll., 2004). Dans notre travail, il ne s'agit pas d'un entraînement mais plutôt de la découverte de différentes options. Il a aussi été montré qu'une privation de sommeil paradoxal, même de courte durée, altère la potentialisation à long terme, processus de plasticité synaptique permettant de renforcer la communication neuronale (Ravassard et coll., 2016). Les effets de la DAS sur les processus décisionnels pourraient donc être le résultat d'un déficit de mnésique. Or, un rebond de sommeil paradoxal augmente la quantité de marqueurs de plasticité synaptique (Zif-268, arc and BDNF) au niveau de l'hippocampe (Ravassard et coll., 2015) et nos animaux peuvent dormir durant les deux jours suivant la DAS lors du MGT sans toutefois voir leurs préférences évoluer. Le rebond de sommeil ainsi que l'augmentation de la plasticité synaptique sur une durée de deux jours, ne serait donc pas suffisants, dans nos conditions expérimentales, pour rétablir un profil décisionnel adapté. Ceci peut s'expliquer par le fait que la réalisation du MGT demande l'intégration d'un ensemble de signaux internes et externes à l'animal nécessitant l'implication de nombreuses fonctions cognitives. En effet, il a été mis en évidence qu'une dette de sommeil altère les capacités attentionnelles, mnésiques et émotionnelles chez l'homme (Arnal et coll., 2015; Lim et Dinges, 2008; Tempesta et coll., 2010) et chez l'animal (Chauveau et coll., 2014; Córdova et coll., 2006; Hagewoud et coll., 2010; Oonk et coll., 2015; vanEnkhuizen et coll., 2014). Nous ne pouvons donc pas exclure qu'une DAS pourrait altérer la prise de décision par l'intermédiaire de l'ensemble de ces différents mécanismes/processus cognitifs.

- DAS et flexibilité comportementale

Nous avons aussi constaté que les animaux soumis à une DAS présentent un comportement plus rigide que les animaux témoins (**Figure 69C**). Ceci est cohérent avec ce qui a été observé chez l'homme : une dette de sommeil diminue la flexibilité comportementale (Bratzke et coll., 2009; Couyoumdjian et coll., 2010; Drummond et coll., 2006; Harrison et Horne, 1999; Heuer et coll., 2004; Horne, 1988). Une dette de sommeil peut être considérée comme un stressor (McEwen, 2006). Il a été mis en évidence qu'un stress chronique entraîne une atrophie cellulaire au niveau des circuits cérébraux impliqués dans les processus associatifs corticostriataux (prélimbique et striatum dorsal) et une hypertrophie dans les circuits cérébraux impliqués plutôt dans les processus sensorimoteurs (Dias-Ferreira et Costa, 2012). Par conséquent, un stress favorise plutôt les comportements de type habitude que les comportements dirigés vers un but (Dias-Ferreira et Costa, 2012). Il a aussi été montré qu'une DAS modifie la stratégie d'exploration des animaux : ils choisiront plutôt une stratégie non-spatiale, striatum dépendante, plutôt qu'une stratégie spatiale, hippocampe dépendante (Hagewoud et coll., 2010). Le striatum étant lié à des stratégies plus rigides (Packard et McGaugh, 1996), ceci pourrait expliquer pourquoi nous observons une augmentation de la rigidité comportementale de nos souris. Pourtant, il a aussi été montré que la flexibilité comportementale était rétablie après une seule nuit de récupération de sommeil chez l'homme (Drummond et coll., 2006). Ici encore, nous observons que les déficits cognitifs sont durables dans le temps, même après deux nuits de récupération, ceci pouvant s'expliquer par le fait qu'une DAS altère un ensemble de ces processus cognitifs impliqués lors de la prise de décision.

- DAS et profils décisionnels lors du MGT

Lors du MGT, que ce soit suite à une DAS ou non, nous avons de nouveau observé l'émergence de 3 profils décisionnels. De manière intéressante, ce sont les deux profils les plus extrêmes, à savoir les souris safe et les souris risky, qui sont affectées par une DAS : elles vont d'autant plus orienter leurs choix, respectivement vers les options avantageuses et désavantageuses sur le long terme (**Figure 70B**). La DAS accentue les choix des animaux safe tout en maintenant un haut score de rigidité. Dans la précédente partie de ce travail de thèse, nous avons établi que les animaux safe présentaient un comportement inadapté car rigide ne leur permettant pas de gagner plus de pellets de nourriture que les souris average. Le profil décisionnel des animaux safe est aussi caractérisé par la volonté d'obtenir le moins de pellets de quinine possible. Grâce à nos expérimentations témoins, nous avons montré, sur un autre

groupe de souris, que leur sensibilité pour la récompense n'était pas modifiée suite à une DAS. Le fait que les souris safe orientent d'autant plus leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme n'est donc pas lié à un attrait augmenté pour la récompense, qui pourrait d'ailleurs aussi se traduire par une orientation des choix des souris safe vers les options permettant d'obtenir une forte récompense immédiate. Nos résultats montrent donc que, suite à une DAS, ces animaux vont d'autant plus éviter tout risque potentiel d'obtenir de la quinine.

Outre la diminution de la flexibilité comportementale des souris risky soumises à une DAS, nous avons montré que ces souris orientent clairement leurs choix vers les options désavantageuses sur le long terme, choisissant ainsi les options les plus risquées. Ces souris, ayant un comportement exploratoire en situation normale, ne tiennent donc plus compte des conséquences sur le long terme de leurs choix après avoir été soumises à une DAS. Le comportement des animaux risky en situation de DAS rappelle le profil de réponses comportementales observé chez des individus présentant une lésion au niveau du cortex préfrontal ventromédian (Bechara et coll., 1994). Bechara et collaborateurs considèrent que ces patients présentent une « myopie du futur » car ils sont insensibles aux conséquences à long terme de leurs actions (Bechara et coll., 1994). Cette myopie du futur étant liée à une modulation de la cognition par des facteurs émotionnels. De façon intéressante, il a été montré précédemment chez l'homme qu'une dette de sommeil modifie la réactivité émotionnelle d'un individu (Tempesta et coll., 2010). Le comportement des souris risky de notre étude pourrait donc modéliser les effets délétères d'une dette de sommeil sur les émotions.

Les choix des souris average ne sont pas affectés par une DAS. En effet, les souris average et leurs témoins (non soumises à DAS) présentent le même profil comportemental et la même rigidité comportementale lors du MGT (**Figure 70**). Dans le précédent chapitre, nous avons proposé que ces animaux adoptent la stratégie décisionnelle la plus efficace : ils maintiennent un niveau d'exploration minimum tout en orientant leurs préférences majoritairement vers les options avantageuses sur le long terme (deuxième partie). Il a été proposé, chez l'homme, que certains individus soient plus vulnérables que d'autres à une dette de sommeil et que ceci constitue un trait comportemental (VanDongen, 2012; VanDongen et coll., 2004). Ces variabilités interindividuelles ont aussi été observées lors de tâches attentionnelles chez l'homme (Chee et Tan, 2010; Patanaik et coll., 2014; VanDongen et coll., 2004) et chez l'animal (Deurveilher et coll., 2015) ainsi que lors de tâches mnésiques chez l'homme (Bell-McGinty et coll., 2004 ; Caldwell et coll., 2005 ; Chee et coll., 2006 ; Mu et coll., 2005). De manière intéressante, il a été mis en évidence qu'une dette de sommeil accentue les

différences de performances observées lors d'un test attentionnel (Chuah et coll., 2014; Yeo et coll., 2015). Ceci est cohérent avec ce que nous avons observé : la majorité des souris (58%) ne semble pas affectée par une DAS tandis que les autres souris (42%) voient leurs profils décisionnels accentués, notamment par un renforcement de leur rigidité comportementale.

Par conséquent, la DAS, à un moment clé d'un test composé d'options probabilistes comme le MGT, perturbe durablement l'évolution des préférences des animaux, notamment par le biais de leur rigidité comportementale. Nous ne pouvons cependant pas exclure l'hypothèse selon laquelle les préférences des souris auraient pu s'améliorer (évoluer vers les options avantageuses sur le long terme) si nous avons continué le test quelques jours de plus.

3) Effets d'une dette chronique de sommeil sur les processus décisionnels

- DCS et préférences des souris lors du MGT

Dans le second chapitre, nous avons observé qu'une DCS ne semble pas avoir d'effets sur les préférences des animaux lors du MGT (**Figure 73A**). En effet, les animaux vont progressivement orienter leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme, tout comme les animaux témoins. Contrairement au protocole de la DAS, celui de la DCS n'a pas été validé. La première question à se poser est donc la suivante : les animaux soumis à une DCS sont-ils réellement privés de sommeil ? En effet, il est possible que les animaux s'habituent au dispositif expérimental et dorment durant la dette de sommeil. Des analyses électrophysiologiques, déjà réalisées au laboratoire mais non analysées à ce jour, nous permettront de répondre à cette question très prochainement.

Si nous considérons que les animaux sont effectivement bien privés de sommeil, plusieurs hypothèses peuvent alors être émises :

- soit la dette chronique n'a aucun effet sur les processus décisionnels,
- soit 4 heures de sommeil suffisent pour retenir les différentes informations permettant de résoudre le test du MGT,
- soit les animaux mettent en place un mécanisme de compensation.

Tout d'abord, une étude chez l'homme a montré aucun effet d'une DCS, de moins de 6 heures de sommeil par jour, sur les processus décisionnels lors de l'IGT (Khazaie et coll., 2010). Il s'agit de la seule étude qui se soit intéressée à cette question et elle contient des limites. En effet, elle est réalisée sur 26 résidents en médecine, 13 soumis à une DCS (5 heures \pm 25

minutes de sommeil par nuit pendant 5 jours) et 13 non soumis à une DCS (8 heures de sommeil \pm 90 minutes par nuit pendant 5 jours) et donc sur un groupe d'individus témoins très variable. De plus, le détail du calcul des scores obtenus lors de l'IGT n'est pas précisé et les scores de l'IGT des individus sous DCS semblent différents des individus non privés de sommeil même si cela ne ressort pas statistiquement car ils possèdent des écart-types très importants (score résidents sous DCS : $-5,17 \pm 24,95$; score résidents témoins : $6,17 \pm 26,00$; $p = 0,31$). Ces résultats et leurs conclusions restent donc à être confirmés. Il a été montré qu'une DCS (4 heures/nuit pendant 7 jours) chez l'homme provoque des déficits attentionnels et mnésiques équivalents à deux nuits de privation aiguë de sommeil (VanDongen et coll., 2003a). Parallèlement, des individus soumis à 49 heures d'éveil continu ne réalisent plus de choix lors de l'IGT (Killgore et coll., 2006b). Il semblerait donc logique que les préférences d'individus soumis à une dette chronique soient modifiés. La première hypothèse (la DCS n'a aucun effet sur les capacités décisionnelles) ne peut donc pas être exclue mais semble peu probable. La seconde hypothèse est que 4 heures de sommeil suffisent aux souris pour résoudre le test. Or, il a été montré, chez le rat, qu'une restriction chronique de 6 heures de sommeil par jour pendant 4 jours entraîne une altération de la mémoire spatiale (Water maze) et une abolition de l'augmentation de la neurogenèse hippocampique, normalement observée lors d'un test de mémoire spatiale (Hairston et coll., 2005). Quatre heures de sommeil devraient donc avoir un effet sur les capacités mnésiques des souris, processus cognitif impliqués lors du MGT. La dernière hypothèse que nous avons émise propose qu'un mécanisme de compensation se mette en place au fur et à mesure de la DCS. Nous n'avons pas, jusqu'à présent, testé cette hypothèse. Il a été observé chez l'homme, lors d'un test attentionnel, qu'un temps passé au lit de 5 heures pendant 7 jours entraînait un déclin progressif puis une stabilisation des performances des individus (Belenky et coll., 2003). De plus, il a été mis en évidence, lors d'un test attentionnel chez le rat, qu'au bout de 3 jours de DCS les performances des animaux s'améliorent et ne diffèrent plus des performances des animaux non-soumis à une DCS (Deurveilher et coll., 2015). Les auteurs ont alors proposé que ce mécanisme de compensation s'explique par une habitude des rats au rPVT, une augmentation de la quantité de micro-sommeils ou encore d'une augmentation des ondes lentes pendant les périodes où le sommeil est autorisé. La diminution des ondes lentes aurait pour conséquence une diminution de la quantité d'adénosine, elle-même ayant un effet délétère sur les performances lors du rPVT (Deurveilher et coll., 2015). Il est donc possible qu'un mécanisme de compensation se mette en place lors du MGT ce qui expliquerait pourquoi nous n'observons pas de différence entre les souris témoins et celles soumises à une DCS.

- DCS et profils décisionnels lors du MGT

Tout comme dans le chapitre précédent, l'émergence de différences interindividuelles, réparties de manière Gaussienne, est observée lors de la réalisation du MGT pour les animaux témoins (**Figure 74A**) mais aussi pour les animaux sous DCS (**Figure 74B**). De plus, les profils comportementaux et la rigidité comportementale des animaux safe et risky sont identiques, qu'ils soient ou non privés de sommeil (**Figure 74A, B, C**). Contrairement à ce qui a été observé précédemment, les animaux average n'ont pas d'augmentation de leurs scores de rigidité à la fin du MGT (**Figure 74C**) et ceci que les animaux soient sous DCS ou pas. De plus, les animaux average témoins semblent avoir plus de difficultés à résoudre le test que les animaux sous DCS : leurs préférences sont moins orientées vers les options avantageuses sur le long terme le 4^{ème} jour du MGT que les animaux average témoins. Le fait d'être placé dans un environnement différent (dispositif induisant une dette de sommeil, bruit engendré par le dispositif, le stress de la nouveauté...) peut avoir provoqué un stress auquel seuls les animaux average ont été sensibles. Nous avons d'ailleurs observé que les choix des souris témoins sont orientés vers les options avantageuses sur le long terme, plus tardivement que les animaux sous DAS, suite à une nuit passée dans le dispositif expérimental entre la phase d'exploration et d'exploitation (sans que celui-ci ne soit enclenché, chapitre 1). La DCS n'affecte ni les profils extrêmes mis en évidence lors du MGT, ni les préférences des animaux average soumis à une DCS même si le changement d'environnement semble entraîner un stress chez ces dernière.

4) **Bilan**

Lors de cette partie, nous avons donc mis en évidence qu'une dette de sommeil entraîne une augmentation de l'activité locomotrice des animaux lors d'une tâche impliquant plusieurs processus cognitifs. Une DAS altère les processus décisionnels et entraîne l'émergence de profils décisionnels extrêmes, liés à une rigidité comportementale plus importante, uniquement si elle a lieu au moment où les souris découvrent les caractéristiques des différentes options. Une DCS, par contre, n'altère globalement pas les processus décisionnels des animaux, ceci étant certainement dû à un phénomène d'habituation. En effet, il a été montré précédemment qu'il existe un lien entre la durée de l'application d'une dette de sommeil et ces effets cognitifs : par exemple, une privation de sommeil d'une nuit (8 heures) a des effets délétères plus importants sur la mémorisation, la réponse psychomotrice et l'humeur, qu'une dette de sommeil de 8 heures appliquée pendant 2 jours à raison de 4 heures

passées au lit (Drake et coll., 2001). Nos résultats confirment cette observation : une DAS à un instant clé d'un test décisionnel a un effet plus délétère qu'une DCS appliquée pendant 7 jours à raison de 4 heures de sommeil par jour. L'IGT nécessitant l'implication d'un large réseau neuronal, le chapitre suivant de ce travail porte donc sur les bases neurales de la prise de décision en elle-même et sur les modifications neurochimiques ayant lieu suite à une DAS entre la phase d'exploration et d'exploitation du MGT.

**Quatrième partie - Corrélats neurobiologiques
des trois profils décisionnels identifiés lors du
Mouse Gambling Task et des effets d'une dette
aiguë de sommeil lors du MGT**

Chapitre 1 : Réseau d'activation cérébrale et niveau basal de neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine et noradrénaline) des 3 profils décisionnels identifiés lors du Mouse Gambling Task (MGT)

Objectif : L'objectif de ce chapitre est de déterminer les corrélats neurochimiques de manière globale, et différentielle, associés aux profils décisionnels mis en évidence lors du MGT.

I. Réseau d'activation cérébrale des 3 profils décisionnels identifiés lors du MGT

A. Matériels et méthodes

Animaux : Lors de cette expérimentation, 30 souris C57Bl/6J naïves, âgées de 3 mois, sont utilisées : 24 réalisent le MGT et 6 sont des animaux témoins.

Afin d'effectuer le marquage immunohistochimique, il est nécessaire de réaliser le MGT sur un nouveau groupe d'animaux. Comme pour les expériences précédentes, ces animaux réalisent deux semaines d'habituation en cage de conditionnement opérant avant d'effectuer le test du MGT. Le sacrifice des souris, afin de réaliser le marquage c-fos (gène immédiat et précoce), a lieu le dernier jour, 90 minutes après la dernière session du MGT.

1) Groupes expérimentaux

Afin de distinguer l'activation cérébrale spécifique à cette tâche de prise de décision de celle générée par d'autres composantes aspécifiques (motivation alimentaire, locomotion, exploration...), deux groupes d'animaux sont constitués :

- un groupe expérimental : les souris réalisent le MGT, matin et après-midi, pendant 5 jours et sont sacrifiées 90 minutes après la session de l'après-midi du dernier jour de MGT,
- un groupe témoin : les animaux sont placés dans les mêmes conditions expérimentales mais n'ont pas de choix à réaliser. En effet, ces animaux ont accès à la nourriture partout dans le labyrinthe et s'y déplacent librement pendant 10 minutes. Tout comme

les souris tests, les souris témoins réalisent les deux semaines d'habituation en cage de conditionnement opérant et sont placées dans le labyrinthe, matin et après-midi, pendant 5 jours. Elles sont également sacrifiées 90 minutes après la session de l'après-midi du dernier jour.

2) Protocole du marquage immunohistochimique

a. Principe du marquage immunohistochimique de la protéine c-fos

La protéine c-fos est un facteur de transcription précoce exprimé dans le cerveau des mammifères. Le gène de cette protéine est un « gène immédiat précoce » car son expression est rapide, et transitoire, suite à une stimulation extracellulaire (présence de neurotransmetteurs par exemple). De plus, la protéine c-fos est un facteur de transcription général, c'est-à-dire qu'elle intervient dans plusieurs cascades d'activation cellulaire. La présence de cette protéine dans un neurone indique donc que le neurone a été activé transitoirement. La quantité de protéine présente, et donc la quantité de neurones activés au sein d'une structure cérébrale, reflète l'activité de cette même structure lors d'un test comportemental, par exemple. De plus, l'évolution de l'expression de la protéine c-fos est très bien caractérisée : elle augmente progressivement puis atteint un plateau autour de 90 minutes après l'activation du neurone. Par conséquent, la quantification de la protéine c-fos, 90 minutes après un test comportemental, est classiquement admis comme reflétant l'activation des structures lors de ce test.

Le marquage de cette protéine se fait par la technique d'immunohistochimie. C'est-à-dire que la protéine va être reconnue par un anticorps primaire (anti c-fos), lui-même reconnu par un anticorps secondaire biotinylé. Le complexe ABC (péroxydase, biotine et avidine) se lie à la biotine de l'anticorps secondaire. L'ajout de diaminobenzidine (DAB) couplée à du nickel permet, en présence d' H_2O_2 , de créer un précipité brun en réagissant avec la peroxydase. Ce précipité brun marque donc la présence de la protéine c-fos et sera facilement quantifiable.

b. Sacrifice et perfusion des cerveaux

Les animaux sont, tout d'abord, anesthésiés à l'aide d'une solution de Xylazine/Kétamine en intrapéritonéale (pour une solution de 2 ml : 50 µl de Rompin 2 %; 600 µl de Kétamine 500;

1350 µl de tampon phosphate salin (PBS) 1X). La quantité injectée est de 0,1 ml pour 10 g de poids corporel. La pompe à infusion est alors remplie de PBS (0,1 M) par aspiration inversée pendant que l'animal s'endort. Une incision en dessous de la cage thoracique est réalisée afin d'accéder au cœur. Une fois le cœur visible et dégagé, une aiguille est introduite dans le ventricule droit vers l'aorte. Cette aiguille est reliée à une pompe, permettant de perfuser du PBS 1X puis une solution de paraformaldéhyde (PFA) à 4 % (40 g de PFA complété à 1 litre de PBS 1X). L'oreillette gauche est ensuite sectionnée et l'activation de la pompe permet de perfuser le cœur, ainsi que le reste du corps et donc le cerveau, afin de chasser le sang des tissus et figer les organes. La perfusion se fait à une vitesse de 5 tours par minutes durant lesquelles environ 50 mL de PFA sont injectés (soit moins de 10 minutes par perfusion). Le cerveau est ensuite prélevé et placé dans une solution de PFA.

c. Etapes de cryoprotection (bains de sucrose)

Après être resté de 4 à 24 heures dans la solution de PFA, les cerveaux sont placés dans des bains successifs de sucrose à 10, 20 puis 30 % puis dans une solution d'amaral, composée d'un cryoprotecteur : le glycérol (**Figure 75**). Ces étapes étant réalisées, les cerveaux sont placés à -20 °C afin de les couper ultérieurement.

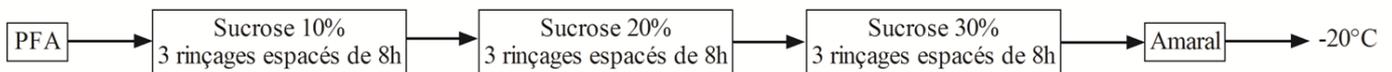


Figure 75 : Représentation schématique des bains successifs réalisés avant la congélation des cerveaux.

d. Coupes des cerveaux de souris au vibratome

Les coupes coronales, d'une épaisseur de 40 µm, sont réalisées au vibratome (Leica, VT1000E, **Figure 76**). Les coupes de cerveau sont alors placées dans des plaques contenant 16 puits.

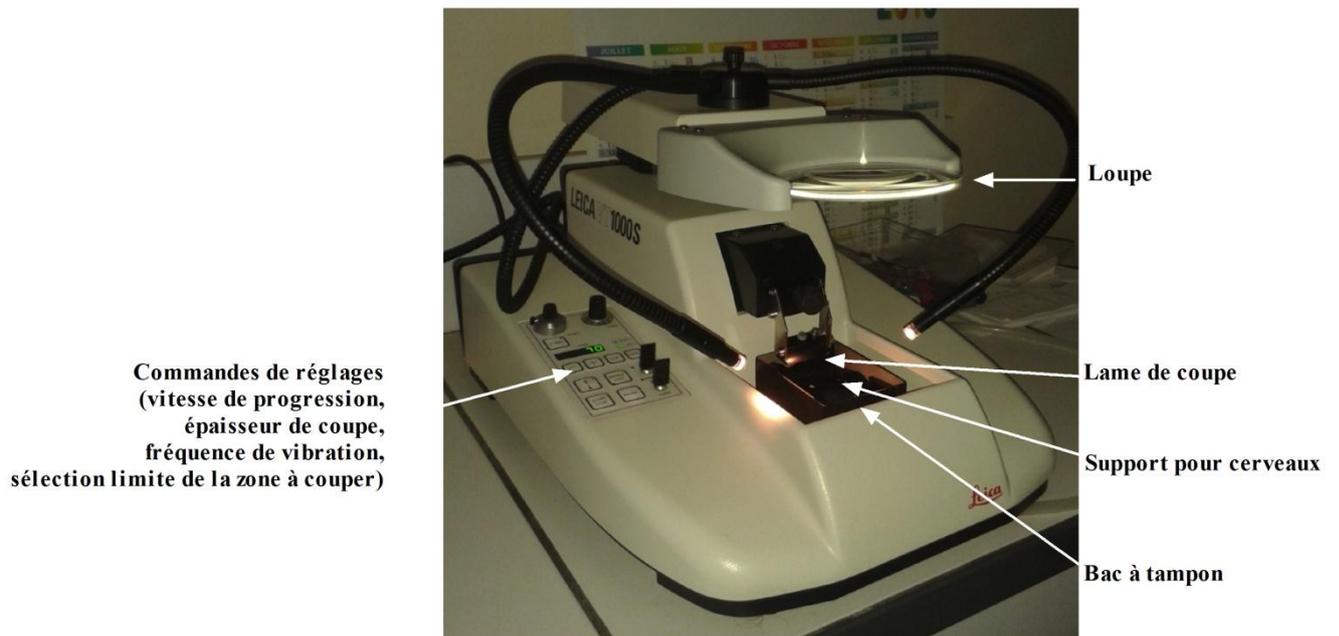


Figure 76 : Photographie du vibratome. Les cerveaux sont placés sur le 'support pour cerveaux' lui-même placé dans un bac rempli de tampon lors de la coupe.

e. Marquage immunohistochimique de la protéine c-fos

Après 4 séances de rinçage de 10 minutes au PBS, la peroxydase endogène est neutralisée à l'aide d'une exposition des coupes cérébrales, pendant 30 minutes, à une solution contenant 3 % H_2O_2 diluée dans du PBS. Les sites non-spécifiques à l'anticorps sont ensuite bloqués par exposition, pendant 2 heures, à une solution de PBS contenant 1 % de sérum de veau fœtal (BSA), 3 % de goat sérum (NGS) et 0,2 % de Triton x100.

Une solution d'anticorps secondaire polyclonale d'IgG de lapin anti c-fos humain (anti c-fos (Ab-5, 4-17) rabbit pAb, CALBIOCHEM), diluée au 1/20 000^{ème} dans 1 % de BSA, 3 % de NGS et 0,2 % de Triton x100 est alors ajoutée aux puits contenant les coupes cérébrales et laissée à leur contact pendant 38 heures.

Après 4 bains de rinçage de 10 minutes au PBS, les coupes sont exposées durant 2 heures à une solution contenant l'anticorps secondaire biotinylé (Biotin Goat anti-rabbit IgG (H+L), INTERCHIM), diluée au 1/2 000^{ème} dans 1 % de BSA, 3 % de NGS et 0,2 % de Triton x100. Elles sont ensuite rincées au PBS à quatre reprises pendant 10 minutes.

Les coupes sont ensuite exposées pendant 2 heures, à l'obscurité, à une solution contenue dans le Kit ABC (complexe avidine - biotine).

Deux bains de rinçage de 10 minutes au tampon phosphate (PB, 0, 1M) puis au tampon tris (TB, 0, 1M) sont ensuite réalisés. Et enfin, le marquage immuno-histochimique est révélé à l'aide d'une solution contenant de l'H₂O₂ et du diaminobenzidine (D-5905, SIGMA) durant 3 minutes.

Quatre derniers rinçages dans une solution de PB sont réalisés avant que les coupes ne soient placées sur des lames SuperFrost Plus (Menzel-Gläser, Braunschweig, Germany). Les tissus cérébraux sont alors déshydratés par expositions successives à des solutions croissantes d'alcool puis de xylène. Le montage est réalisé à l'aide d'une solution d'Eukitt.

f. Quantification du nombre de noyaux exprimant la protéine c-fos

La quantification du nombre de noyaux exprimant la protéine c-fos est réalisée grâce au logiciel ICY (<http://icy.bioimageanalysis.org>). Les images sont tout d'abord obtenues à l'aide de la caméra digitale (Nikon DXM 1200) d'un microscope Olympus BX600 couplée à un logiciel d'acquisition (Mercator Pro ; Explora Nova, La Rochelle, France). L'utilisation d'un objectif X10 Plan Apo permet d'avoir une bonne définition afin d'observer les noyaux positifs à la protéine c-fos. Après avoir réalisé la mise au point, les images sont digitalisées. Le logiciel ICY est ensuite utilisé afin de délimiter les zones d'intérêt puis de compter le nombre de noyaux positifs à la protéine c-fos dans chacune de ces zones. La densité de noyaux positifs par mm² est ensuite normalisée par rapport aux animaux témoins. Nous avons choisi les régions d'intérêt parmi les structures cérébrales connues comme étant impliquées lors de la prise de décision, mais aussi lors de l'exploration, la recherche de la récompense et les processus émotionnels et motivationnels : le prélimbique (**PrL**), l'infralimbique (**IL**), le cortex orbitofrontal latéral, médian, dorsolatéral et ventral (**COF**), le noyau accumbens (**NAcc**), le caudé putamen (**CPu**), l'amygdale basolatérale (**BLA**), l'amygdale (**Amy**), l'hippocampe (**H**), le cortex moteur (**M**), le cortex cingulaire (**Cg**) et le cortex insulaire dorsal et ventral (**I**). Pour cela, nous nous sommes basés sur l'atlas stéréotaxique de souris (Paxinos et Franklin, 2001). Les figures 7 et 8 de l'atlas permettent de délimiter le PrL et le COF, les figures 17, 18 et 19 de délimiter le PrL, IL, Cg, M, I, NAcc, et CPu et enfin, les figures 41, 42 et 43 de délimiter la BLA, l'Amy et l'H.

B. Résultats

1) Résultats comportementaux lors du MGT

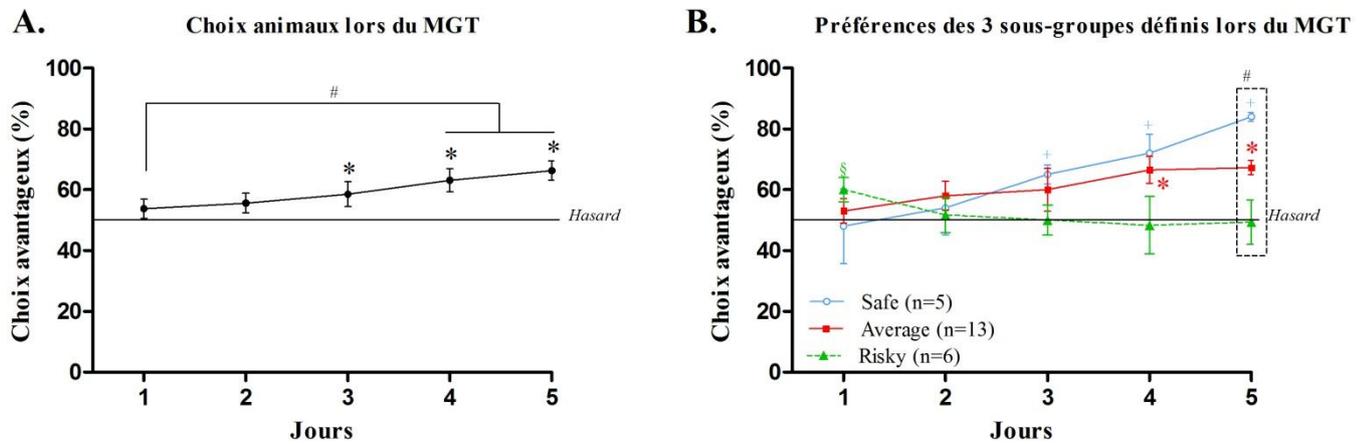


Figure 77 : **A.** Préférences des animaux ($n = 24$) pour les choix avantageux sur le long terme lors du MGT réalisé avant le marquage immuno-histochimique des cerveaux. Le symbole # représente une différence significative entre les sessions (W, # $p < 0,05$) et le symbole * entre les préférences des animaux et le hasard (W, * $p < 0,05$). **B.** Préférences des animaux safe ($n = 5$), average ($n = 13$) et risky ($n = 6$) durant le MGT. Le symbole # représente une différence significative entre les sous-groupes (MW, # $p < 0,05$) et le symbole + entre les préférences des animaux et le hasard pour les animaux safe (W, + $p < 0,05$), le symbole * pour les animaux average (W, * $p < 0,05$) et § pour les animaux risky (W, § $p < 0,05$).

Nos résultats montrent que les animaux choisissent de manière équivalente les différentes options au début du test ($53,7 \pm 3,1$ %, W – jour 1 : $Z = - 1.120$, $p = 0,2627$; jour 2 : $Z = - 1.640$, $p = 0,1011$; **Figure 77A**) puis orientent leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme (W – jour 3 : $Z = - 2.273$, $p = 0,0231$; jour 4 : $Z = - 3.071$, $p = 0,0021$; jour 4 : $Z = - 3.511$, $p = 0,0004$). La méthode du k-mean permet de séparer les animaux en trois groupes qui diffèrent significativement le dernier jour : les souris safe (moyenne des 30 derniers essais : $84 \pm 1,4$ %), average (moyenne des 30 derniers essais : $67,3 \pm 2,3$ %) et risky (moyenne des 30 derniers essais : $49,3 \pm 7,2$ %, MW– safe vs. risky: U Prime = 30.000, $p = 0,0062$; safe vs. average: U Prime = 65.000, $p = 0,0014$; risky vs. average: U = 13.500, $p = 0,0253$, **Figure 77B**). Les souris average (W : jour 1 : $Z = - 0.594$, $p = 0,5525$; jour 2 : $Z = - 1.490$, $p = 0,1361$; jour 3 : $Z = - 1.607$, $p = 0,1080$; jour 4 : $Z = - 2.795$, $p = 0,052$; jour 5 : $Z = - 3.059$, $p = 0,022$) et safe (W : jour 1 : $Z = - 0.183$, $p = 0,8581$; jour 2 : $Z = - 0.405$, $p = 0,6858$; jour 3 : $Z = - 1.826$, $p = 0,679$; jour 4 : $Z = - 2.023$, $p = 0,431$; jour 5 : $Z = - 2.023$, $p = 0,431$) orientent progressivement leurs choix vers les options avantageuses sur le long terme et les souris risky ne diffèrent jamais du hasard (W : jour 1 : $Z = - 2.023$, $p = 0,431$; jour 2 : $Z = - 0.405$, $p = 0,6858$; jour 3 : $Z = 0$, $p > 0,99$; jour 4 : $Z = - 0.210$, $p = 0,8339$; jour 5 : $Z = 0$, $p > 0,99$).

2) Résultats du marquage immunohistochimique des 3 profils décisionnels identifiés lors du MGT

Nos résultats, issus du marquage immunohistochimique de la protéine c-fos, montrent que seules les souris safe ont un pourcentage de noyaux c-fos⁺ par mm² significativement moins important que les animaux témoins (ligne en pointillée) au niveau de trois structures cérébrales : le COF (MW: U = 3.000, p = 0,0472), le NAcc (MW: U = 3.000, p = 0,0472) et le PrL (MW: U Prime = 30.000, p = 0,0062 ; **Figure 78A**).

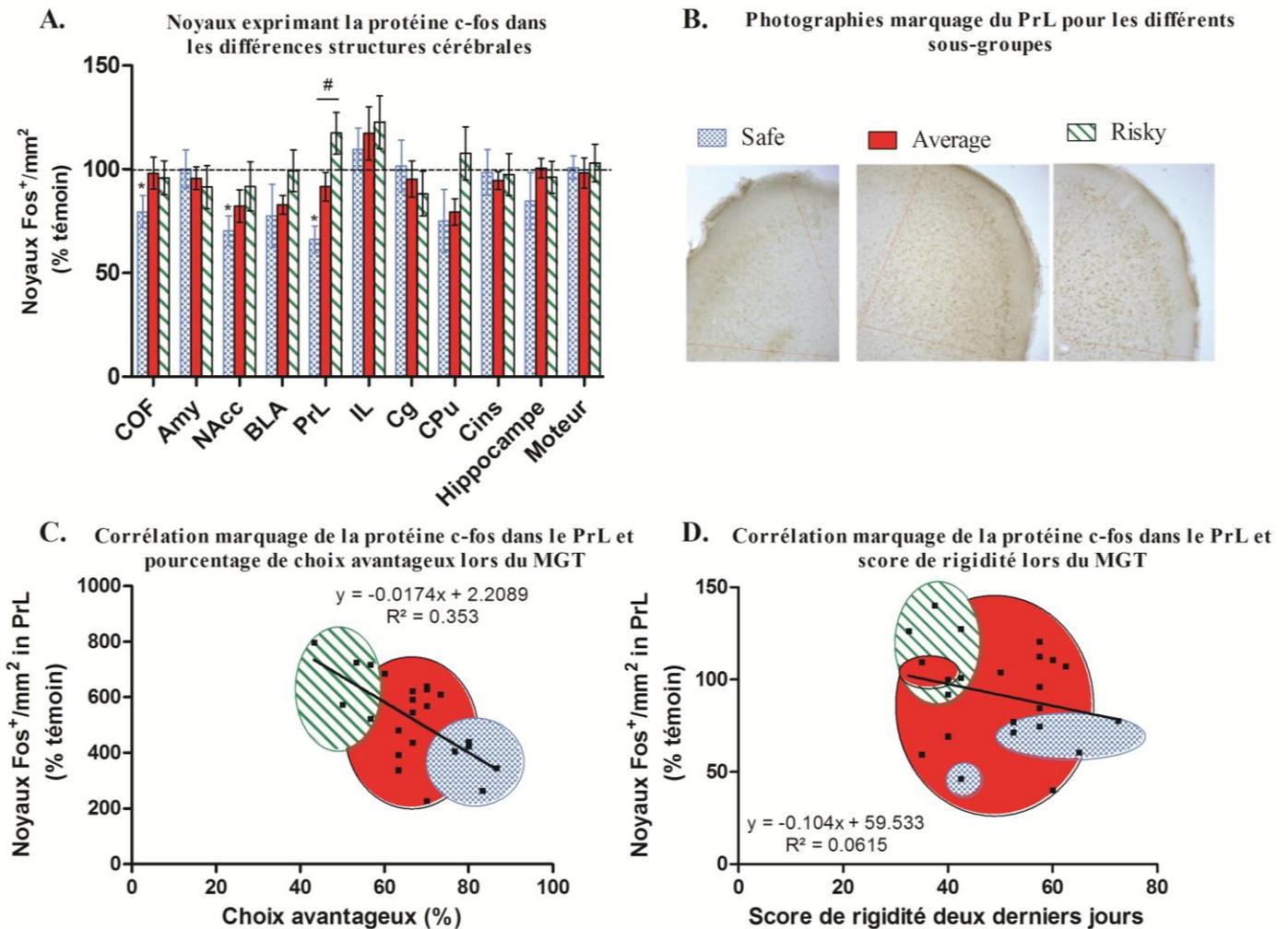


Figure 78 : **A.** Quantification des noyaux positifs pour la protéine fos (moyenne \pm e.s.m.) par rapport aux animaux témoins (100 % ; ligne en pointillée) au niveau du cortex orbitofrontal (COF), de l'amygdale (Amy), du noyau accumbens (NAcc), de l'amygdale basolateral (BLA), du prélimbic (PrL), de l'infra limbic (IL), du cortex cingulaire (Cg), du caudé putamen (CPu), du cortex insulaire (CIns), de l'hippocampe (H) et du cortex moteur (M). Le symbole * représente une différence significative par rapport aux animaux témoins (W, * p < 0, 5) et le symbole # entre les 3 sous-groupes (KW, # p < 0, 5). **B.** Photographie du marquage du PrL pour les souris safe, average et risky. **C.** Nombre de noyaux exprimant la protéine c-fos dans le PrL en fonction du pourcentage de choix avantageux durant les 30 derniers essais. **D.** Nombre de noyaux exprimant la protéine c-fos dans le PrL en fonction du score de rigidité durant les 2 derniers jours. Les souris safe sont entourées en bleu, les souris average en rouge et les souris risky en vert (**C.** et **D.**).

L'analyse statistique du nombre de noyaux exprimant la protéine c-fos pour les 3 les sous-groupes d'animaux montre une différence significative uniquement pour le PrL (**Figure 78A, B**, KW: $H = 7.872$; $p = 0,0195$). Ce niveau d'activation cérébrale est significativement corrélé au pourcentage de choix avantageux lors des 30 derniers essais (S: $r^2 = 0.353$; $p = 0,0094$, **Figure 78C**) ainsi qu'à la rigidité comportementale (**Figure 78D**, $y = -0,104x + 59,533$, $R^2 = 0,615$; $p = 0,04$).

Nous n'observons aucune différence significatives concernant la quantification du nombre de noyaux exprimant la protéine c-fos entre les 3 sous-groupes d'animaux pour les autres structures cérébrales étudiées, à savoir le COF (KW: $H = 3.510$; $p = 0,1729$), Amy (KW: $H = 0.939$; $p = 0,6253$), NAcc (KW: $H = 4.151$; $p = 0,1255$), BLA (KW: $H = 2.229$; $p = 0,3280$), IL (KW: $H = 0.450$; $p = 0,7985$), Cg (KW: $H = 0.704$; $p = 0,7034$), CPu (KW: $H = 3.723$; $p = 0,1554$), CIns (KW: $H = 2.038$; $p = 0,3609$), H (KW: $H = 0.166$; $p = 0,9202$) et le M (KW: $H = 0.445$; $p = 0,8006$, **Figure 78A**).

II. Quantification des taux de monoamines à l'état basal pour les trois profils décisionnels identifiés lors du MGT

A. Matériels et méthodes

Animaux : Le dosage des monoamines est réalisé au moyen des 56 souris ayant effectué la dernière version du MGT (première partie, chapitre 3). Deux animaux ont été exclus pour un possible biais spatial et 4 animaux pour des raisons de problèmes techniques. Les résultats présentés ci-après sont donc issus de 50 animaux.

Cette partie du travail est réalisée en collaboration avec le professeur Jacques Callebert du Servie de Biochimie et Biologie Moléculaire de l'Hôpital Lariboisière à Paris.

- 1) Principe du dosage des monoamines par chromatographie en phase liquide à haute performance (ou High performance liquid chromatography = HPLC)

La technique de l'HPLC permet de séparer les molécules en fonction de leurs affinités respectives. L'échantillon à analyser va pour cela être injecté dans une colonne, contenant des grains de silice de petite taille (phase stationnaire), parcourue par un liquide (phase mobile) poussé à l'aide d'une pompe. Les molécules contenues dans l'échantillon vont être plus ou moins retenues dans la colonne en fonction de leurs affinités pour la phase mobile ou la phase stationnaire. Par exemple, si la noradrénaline possède une affinité moins importante pour la phase stationnaire que la dopamine, elle sortira en premier de la colonne et les deux molécules seront ainsi séparées l'une de l'autre à partir du même échantillon biologique. Les différents composés sont ensuite dosés dans le liquide sortant de la colonne par la méthode appropriée. Ainsi, la sérotonine est dosée par fluorimétrie et les catécholamines (dopamine et noradrénaline), ainsi que les métabolites de la sérotonine et de la dopamine, par coulométrie (ces techniques seront détaillées plus bas).

- 2) Prélèvement des cerveaux de souris

Suite aux tests comportementaux les animaux sont sacrifiés et leurs cerveaux sont prélevés. Dans le souci de mesurer les taux de monoamines à l'état basal et donc non associé à la réalisation d'une tâche comportementale, le sacrifice des animaux est réalisé 1 mois après les dernières expérimentations.

Les souris sont endormies à l'aide d'un anesthésique volatil (Isoflurane, Iso-Vet® 1000 mg/g) avant d'être sacrifiées par une dislocation des cervicales. Le cerveau est rapidement prélevé frais puis placé à -80°C dans du papier aluminium et saupoudré de carboglace.

3) Méthode de réalisation des coupes puis des punchs au cryostat

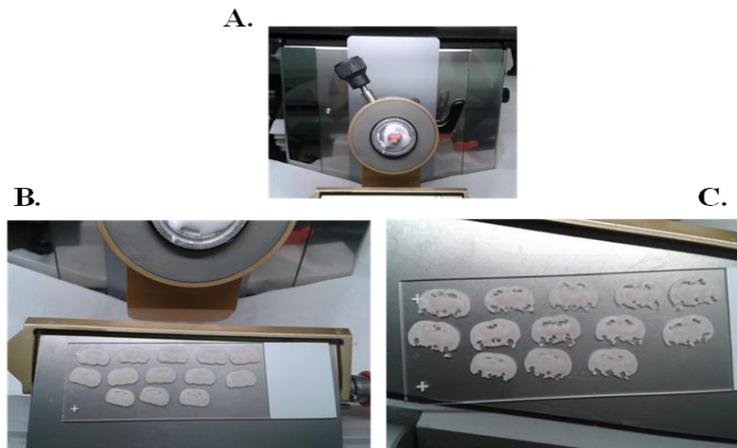


Figure 79 : Dispositif expérimental du cryostat. **A.** Photographie de la partie du cryostat permettant la fixation et la découpe du cerveau. **B.** Photographie des différentes coupes de cerveau gelées avant de réaliser les punchs. **C.** Photographie des différentes coupes gelées après réalisation des punchs.

Le prélèvement des structures d'intérêt est réalisé au cryostat à -13°C . Pour cela les cerveaux sont placés la veille à -20°C puis amenés 1 heure avant au sein du cryostat à -13°C (**Figure 79**). Afin d'ajuster l'orientation du cerveau, nous réalisons tout d'abord des coupes de $40\ \mu\text{m}$. Par la suite, nous réalisons des coupes de $140\ \mu\text{m}$ afin de prélever les structures d'intérêt. Les prélèvements des punchs, d'un diamètre de $0,75\ \text{mm}$, ont lieu immédiatement sur la lame maintenue à -13°C . Ils sont ensuite placés dans des tubes ependorf de $2\ \text{ml}$ à -80°C .

La localisation des structures d'intérêt se fait grâce à l'atlas stéréotaxique de souris de George Paxinos et Keith J. Franklin. Dans notre étude, nous avons prélevé un ensemble de structures cérébrales d'intérêt comprenant le cortex orbitofrontal (latéral, médial, dorsolatéral et ventral, **COF**), le prélimbique et infralimbique (**PrL/IL**), le cortex insulaire (cortex insulaire, **CIns**), le noyau accumbens (core, shell, **NAcc**), le striatum (caudé putamen, **CPu**), l'hypothalamus (aire hypothalamique, noyau hypothalamique, **Hypo**), l'hippocampe (**H**), l'amygdale (BLA,

noyaux amygdalien, **Amy**) ainsi que le cortex moteur (cortex moteur primaire et secondaire, **M**, **Figure 80**).

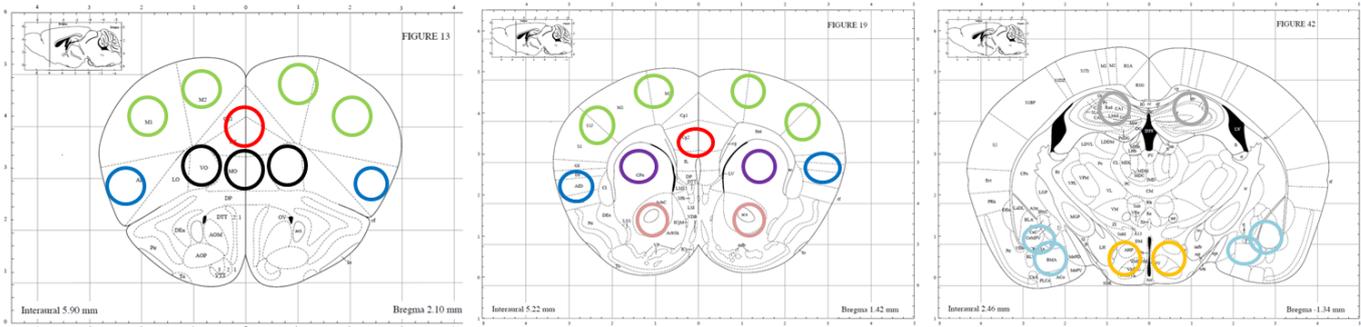


Figure 80 : Illustrations sur des figures issues de l'atlas de souris des différentes localisations de punches réalisés sur coupe au cryostat. Nous avons prélevé le cortex moteur (ronds verts), le cortex orbitofrontal (ronds noirs), le cortex pré et infra limbique (ronds rouges), le cortex insulaire (ronds bleus), le noyau accumbens (ronds roses), le striatum (ronds violets), l'hypothalamus (ronds jaunes), l'amygdale (ronds bleus ciel) et l'hippocampe (ronds gris).

4) Dosage de la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline par HPLC

Avant la séparation des molécules et le dosage par HPLC de la sérotonine (5-HT), noradrénaline (NA) et dopamine (DA) dans chacune des structures d'intérêt, les tissus cérébraux sont broyés dans 350 μ L d'acide perchlorique (0,2 M). Le broyat est ensuite centrifugé à 22000 g pendant 20 minutes à 4°C. Le surnageant est alors collecté et filtré à travers une membrane de 10k Da (Nanosep, Pall) par centrifugation à 7000 g.

Puis, 20 μ L de chaque aliquot sont utilisés pour doser la 5-HT par fluorimétrie, grâce aux propriétés de fluorescence de la sérotonine (noyau indole). La fluorescence détectée sera donc proportionnelle à la concentration de la molécule.

La coulométrie permet de déterminer la quantité de matière transformée durant une électrolyse en mesurant la quantité d'électricité consommée ou produite. En effet, les potentiels d'oxydation et de réduction des catécholamines étant connus, il est possible d'oxyder ou de réduire spécifiquement ces molécules, présentes dans l'échantillon, en fixant les potentiels d'une barrette d'électrodes en graphites (CoulArray, ESA). La quantité d'électrons libérés lors de la réaction d'oxydation sera donc proportionnelle à la quantité de molécule présente.

L'analyse, l'identification et la quantification des pics sont totalement automatisés. Les résultats sont exprimés en femtomoles/mg de tissu frais (Gamache et coll., 1993; Kema et coll., 1993).

5) Méthode d'analyse des résultats du dosage des monoamines par HPLC

Du fait d'un manque de précision suffisant des balances disponibles dans le laboratoire, nos échantillons n'ont malheureusement pas pu être pesés au moment du prélèvement. Les structures cérébrales étant prélevées au même endroit et sur un même nombre de coupe pour chaque animal, le nombre de punches par structure n'est donc pas différent d'une souris à l'autre. Ainsi, les quantités mesurées dans chaque structure sont directement comparables entre les différents animaux. Nous obtenons donc des valeurs relatives entre les différents groupes.

B. Résultats

- 1) Structures cérébrales ne présentant aucune différence entre les sous-groupes lors du dosage des monoamines à l'état basal

Il n'existe aucune différence significative entre les sous-groupes concernant le taux **5-HT** au niveau du NAcc (KW: H = 1.984; p = 0,3769), de l'Amy (KW: H = 1.786; p = 0,4095), du CPu (KW: H = 0.742; p = 0,69), du cortex moteur (KW: H = 3.482; p = 0,1754) et de l'hypothalamus (KW: H = 0.593; p = 0,7434 ; **Figure 81**).

Il en est de même concernant les taux de **DA** au niveau du COF (KW: H = 3 556; p = 0,1690), du PrL/IL (KW: H = 5.947; p = 0,511), du CIns (KW: H = 2.341; p = 0,3102), du NAcc (KW: H = 1.519; p = 0,4679), du cortex moteur (KW: H = 0.85; p = 0,9583) et de l'hypothalamus (KW: H = 1.225; p = 0,5420 ; **Figure 81**).

Le taux de **NA** au niveau du PrL/IL (KW: H = 1.820; p = 0,4025), du CIns (KW: H = 2.245; p = 0,3255), de l'Amy (KW: H = 3.605; p = 0,1649), du CPu (KW: H = 3.368; p = 0,1857) et de l'hypothalamus (KW: H = 4.447; p = 0,1082) ne diffèrent pas non plus entre les sous-groupes (**Figure 81**).

- 2) Dosage des monoamines à l'état basal pour les animaux risky

Les résultats montrent que les souris **risky** présentent significativement plus de 5-HT (KW: H = 17.283; p = 0,0002; MW: - safe vs. average - U = 43.000, p = 0,3237; - safe vs. risky - U = 21.000, p = 0,002; - risky vs. average - U = 43.000, p = 0,0007), **DA** (KW: H = 12.048; p = 0,0024; MW: - safe vs. average - U = 68.500, p = 0,2325; - safe vs. risky - U = 32.000, p = 0,0009; - risky vs. average - U = 68.500, p = 0,0124) et **NA** (KW: H = 14.103; p = 0,0009; MW: - safe vs. average - U = 53.000, p = 0,2862; - safe vs. risky - U = 29.000, p = 0,006; - risky vs. average - U = 55.000, p = 0,0029), à l'état basal, au niveau de l'hippocampe (**Figure 81**).

Les animaux **risky** ont aussi un taux de 5-HT plus faible au niveau du COF (KW: H = 17.233; p = 0,0002; MW: - safe vs. average - U = 34.000, p = 0,0856; - safe vs. risky - U = 36.500, p = 0,0017; - risky vs. average - U = 34.000, p = 0,002, **Figure 81**).

QUATRIEME PARTIE : Corrélats neurobiologiques des profils décisionnels identifiés lors du MGT et effets d'une dette aiguë de sommeil lors du MGT

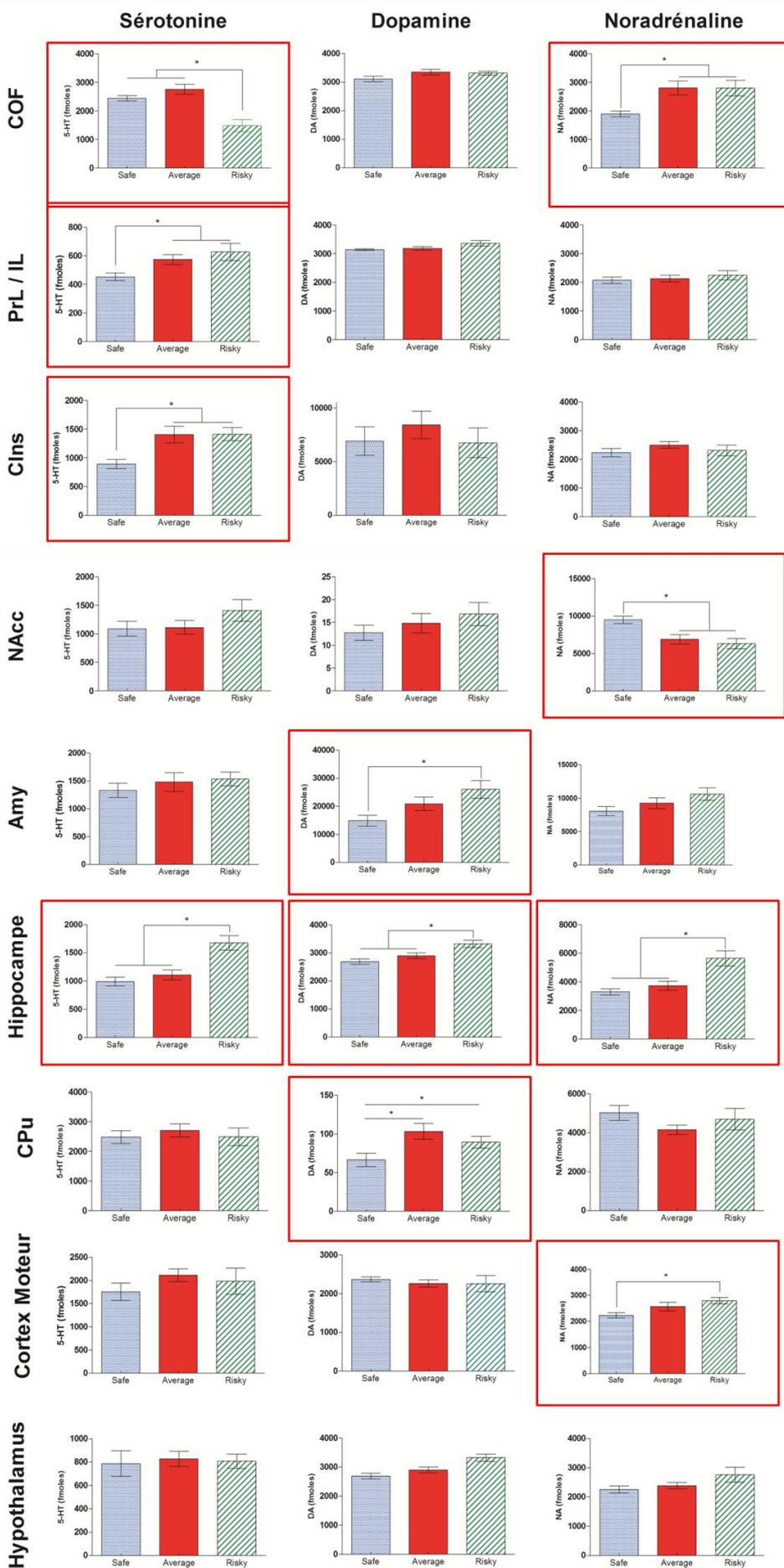


Figure 81 : Taux de base de sérotonine (première colonne), dopamine (deuxième colonne) et noradrénaline (troisième colonne) au niveau du cortex orbitofrontal (COF), du prélimbique et infralimbique (PrL/ IL), du cortex insulaire (CIns), du noyau accumbens (NAcc), de l'amygdale (Amy), de l'hippocampe (H), du caudé putamen (CPU), du cortex moteur et de l'hypothalamus. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm e.s.m. pour chaque groupe (safe, bleu, $n = 16$; average, rouge, $n = 20$; risky, vert, $n = 14$). Le symbole * représente une différence significative entre les groupes (MW ou KW ; $p < 0,05$).

3) Dosage des monoamines à l'état basal pour les animaux safe

Les animaux **safe** ont un taux en 5-HT moins important que les autres animaux dans le PrL/IL (KW: $H = 9.691$; $p = 0,0079$; MW: - safe vs. average - $U = 129.000$, $p = 0,0057$; - safe vs. risky - $U = 45.500$, $p = 0,0057$; - risky vs. average - $U = 129.000$, $p = 0,7003$) et au niveau du CIns (KW: $H = 17.047$; $p = 0,0002$; MW: - safe vs. average - $U = 122.000$, $p = 0,0004$; - safe vs. risky - $U = 27.500$, $p = 0,004$; - risky vs. average - $U = 122.000$, $p = 0,5288$; **Figure 81**).

Le taux de DA des animaux **safe** au niveau du CPu (KW: $H = 7.270$; $p = 0,0264$; MW: - safe vs. average - $U = 110.000$, $p = 0,013$; - safe vs. risky - $U = 67.000$, $p = 0,0614$; - risky vs. average - $U = 110.000$, $p = 0,2938$) est significativement moins important que celui des souris **average** (**Figure 81**).

Le taux de NA des animaux **safe** est significativement moins important que les autres animaux dans le COF (KW: $H = 12.282$; $p = 0,022$; MW: - safe vs. average - $U = 132.000$, $p = 0,044$; - safe vs. risky - $U = 74.500$, $p = 0,001$; - risky vs. average - $U = 132.000$, $p = 0,7725$) mais il est plus important dans le NAcc (KW: $H = 13.896$; $p = 0,001$; MW: - safe vs. average - $U = 114.000$, $p = 0,015$; - safe vs. risky - $U = 36.000$, $p = 0,016$; - risky vs. average - $U = 114.000$, $p = 0,3629$; **Figure 81**).

Les animaux **safe** présentent aussi un taux moins important de DA au niveau de l'Amy (KW: $H = 7.071$; $p = 0,0291$; MW: - safe vs. average - $U = 125.000$, $p = 0,1710$; - safe vs. risky - $U = 125.000$, $p = 0,0053$; - risky vs. average - $U = 60.000$, $p = 0,2207$) et de NA au niveau du cortex moteur (KW: $H = 9.459$; $p = 0,088$; MW: - safe vs. average - $U = 88.000$, $p = 0,1388$; - safe vs. risky - $U = 39.000$, $p = 0,024$; - risky vs. average - $U = 88.000$, $p = 0,688$) par rapport aux souris **risky** (**Figure 81**).

Résumé des principaux résultats du chapitre 1 :

	Sérotonine	Dopamine	Noradrénaline	Activation c-fos
COF	↘		↘	↘
PrL / IL	↘			PrL Safe < Average < Risky
CIns	↘			
NAcc			↗	↘
Amy		Safe < Risky		
Hippocampe	↗	↗	↗	
CPu		Safe < Average		
Cortex moteur			Safe < Risky	
Hypothalamus				

→ Safe
→ Risky

Figure 82 : Tableau bilan de la caractérisation neurochimique des sous-groupes identifiés lors du MGT.

Lors de ce chapitre, nous avons mis en évidence les caractéristiques neurochimiques associées à chacun des sous-groupes identifiés lors du Mouse Gambling Task (MGT, **Figure 82**). En effet, nous avons montré que les souris safe présentent une activité cérébrale moins importante au niveau du cortex orbitofrontal, du prélimbique et du noyau accumbens à l'issue du MGT. Nous avons aussi montré que plus l'activation du prélimbique est faible, à l'issue du MGT, plus les performances des animaux sont bonnes et plus leur rigidité comportementale est importante. Les souris safe présentent également un taux de sérotonine plus faible que les autres animaux (average et risky) au niveau du prélimbique/infralimbique et du cortex insulaire, un taux de noradrénaline plus important au niveau du noyau accumbens et un taux de dopamine plus faible que les souris average au niveau du striatum dorsal. De plus, les animaux safe présentent moins de dopamine au niveau de l'amygdale et de noradrénaline au niveau du cortex moteur que les animaux risky.

Nos résultats montrent également que les souris risky présentent un taux basal de sérotonine, dopamine et noradrénaline plus important que les autres souris au niveau de l'hippocampe ainsi qu'un taux basal de sérotonine moins important au niveau du cortex orbitofrontal.

Chapitre 2 : Quantification des taux de monoamines à la suite du MGT associé à une dette aiguë de sommeil

Objectif : L'objectif de cette partie est de déterminer les corrélats neurochimiques pouvant expliquer les effets d'une dette aiguë de sommeil sur les processus décisionnels lors du MGT.

Cette partie du travail est réalisée en collaboration avec le professeur Jacques Callebert du Service de Biochimie et Biologie Moléculaire à l'Hôpital Lariboisière à Paris.

A. Matériels et méthodes

Animaux : Cette expérimentation est réalisée avec les souris ayant été soumises à une dette aiguë de sommeil (DAS) entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation du MGT. Malheureusement, sur un total de 64 souris C57Bl/6J (36 témoins et 28 soumises à une DAS), les cerveaux de seules 12 souris soumises à une DAS et 3 souris témoins ont été prélevés. En effet, afin de réaliser le MGT sur un nombre important d'animaux, plusieurs mois sont nécessaires et seul le dernier groupe d'animaux testés a été sacrifié suite au MGT. Les résultats sont donc pour l'instant préliminaires et doivent être étudiés à l'échelle d'un groupe et non en fonction de sous-groupes du MGT.

Les cerveaux prélevés ici proviennent des animaux ayant réalisé le MGT (première partie, chapitre 3) lors de l'application de la DAS entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation (troisième partie, chapitre 1). Nous avons choisi de quantifier les monoamines pour ce groupe expérimental car il s'agit du groupe pour lequel les effets comportementaux sont les plus importants. Ils sont sacrifiés après la dernière session du MGT, le 5^{ème} jour, c'est-à-dire 3 jours après la dette de sommeil. Les cerveaux sont prélevés directement frais (quatrième partie, chapitre 1) et les taux de neurotransmetteurs monoaminergiques sont mesurés par HPLC, selon le protocole décrit précédemment (quatrième partie, chapitre 1).

De plus, les métabolites de la sérotonine (Acide 5-hydroxyindolacétique, 5-HIAA) et de la dopamine (acide dihydroxyphényl acétique, DOPAC et acide homovanilique, HVA) sont aussi quantifiés lors de cette série d'expérience. Le turnover de la sérotonine (5-HT/5-HIAA) ainsi que celui de la dopamine (DA/(DOPAC + HVA)) peuvent alors être mesurés. Les métabolites de la DA ne sont mesurés qu'au sein du caudé putamen (CPu) en raison de leurs quantité importante.

B. Résultats

Nos résultats montrent que le taux de dopamine (**DA**) est plus important chez les souris DAS que chez les souris témoins au niveau du CIns (MW : U = 0.000; p = 0,0094) et du CPu (MW : - DA – U = 1.000; p = 0,0102). Nous n'observons aucune différence concernant le taux de **DA** au niveau du COF (MW : U = 18.000; p > 0,99), du PrL/IL (MW : U = 7.000; p = 0,1124), de l'Amy (MW : U = 16.500; p = 0,8286) et de l'H (MW : U = 16.000; p = 0,7728, **Figure 83**).

Enfin, pour les taux de noradrenaline (**NA**), aucune différence significative n'est observée entre les souris témoins et DAS au niveau du COF (MW : U = 14.000; p = 0,5637), du PrL/IL (MW : U = 9.000; p = 0,1939), du CIns (MW : U = 7.000; p = 0,1124), H (MW : U = 16.000; p = 0,7728), du CPu (MW : U = 13.000; p = 0,5858) et de l'Amy (MW : U = 12.000; p = 0,3865 ; **Figure 83**).

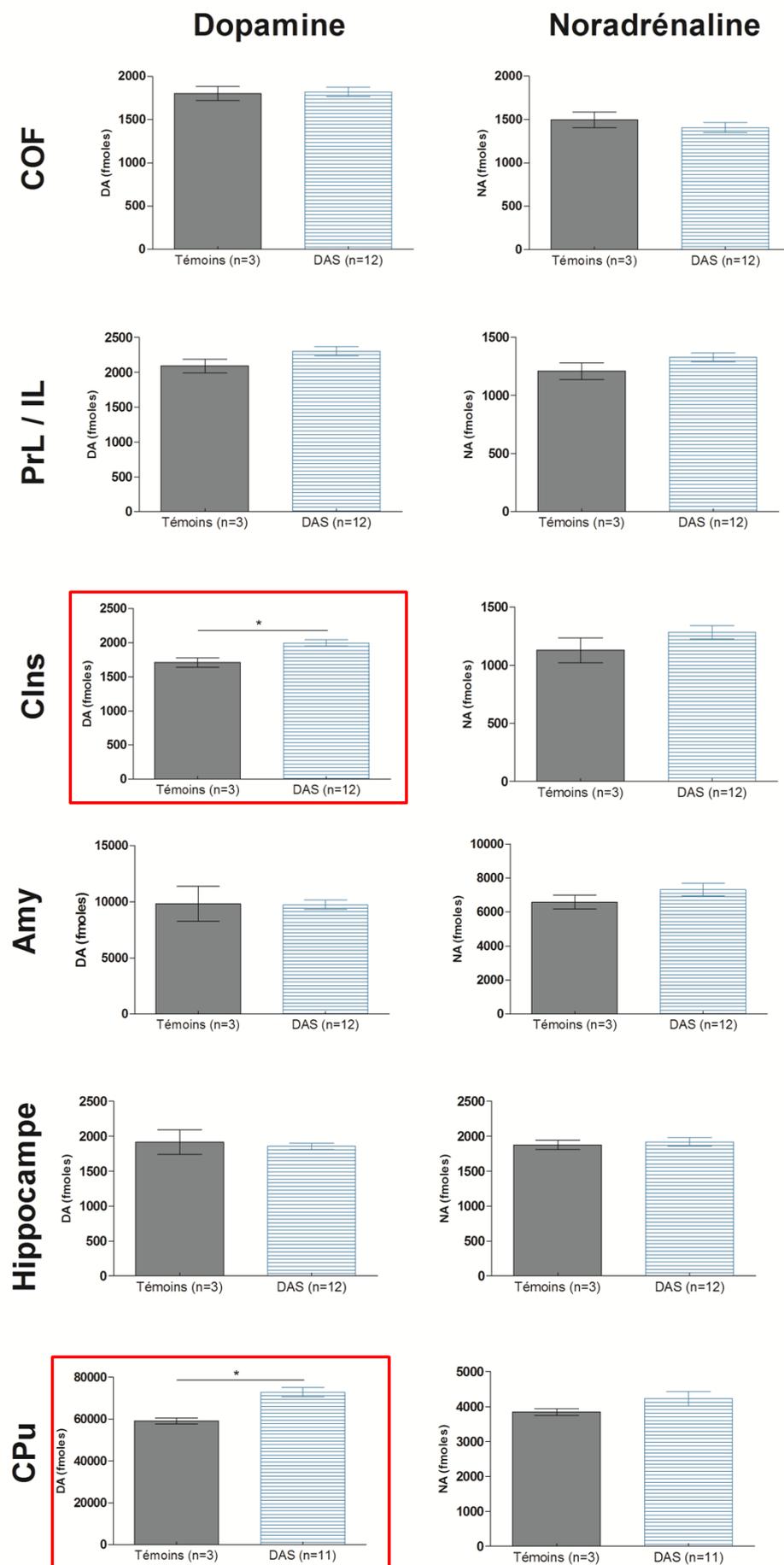


Figure 83 : Taux basaux de dopamine (première colonne) et noradrénaline (deuxième colonne) au niveau du cortex orbitofrontal (COF), du prélimbique et infralimbique (PrL/IL), du cortex insulaire (CIns), de l'amygdale (Amy), de l'hippocampe (H) et du noyau caudé putamen (CPu) pour les animaux témoins (gris) et sous dette aiguë de sommeil entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation (DAS, rayures bleues). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm e.s.m. pour chaque groupe. Le symbole * représente une différence significative entre les groupes expérimentaux (MW ; $p < 0,05$).

Nos résultats montrent que les taux de **DA** et de **DOPAC** des souris sous DAS sont significativement plus importants que ceux des souris témoins au niveau du **CPu** (MW : - DA - U = 1.000; p = 0,0102; - DOPAC - U = 1.000; p = 0,0158). Le taux de **HVA**, ainsi que le ratio (**DOPAC + HVA**)/**DA**, restent inchangés dans cette structure suite à une dette de sommeil (MW : - HVA - U = 8.000; p = 0,01857 ; - ratio - U = 8.500; p = 0,2129 ; **Figure 84**).

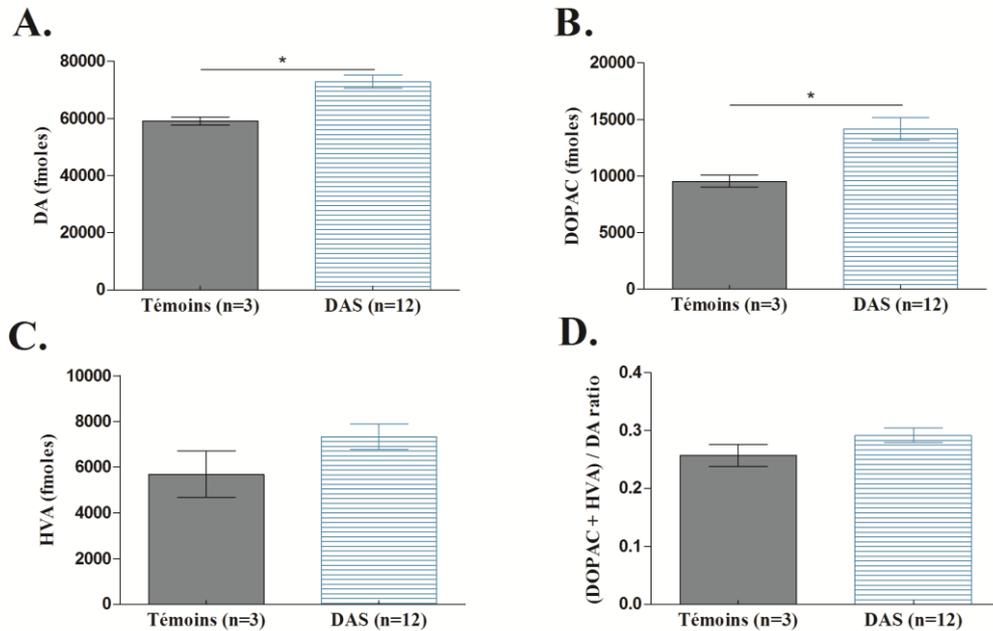
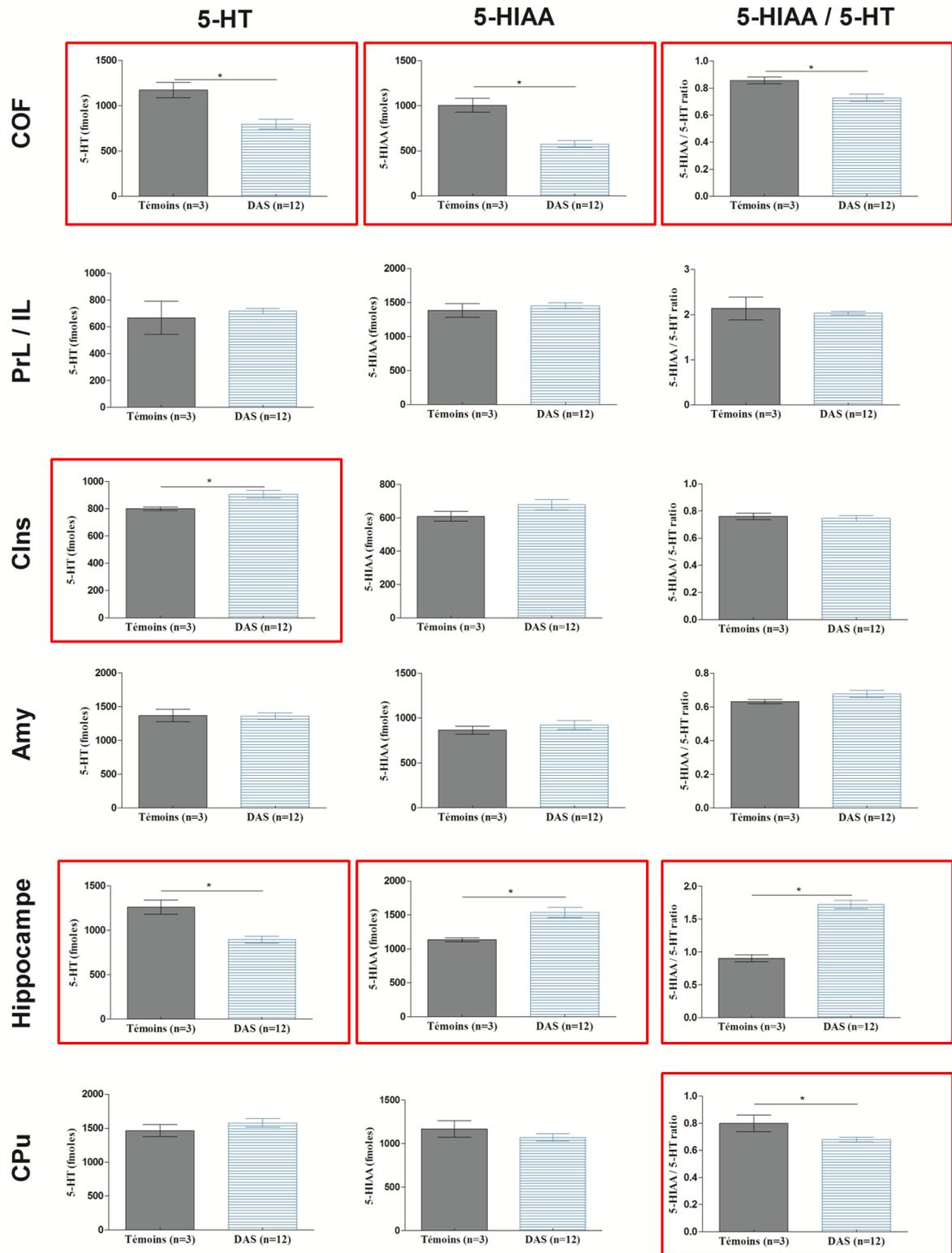


Figure 84 : Taux basaux de DA (A.), DOPAC (B.), HVA (C.) et du ratio (HVA + DOPAC)/DA (D.) au niveau du caudé putamen (CPu) pour les animaux témoins (gris) et sous dette aiguë de sommeil entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation (rayures bleues). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm e.s.m. pour chaque groupe. Le symbole * représente une différence significative entre les groupes (MW ; p < 0,05).

Nous observons que le taux de sérotonine (**5-HT**) est significativement plus faible chez les animaux sous DAS comparativement aux animaux témoins au niveau du cortex orbitofrontal (COF, MW : - 5-HT - U = 1.000; p = 0,0141) et de l'hippocampe (H, MW : U = 1.000; p = 0,0141). Ce taux est significativement plus important au niveau du cortex insulaire (CIns ; MW : U = 3.500 ; p = 0,0364). Nous n'observons aucune différence significativement entre les deux groupes d'animaux concernant le taux de **5-HT** au niveau du prélimbique/infralimbique (PrL/IL ; MW : U = 14.000; p = 0,5637), de l'amygdale (Amy, MW : - 5-HT - U = 16.500; p = 0,8286) et du noyau caudé putamen (CPu, MW : - 5-HT - U = 11.000; p = 0,3918 ; **Figure 85**).

Le taux de **5-HIAA** est significativement plus faible pour les animaux soumis à une DAS au niveau du COF (MW : U = 0.000; p = 0,0094), plus important au niveau de l'H (MW : U = 0.000; p = 0,0094) et reste inchangé au niveau du PrL/IL (MW : U = 13.500; p = 0,5160), du CIns (MW : U = 10.000; p = 0,2482), de l'Amy (MW : U = 15.500; p = 0,7182) et du CPu (MW : U = 9.000; p = 0,3918). Le ratio **5-HIAA/5-HT** est moins important pour les animaux sous DAS au niveau du COF (MW : U = 4.000; p = 0,0433), du CPu (MW : U = 3.500; p = 0,0430), plus important au niveau de l'H (MW : U = 0.000; p = 0,0094) et inchangé au niveau du PrL/IL (MW : U = 13.000; p = 0,4705), CIns (MW : U = 17.000; p = 0,8852) et de l'Amy (MW : U = 8.500; p = 0,1703 ; **Figure 85**).

Le taux de DA du CPu est corrélé négativement au taux de 5-HT de l'H ($r^2 = 0,4275$; S : Z = -2,159, p = 0,0308) et positivement au taux de DA du CIns ($r^2 = 0,2961$; S : Z = 2,750, p = 0,0060). De plus, le taux de NA dans la CPu est corrélé positivement à la rigidité des animaux lors du MGT ($r^2 = 0,5206$; S : Z = 2,583, p = 0,0098). Les taux de DA et de 5-HT sont corrélés positivement au niveau du CIns ($r^2 = 0,268$; S : Z = 2,352, p = 0,0187).



f

Figure 85 : Taux de base de 5-HT (première colonne), de 5-HIAA (deuxième colonne) et du ratio 5-HIAA/5-HT (troisième colonne) au niveau du cortex orbitofrontal (COF), du prélimbique et infralimbique (PrL/IL), du cortex insulaire (CIns), de l'amygdale (Amy), de l'hippocampe (H) et du caudé putamen (CPu) pour les souris témoins (gris) et les souris soumises à une DAS entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation du MGT (rayures bleues). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm e.s.m. pour chaque groupe. Le symbole * représente une différence significative entre les groupes (MW ; $p < 0,05$).

Résumé des principaux résultats du chapitre 2 :

	Sérotonine	Dopamine	Noradrénaline	5-HIAA	5-HIAA / 5-HT
COF	-			-	-
PrL / IL					
CIns	+	+			
Amy					
Hippocampe	-			+	+
CPu		+			-

Figure 86: Tableau bilan de la caractérisation neurochimique des animaux témoins et soumis à une DAS entre la phase d'exploration et d'exploitation. Le signe + signifie que les animaux soumis à une DAS présentent plus de dopamine (DA), sérotonine (5-HT) ou noradrénaline (NA) que les animaux témoins. A l'inverse, le signe - signifie que les animaux soumis à une DAS présentent moins de DA, 5-HT ou NA que les animaux témoins.

Lors de ce chapitre, nous avons montré que les animaux soumis à une DAS entre la phase d'exploration et la phase d'exploitation du MGT présentent moins de sérotonine au niveau de l'hippocampe et du cortex orbitofrontal et plus de sérotonine au niveau du cortex insulaire, que les animaux témoins. Ceci est associé à un turnover sérotoninergique moins important au niveau du cortex orbitofrontal et du striatum, mais plus important au niveau de l'hippocampe.

Ces animaux présentent aussi plus de dopamine au niveau du cortex insulaire et du striatum que les animaux témoins.

Discussion

Nous avons donc pu, lors de cette partie, montrer que les 3 profils décisionnels, identifiés lors du Mouse Gambling Task (MGT), se caractérisent par des activations cérébrales et des taux de monoamines de base bien spécifiques. Nous avons aussi montré qu'une dette aiguë de sommeil (DAS), et même deux jours après celle-ci, modifie certains taux monoaminergiques cérébraux. Ces différents résultats sont discutés ci-dessous.

1) Réseau d'activation et quantification des monoamines des 3 profils identifiés lors du MGT

- Caractérisation neurochimique des souris risky

Hippocampe et exploration

Nos résultats montrent que l'activation cérébrale, lors du marquage immunohistochimique, des animaux risky ne se distingue pas de celle des animaux témoins (**Figure 78A**). Cette observation peut sembler logique car ces animaux explorent le labyrinthe jusqu'à la fin du test, tout comme les animaux témoins. Malgré le fait que les animaux risky ne présentent pas d'activation plus importante au niveau de l'hippocampe, à l'issue du MGT, ils montrent un taux de sérotonine (5-HT), dopamine (DA) et noradrénaline (NA) à l'état basal plus élevé que les autres animaux. Il est bien connu que l'hippocampe permet l'apprentissage et la consolidation d'informations spatiales (Florian et Rouillet, 2004). En effet, il a été montré, précédemment, qu'une lésion de l'hippocampe entraîne des déficits lors de tests nécessitant l'utilisation d'informations spatiales et contextuelles mais pas lors de tests nécessitant un apprentissage et la manipulation d'informations non-spatiales (Goodman et coll., 2010; Jarrard, 1993). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que les animaux risky sont plus attentifs/réceptifs à des indices spatiaux et environnementaux. Ceci expliquerait pourquoi ils continuent à explorer le labyrinthe. De plus, il a été montré précédemment qu'un renforcement sous forme de nourriture est associé à une diminution du taux de DA et de 5-HT au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal (CPF ; González-Burgos et Feria-Velasco, 2008). Par conséquent, un taux basal important de DA et de 5-HT au niveau de l'hippocampe pourrait entraîner une diminution des taux de monoamines moins facilement détectable et donc des difficultés à établir une relation entre l'action et la récompense.

Taux basal de DA au niveau de l'amygdale et apprentissage

Les souris risky montrent aussi un taux de DA, au niveau de l'amygdale et à l'état basal, plus important que les souris safe (**Figure 81**). Or, l'amygdale est une structure cérébrale impliquée dans le codage de la motivation et des caractéristiques de la récompense (Wassum et Izquierdo, 2015) ainsi que dans l'intégration sensorielle des émotions intenses (Canto-de-Souza et Mattioli, 2016). De plus, il a été mis en évidence, par microdialyse intracérébrale, qu'une libération de DA est observée durant l'apprentissage de la discrimination entre deux options mais pas lors de l'apprentissage d'un test sans discrimination (Hori et coll., 1993). La DA au niveau de l'amygdale semble donc impliquée dans les apprentissages relatifs à des situations de discrimination. Un déséquilibre dopaminergique au niveau de l'amygdale pourrait donc entraîner un déficit lors de l'apprentissage/codage des valeurs des différentes options dans le MGT.

Taux basal de 5-HT au niveau du cortex orbitofrontal et flexibilité comportementale

Nous avons également montré que les animaux risky ont un taux faible de 5-HT, uniquement au niveau du cortex orbitofrontal (COF ; **Figure 81**). Il a été montré que la 5-HT joue un rôle clé lors du contrôle décisionnel (pour revue : VandenBos et coll., 2013b). Certains auteurs ont, en effet, montré qu'un taux global élevé de 5-HT, à l'échelle de l'organisme, est associé à de mauvaises performances lors de test de la prise de décision (Gendle et Golding, 2010; Homberg et coll., 2008; Lage et coll., 2011; Macoveanu et coll., 2013; Stoltenberg et coll., 2011) alors que d'autres auteurs ne retrouvent pas ce résultat (Heitland et coll., 2012; Homberg et coll., 2008; Koot et coll., 2012; Zeeb et coll., 2009). Ces études se différencient par leur méthodes : réalisation de l'IGT sur des individus exprimant le polymorphisme 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region, induisant une diminution du taux de sérotonine, Heitland et coll., 2012; Homberg et coll., 2008; Lage et coll., 2011; Stoltenberg et coll., 2011) ou encore l'utilisation d'agonistes sérotoninergiques par injection intrapéritonéale (Zeeb et coll., 2009) ou de précurseurs sérotoninergiques par voie orale (Gendle et Golding, 2010; Koot et coll., 2012; Macoveanu et coll., 2013). La première remarque que nous pouvons faire est que toutes ces études ne ciblent pas une structure spécifique. Notre étude permet donc d'analyser les effets d'un taux de 5-HT, à l'état basal, spécifiquement au niveau du COF. A l'échelle d'une structure cérébrale, il a été mis en évidence que le COF reçoit des afférences sérotoninergiques, provenant du noyau du raphé et

permettant de coder l'anticipation d'une récompense future (Zhou et coll., 2015). Il a aussi été montré qu'un faible taux de 5-HT au niveau de cette structure pourrait constituer un endophénotype de prédisposition à un comportement inflexible lors d'un test d'inversion de la règle (Barlow et coll., 2015). Nous avons pourtant montré que les animaux risky sont plus flexibles que les autres animaux lors du MGT. Par conséquent, un faible taux de 5-HT au niveau du COF serait associé à un manque de flexibilité lors d'un test d'inversion de la règle mais à une flexibilité comportementale plus importante dans une situation d'incertitude où la récompense est délivrée de manière probabiliste. Cet effet différentiel provient probablement de la nature des options du test : les options probabilistes, et donc plus ambiguës et incertaines, du MGT augmentent le niveau requis de flexibilité comportementale. De plus, une étude récente a montré l'implication spécifique du COF lors d'une situation incertaine, et non lors d'un test d'impulsivité (Stopper et coll., 2014). Nous avons montré, en outre, que les souris risky ne présentent pas de différence d'impulsivité cognitive et sont plus flexibles que les autres souris lors du MGT. L'ensemble de ces résultats renforce donc l'idée d'un rôle spécifique de la 5-HT au sein du COF pour le traitement d'informations probabilistes et incertaines.

Par conséquent, l'importante flexibilité comportementale des souris risky pourrait s'expliquer par des taux monoaminergiques importants au niveau de l'hippocampe et un faible taux de 5-HT au niveau du COF et l'absence de choix orientés vers les options avantageuses sur le long terme par une balance DA et 5-HT altérée au niveau de l'hippocampe ainsi qu'un fort taux dopaminergique au niveau de l'amygdale.

- Caractérisations neurochimique des souris safe

Réseau d'activation cérébrale suite au MGT et rôle du PrL

Les animaux safe montrent une activation cérébrale moins importante, suite au MGT, par rapport aux souris témoins au niveau du prélimbique (PrL), du noyau accumbens (NAcc) et du COF (**Figure 78A**). Il a été proposé que l'IGT se décompose en deux phases successives : une phase d'exploration puis une phase d'exploitation (deVisser et coll., 2011b; Koot et coll., 2013). Durant la phase d'exploration, les individus échantillonnent les différentes options qui s'offrent à eux. Durant la phase d'exploitation, les individus connaissent mieux la valeur des différentes options et orientent leurs choix préférentiellement vers les options les plus sûres,

sur la base des connaissances acquises, et au détriment de celles présentant une forte attractivité immédiate. De plus, il a été montré que l'activation cérébrale n'est pas la même lors de chacune de ces phases : en effet, la boucle limbique (composée du COF, de l'amygdale et du NAcc) va s'activer durant la phase d'exploration, pour progressivement s'inactiver et laisser place à l'activité de la boucle cognitive (composée du PrL et du caudé putamen (CPu), deVisser et coll., 2011b; Koot et coll., 2013). Nous observons donc bien ici, globalement, une inactivation de la boucle limbique, pour les souris safe, mais nous n'observons pas d'activation de la boucle cognitive, notamment concernant le PrL. Or, il a été mis en évidence que le PrL est aussi impliqué dans la flexibilité comportementale (Boulougouris et coll., 2007; Bourgeois et coll., 2012; Floresco et coll., 2009; Mihindou et coll., 2013; Young et Shapiro, 2009). L'activité de la protéine c-fos au niveau du PrL est négativement corrélée aux préférences des animaux ainsi qu'à leur score de rigidité (**Figure 78**). L'activation cérébrale observée est donc certainement liée à un manque de flexibilité comportementale caractéristique des animaux safe. De plus, Dalley et ses collaborateurs ont montré que, lors d'un test d'inhibition motrice, plus l'animal montre un comportement impulsif, plus la libération de 5-HT au niveau du PrL est importante, à l'état basal ainsi que durant le test. (Dalley et coll., 2002). Bien que nous n'ayons pas testé l'impulsivité motrice de nos animaux, nous observons une plus faible quantité de 5-HT au niveau du PrL chez les animaux safe ainsi qu'une rigidité comportementale plus importante pour ces animaux. Il a été proposé que le PrL joue un rôle majeur lorsque l'animal doit inhiber ou changer une stratégie comportementale (Avale et coll., 2011; Granon et coll., 1994 ; Ragozzino, 2007). L'ensemble de ces observations nous permet donc d'émettre l'hypothèse qu'un faible taux de 5-HT au niveau du PrL, à l'état basal, pourrait diminuer les capacités de changement de stratégie comportementale, combinée à une impulsivité motrice, et donc mener à une rigidité comportementale.

Balance DA – CPu et 5-HT – COF et rigidité comportementale

Nous avons aussi observé que les souris safe présentent un taux de DA moins important au niveau du CPu comparativement aux souris average ainsi qu'un taux de 5-HT plus important au niveau du COF que les souris risky (**Figure 81**). Or, il a été observé, qu'un taux de DA moins important au niveau du CPu, associé à un fort taux de 5-HT, au niveau du COF entraîne une flexibilité comportementale moins importante (Groman et coll., 2012). Ces résultats, chez

le singe, sont donc cohérents avec les données des souris safe que nous avons obtenus : leur flexibilité comportementale réduite dans le MGT.

Cortex insulaire (CIns) et réaction de dégoût

Il a été montré chez le rat qu'une inactivation du CIns entraîne une diminution de la prise de risque (Ishii et coll., 2012). Nous avons aussi montré que l'activation du CIns ne diffère pas entre les sous-groupes lors du MGT mais aussi que les animaux safe présentent moins de 5-HT que les autres animaux au niveau de cette structure (**Figure 81**). Il a été montré que l'activation des récepteurs à la 5-HT, 5-HT₃, au niveau du CIns est associée à la réaction de dégoût (Tuerke et coll., 2012). Un déséquilibre sérotoninergique au niveau de cette structure pourrait donc entraîner une réactivité plus importante lors de la présence d'un élément provoquant une réaction de dégoût, comme cela pourrait être le cas avec les pellets de quinine.

NA et réponse à un stress

La NA, principalement produite par le locus cœruleus, est impliquée dans la régulation de l'attention, de l'humeur et des processus cognitifs (Schwarz et Luo, 2015). De plus, le locus cœruleus exerce une activité excitatrice sur les structures striatales, limbiques et préfrontales (dosSantosCoura et Granon, 2012; Lategan et coll., 1990). Ici, nous avons observé que les animaux safe ont un taux basal de noradrénaline plus important au niveau du NAcc et du cortex moteur ainsi qu'un taux moins important au niveau du COF (**Figure 81**). Or, en réponse à un stress, une augmentation de la libération de NA est observée dans le NAcc en comparaison du CPF et de l'hippocampe (Feenstra, 2000). Ces résultats sont cohérents avec ce que nous avons observé lors de ce travail, bien que nous n'ayons, à ce jour, que des données indirectes : les animaux safe montrent un niveau basal de noradrénaline ressemblant à ce qui est observé suite à un stress. Ces observations pourraient expliquer pourquoi les animaux safe sont légèrement plus anxieux et fuient toutes situations à risque (deuxième partie).

Par conséquent, le manque de flexibilité des souris safe pourrait s'expliquer par une faible activité, et un taux sérotoninergique élevé, au niveau du PrL ainsi que par un faible taux

dopaminergique au niveau du CPu et un fort taux sérotoninergique au niveau du COF. Par contre, l'inactivation de la boucle limbique montre que ces souris ont appris le test.

- Caractérisation neurochimique des souris average

Les animaux average, même s'ils maintiennent une exploration partielle et peu fréquente des options risquées, orientent leurs choix majoritairement vers les bras avantageux sur le long terme. Pourtant ces animaux ont une activation cérébrale identique à celle des animaux témoins (qui ne font pas la tâche du MGT). Il a été montré précédemment que, lors d'un test de mémoire spatiale, une activation du PrL est observée au début de l'apprentissage puis, lorsque les performances des animaux sont stables, un retour à un niveau basal d'activation est observé (Bourgeois et coll., 2012). Il est donc possible que la similarité d'activation entre les animaux average et témoins provienne du retour à un niveau basal, chez les average, au bout de 5 jours de MGT.

De manière intéressante, les animaux average possèdent toujours un niveau basal de monoamines intermédiaires entre les souris safe et les souris risky. Par conséquent, ces animaux tendent parfois à montrer des caractéristiques neurochimiques communes avec les animaux safe et parfois communes avec les animaux risky. Ces données pourraient expliquer pourquoi ces souris adoptent dans le MGT un comportement intermédiaire, flexible, et donc adapté à la résolution de celui-ci.

2) Quantification des monoamines des 3 profils identifiés lors du MGT suite à une dette de sommeil

Le deuxième chapitre de cette dernière partie s'intéresse aux effets d'une DAS sur le taux de 5-HT, DA et NA dans différentes structures cérébrales. La première remarque est que, contrairement aux résultats précédents, les mesures de monoamines n'ont pas été réalisées à un état basal mais suite à la réalisation du MGT. La deuxième remarque est que les animaux ont été sacrifiés le dernier jour du MGT soit deux jours après la DAS. Par conséquent, les résultats présentés ici ne sont pas associés directement aux effets de la DAS mais aux effets combinés de la DAS avec la réalisation du MGT. Les données concernant la 5-HT sont plus controversées et seront détaillées plus bas.

- Evolution dopaminergique et noradrénergique suite à une dette de sommeil

Il a été montré chez le rat précédemment que les taux plasmatiques de DA sont identiques immédiatement après 24 heures de privation de sommeil et, suite à 48 heures de récupération de sommeil (Andersen et coll., 2005). Par conséquent, nous pouvons raisonnablement émettre l'hypothèse que le taux de DA que nous mesurons deux jours après la DAS est très proche de ce que nous aurions observé juste après la DAS. Par contre, il a été décrit que le taux plasmatique de NA augmente suite à une dette de sommeil, puis décroît progressivement durant la récupération. Ce retour à la normale atteint même une valeur significativement moins importante que lors d'une situation témoin (sans privation de sommeil) à partir de 48 heures après la DAS (Andersen et coll., 2005). Cette observation pourrait donc expliquer pourquoi nous n'observons aucune différence entre les animaux témoins et les animaux soumis à une DAS concernant le taux de NA.

- Effets d'une dette de sommeil sur les taux de monoamines

CIns et réaction de dégoût

Nos résultats montrent un taux de 5-HT plus important au niveau du CIns deux jours après la DAS et pas de modification du taux de DA (**Figure 85**, **Figure 83**). Comme vu précédemment, les récepteurs à la 5-HT (5-HT₃) au niveau du CIns ont été associés aux réactions de dégoût (Chapman et Anderson, 2012; Parker, 2014; Tuerke et coll., 2012). C'est

pourquoi, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un fort taux de 5-HT au niveau du CIns peut être lié au fait que les animaux soumis à une DAS se retrouvent plus souvent en présence de pellets de quinine pouvant générer une réaction de dégoût, même si les animaux ne les consomment pas.

CPU et processus d'automatisation

Nous avons montré que le taux de DA au niveau du CPU est augmenté deux jours après la DAS (**Figure 83**). L'une des hypothèses serait que ce taux soit associé à la rigidité comportementale observée suite à une DAS lors du MGT. Il a en effet été montré, chez l'humain, qu'une dette de sommeil diminue la quantité de récepteurs dopaminergiques D2/D3 au niveau du striatum (Volkow et coll., 2008). Ces auteurs ont alors proposé que ceci soit dû à une augmentation de la quantité de DA ou au fait que la quantité des transporteurs à la DA (DAT) ne soit pas modifiée (Volkow et coll., 2008). De plus, il a été montré que la quantité de DAT n'est pas modifiée suite à une DAS (Martins et coll., 2010). Ces résultats sont cohérents avec nos observations, mais demande à être confirmé dans nos conditions expérimentales. En effet, nous avons observé, lors de notre étude, une augmentation du taux de DOPAC et de DA deux jours après la DAS (**Figure 84**). La Catechol-O-méthyl-transferase (COMT) catalyse la DOPAC et la DA en HVA (Laatikainen et coll., 2013). Cette enzyme semble donc moins active dans nos conditions expérimentales. Toutes ces observations suggèrent qu'une dette de sommeil augmente le taux de DA au niveau du CPU et diminue l'activité de l'enzyme COMT, et ceci même deux jours après la DAS. Une augmentation de la libération de DA au niveau du CPU a d'ailleurs été associée à des déficits de mémoire de travail ainsi que d'apprentissage de test de type stimulus-réponse (Simpson et coll., 2014). De plus, il a été mis en évidence que l'activité du CPU participe à la mise en place des automatismes, notamment via une exacerbation de la communication dopaminergique (Balleine et O'Doherty, 2010). L'augmentation de la rigidité comportementale des souris suite à une DAS pourrait donc s'expliquer par l'augmentation de la DA au niveau du CPU.

Nous avons aussi mis en évidence, au niveau du CPU, que le métabolisme sérotoninergique est diminué deux jours après une DAS (**Figure 85**). Il a été proposé récemment que la libération de 5-HT au niveau du CPU puisse permettre d'ajuster le ratio signal/bruit du réseau neuronal striatal permettant la sélection d'une action appropriée (Mathur et Lovinger, 2012). De plus, une dette de sommeil altère les processus mnésiques probablement à cause d'une

diminution de l'activité sérotoninergique au niveau du striatum (Cruz-Morales et coll., 2008). Ces résultats renforcent l'hypothèse qu'un faible métabolisme sérotoninergique, associé à un fort taux de DA et de DOPAC combiné à une faible activité de l'enzyme COMT expliquerait le comportement des animaux dans le MGT (choix désavantageux et manque de flexibilité).

COF et exploration

Deux jours après une DAS, le taux de 5-HT, ainsi que son métabolisme, est diminué au niveau du COF (**Figure 85**). De manière intéressante, nous avons fait la même observation précédemment chez les animaux risky (chapitre 1), présentant une évolution de leurs choix similaires aux souris soumises à une DAS. Cette étude confirme donc qu'un taux faible de 5-HT au niveau du COF entraîne une altération des processus décisionnels associée à une exploration importante de l'environnement.

Hippocampe et 5-HT

Nous avons aussi observé, au niveau de l'hippocampe, un faible taux de 5-HT combiné à un métabolisme important. Il a été montré précédemment que le métabolisme sérotoninergique est identique suite à 24 heures de privation de sommeil paradoxal et après 24 heures de récupération de sommeil (Senthilvelan et coll., 2006). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'une DAS diminue le taux de 5-HT par un mécanisme consistant à augmenter le métabolisme de la 5-HT au niveau hippocampique (**Figure 85**). Pourtant, certains auteurs ont montré une augmentation de ce métabolisme sérotoninergique suite à une privation de sommeil (Asikainen et coll., 1995; Asikainen et coll., 1997; Machado et coll., 2008) mais une diminution de celui-ci lors des nuits de récupération de sommeil (Asikainen et coll., 1997). De plus, les résultats portant sur le taux de 5-HT, suite à une dette de sommeil, diffèrent d'une étude à l'autre. En effet, certains auteurs ont mis en évidence que le taux de 5-HT ne change pas pendant une privation de sommeil (Machado et coll., 2008), augmente (Lopez-Rodriguez et coll., 2003 ; Peñalva et coll., 2003), ou encore diminue (Asikainen et coll., 1995; Bjorvatn et coll., 2002). Par conséquent, dans nos conditions expérimentales, et donc pendant un test décisionnel, une DAS augmente l'activité sérotoninergique et ceci est durable dans le temps.

Dette de sommeil et stress

Par contre, il a été montré qu'une dette de sommeil induit un stress en activant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) chez l'homme (Leproult et coll., 1997) et chez l'animal (Tobler et coll., 1983). Cette réponse à un stress, mesurée grâce au taux plasmatique de corticostérone, ne se différencie plus des animaux témoins après quelques heures de récupération de sommeil (Meerlo et coll., 2002; Tobler et coll., 1983). De plus, il a été proposé qu'une altération de la régulation de l'HPA apparaît uniquement après des dettes de sommeil prolongées (une journée, Meerlo et coll., 2002). Nous pouvons donc raisonnablement proposer que nos résultats ne soient pas dus à un stress car les animaux sous DAS et les animaux témoins sont tous deux soumis au même stress. Afin, de confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé des premières mesures de corticostérone chez des animaux ayant passé 23 heures dans le dispositif expérimental d'induction d'une dette de sommeil et chez des animaux témoins (dans leur cage de vie ou dans le dispositif expérimental d'induction d'une dette de sommeil sans que celui-ci ne soit activé). Nous avons alors constaté que les animaux placés dans le dispositif expérimental d'induction d'une dette de sommeil, qu'il soit activé ou non, ont un taux de corticostérone plus important que les animaux restés dans leur cage de vie. Malheureusement, les variabilités entre les animaux sont très importantes et donc d'autres expérimentations seront nécessaires afin de conclure définitivement sur l'effet stressueur du dispositif expérimental. Par contre, ces premiers résultats confortent l'idée que les animaux placés dans le dispositif expérimental d'induction d'une dette de sommeil, sans que celui-ci ne soit enclenché, sont de bons témoins.

3) Bilan

L'ensemble de ces résultats a permis de mettre en évidence que les profils décisionnels identifiés lors du MGT peuvent s'expliquer par des bases neurobiologiques bien spécifiques. Les animaux safe présentent une activation frontale moins importante que les autres animaux alors que les animaux risky présentent des taux monoaminergiques hippocampiques plus élevés. De plus, nous avons montré qu'une dette de sommeil permet d'amplifier ces différences interindividuelles, ceci étant en lien avec des bases neurales spécifiques. En effet, une dette de sommeil diminue la flexibilité comportementale, en lien avec un taux de dopamine plus important au niveau du striatum dorsal. L'ensemble des effets d'une dette de sommeil serait en outre indépendant du stress provoqué par la privation.

Discussion générale

Discussion générale

L'ensemble des ces résultats a donc montré qu'il existe différents profils décisionnels chez la souris, caractérisés par des traits comportementaux et des bases neurochimiques, susceptibles d'être altérés par une dette de sommeil.

Pour cela, nous avons tout d'abord répliqué avec succès un test de prise de décision en situation incertaine, existant chez l'homme, chez la souris. Lors des premières tentatives d'adaptation de ce test, nous avons montré que les différences existantes entre les espèces de rongeurs rendent difficile la transposition d'un test développé chez le rat directement chez la souris (Rivalan et coll., 2009). Ces premiers résultats s'expliquent par le fait que les souris sont sensibles à un délai mais uniquement lorsque l'occurrence de celui-ci est fixe ou appris par avance (Serreau et coll., 2011; Young et coll., 2011). Parallèlement, le comportement très exploratoire des souris (Cressant et coll., 2007) empêche l'utilisation d'un délai en tant que pénalité, quelle que soit la récompense obtenue (solide ou liquide), car celui-ci peut être considéré par la souris comme une possibilité d'explorer son environnement plutôt qu'une pénalité. Les difficultés que nous avons rencontrées lors de l'adaptation du Rat Gambling Task (RGT) chez la souris proviennent donc certainement des différentes stratégies d'exploration existant entre ces deux espèces ainsi que de la caractéristique probabiliste du test. Par conséquent, la transposition d'une tâche d'une espèce à une autre nécessite toujours de s'adapter au modèle animal utilisé.

Comme il n'était pas possible d'utiliser une autre pénalité au sein des cages de conditionnement opérant, nous avons totalement modifié le protocole. Nous nous sommes alors inspirés du test développé chez la souris par l'équipe de R. Van Den Bos (2006). Ce test se déroule dans un labyrinthe, les récompenses sont des pellets de nourriture et les pénalités des pellets de nourriture préalablement trempés dans de la quinine. Nous avons alors pu répliquer les résultats de R. Van den Bos (premier objectif) et surtout déterminer, sur un large groupe de souris (n=54), l'existence de trois profils décisionnels distincts (2^{ème} objectif). Ces résultats ont donné lieu à un premier article scientifique non détaillé dans ce travail de thèse, afin d'éviter toutes redondances lors de la présentation de la suite de nos travaux (Pittaras et coll., 2013). L'une des limites de ce test est que la souris n'a le choix qu'entre deux options : l'une est caractérisée par une forte probabilité d'obtenir une faible récompense et l'autre par une faible probabilité d'obtenir une forte récompense. De plus, ce test ne présente que peu de conflit entre les options : contrairement à l'Iowa Gambling Task (IGT), il n'existe pas de récompense lors de l'obtention d'une pénalité (VandenBos et coll., 2006a).

Dans le souci de palier à ces différences expérimentales majeures avec l'IGT, nous avons optimisé les conditions expérimentales de ce test : les souris obtiennent une récompense immédiate quel que soit leur choix (une pellet pour les bras nommés comme avantageux sur le long terme et deux pellets pour les deux autres bras) et elles font face à quatre choix distincts au lieu de deux (les quatre options sont maintenant différentes les unes des autres). Malgré une incertitude plus importante dans de ce nouveau test (le Mouse Gambling Task, MGT), les souris ont été capables de modifier progressivement leurs préférences au profit des options avantageuses sur le long terme (exploration des différentes options = phase d'exploration puis orientation des préférences vers les options avantageuses sur le long terme = phase d'exploitation). Cette première étape de mon travail de thèse nous a donc permis de développer et d'adapter, au mieux, chez la souris un test de prise de décision en situation incertaine, classiquement utilisé chez l'Homme (IGT).

La prise de décision est altérée dans de nombreuses psychopathologies telles que l'addiction (Bechara et Damasio, 2002), la schizophrénie (Ritter et coll., 2004) ou la dépression (Must et coll., 2006). Il existe plusieurs modèles de souris génétiquement modifiées modélisant certains symptômes de ces psychopathologies. Lorsque ces modèles animaux répondent aux trois critères de validités (apparente, prédictive et constructive), ils sont considérés comme de bons modèles d'études de ces psychopathologie, notamment afin d'en déterminer les bases neurales (Gardier et coll., 2009). Nous avons montré que le MGT possède une bonne validité apparente, car le comportement des souris lors du MGT présente des similarités aux comportements observés chez l'homme, et une probable validité de construction, car les réseaux impliqués lors du MGT sont sensiblement les mêmes que ceux observés chez l'homme (notamment au niveau préfrontal). Par contre, nous n'avons pas testé la validité prédictive. L'utilisation d'un traitement dopaminergique comme de la L-DOPA (précurseur de synthèse de la dopamine), qui maximise les gains des participants chez l'homme (Pessiglione et coll., 2006), permettrait de tester cette validité.

Face à une même situation, certains individus prendront des décisions moins adaptées que d'autres. Il est couramment observé que certains sujets sains, pour lesquels les gratifications immédiates prévalent sur les conséquences à long terme, présentent une prise de décision inadaptée (Adinoff et coll., 2003; Bechara et coll., 2002; Crone et coll., 2004). Ce travail de thèse nous a permis de mettre en évidence de telles différences interindividuelles chez la souris. Nous avons caractérisé 3 profils décisionnels distincts au sein d'une population de souris consanguines : les souris safe (environ 25 %), qui choisissent préférentiellement et de

manière inflexible les options avantageuses sur le long terme, notamment afin d'éviter l'obtention d'une pénalité ; les souris risky (environ 25 %), ayant un comportement exploratoire ainsi qu'une forte flexibilité comportementale et donc obtenant moins de récompenses sur le long terme ; et enfin, les souris average (environ 50 %), qui choisissent préférentiellement les options avantageuses sur le long terme tout en prenant de temps en temps des risques en explorant les autres options afin d'obtenir une forte récompense. De manière intéressante, la répartition des préférences des animaux est de type Gaussienne et cette observation est très robuste d'un groupe expérimental à l'autre.

Par la suite, les deux profils extrêmes ont été associés à plusieurs caractéristiques comportementales : les animaux risky sont moins sensibles à la récompense et prennent plus de risques dans un environnement anxigène alors que les animaux safe ont un comportement légèrement plus anxieux. Ces animaux ne possèdent, par contre, aucun déficit mnésique (mémoire de travail), d'impulsivité cognitive, d'exploration ou de locomotion. Nous avons aussi mis en évidence un lien étroit entre les préférences des animaux lors du MGT et leur flexibilité comportementale : plus les souris choisissent les options avantageuses sur le long terme plus elles présentent une faible flexibilité comportementale associée à une activation moins importante du prélimbique (PrL). Cette observation est cohérente avec les données de la littérature montrant que le PrL est impliqué dans la flexibilité comportementale (Boulougouris et coll., 2007; Bourgeois et coll., 2012; Floresco et coll., 2009; Mihindou et coll., 2013; Young et Shapiro, 2009). De plus, la stratégie des animaux safe ne semble pas optimale puisqu'elles n'obtiennent pas plus de pellets de nourriture, à fin du test, que les souris average mais sans jamais essayer d'explorer d'autres options, potentiellement plus risquées mais plus intéressantes en terme d'opportunités (ex : forte récompense immédiate). Nous avons proposé que cette rigidité comportementale ne soit donc pas un comportement approprié, malgré le fait que les souris safe ont un pourcentage de choix avantageux sur le long terme très important. Outre le PrL, les souris safe sont les seules à présenter une hypoactivité préfrontale à l'issue du MGT montrant ainsi un désengagement des zones frontales ce qui est cohérent avec leur manque de flexibilité.

Les animaux risky ont aussi été caractérisés au niveau neurobiologique : nous avons montré que ces animaux présentent un taux de sérotonine (5-HT), dopamine (DA) et noradrénaline (NA) hippocampique, à l'état basal, plus important que les autres animaux. Cette observation confirme l'intérêt que portent ces souris aux indices environnementaux. Elles présentent aussi un taux basal de sérotonine orbitofrontal plus faible que les autres animaux, montrant ainsi le

rôle primordial de la 5-HT au sein du cortex orbitofrontal lors du traitement d'informations probabilistes et incertaines.

Les données de la littérature montrent qu'il existe des facteurs génétiques (Opmeer et coll., 2010) et environnementaux (Joormann et coll., 2007) pouvant rendre un individu plus vulnérable au développement de la dépression. De plus, il a été montré que l'anxiété pendant l'adolescence augmente le risque de dépression à l'âge adulte (Galván et Peris, 2014; Kendall et coll., 2004; Pine et coll., 1998). L'identification de traits comportementaux et bases neurochimiques caractéristiques de certaines psychopathologies, et donc pouvant potentiellement favoriser leur émergence, représente donc un intérêt majeur. Lors du MGT, nous avons mis en évidence trois profils décisionnels dont deux extrêmes : les souris safe, qui sont plus anxieuses et moins flexibles que les autres souris, et les souris risky, qui choisissent les mauvaises options lors du MGT même si cela a un effet négatif pour elles (moins de nourriture, Mahoney et Olmstead, 2013). Il a été mis en évidence que des souris soumises à une administration chronique de corticostérone (modèle animal de la dépression), pendant 4 semaines, présentent un phénotype émotionnel altéré mais aussi des déficits cognitifs comme une diminution de leur flexibilité comportementale (Darcet et coll., 2014). Il a aussi été montré que la recherche de sensation, la prise de risque ainsi que la réactivité à la nouveauté prédisent une propension plus importante à initier l'auto-administration de cocaïne (Belin et coll., 2011; Belin et coll., 2008).

Les profils décisionnels caractérisés lors du MGT, pourraient donc être des modèles de vulnérabilité à certaines psychopathologies : ils sont caractérisés par des traits comportementaux et des bases neurobiologiques communes à certains endophénotypes de prédisposition à développer des psychopathologies comme la dépression (anxiété, manque de flexibilité, hypo frontalité, Darcet et coll., 2014 ; Galynker et coll., 1998) ou l'addiction (prise de risque, recherche de sensation, Belin et coll., 2011). La limite de nos observations est, bien-sûr, que nos souris n'ont pas développé de psychopathologies et que nous n'avons pas, à ce jour, testé la causalité de notre hypothèse. Nous pouvons donc seulement émettre l'hypothèse qu'elles pourraient être vulnérables au développement de ces endophénotypes. C'est pourquoi les souris safe ne présentent pas d'anhédonie comme il est classiquement observé chez les patients dépressifs, par exemple (Whitton et coll., 2015). Afin de tester notre hypothèse, il serait intéressant, à l'avenir, de soumettre notamment les souris safe à un stress chronique, une défaite sociale ou encore à un stress postnatal (Darcet et coll., 2016). Nous pourrions aussi tester des souris connues comme étant des modèles de la dépression dans le

MGT (Darcet et coll., 2016). Le score de dépendance aux drogues (augmentation de la motivation à prendre la drogue, inhabilité à refreiner la recherche de drogue et le maintien de la prise de drogue même lors de conséquences négatives) pourrait être mesuré chez les souris risky (Belin et coll., 2011 ; Belin et Deroche-Gamonet, 2012). Ceci nous permettrait de tester l'hypothèse selon laquelle certaines souris sont plus vulnérables au développement de la dépression ou à la dépendance aux drogues.

Il a été mis en évidence qu'une dette de sommeil augmente la rumination ou la mélancolie chez l'homme, elle-même liée à une augmentation des risques de développer une dépression (Carney et coll., 2006; Regestein et coll., 2010). De plus, il a été montré qu'une dette de sommeil diminue la disponibilité des récepteur D2/D3 dans le striatum, elle-même associée aux risques de rechute chez les cocaïnomanes (Wiers et coll., 2016). Une période de dette de sommeil a aussi été proposée comme un facteur de risque à l'abus de cocaïne (Berro et coll., 2014). L'ensemble de ces observations tend à suggérer qu'une dette de sommeil peut favoriser le développement de certaines psychopathologies telles que l'addiction ou la dépression. Nous n'avons pas testé directement cet aspect lors de ce travail de thèse mais nous avons étudié l'effet d'une dette de sommeil sur le comportement des souris lors du MGT. Il a été montré chez l'homme qu'une dette de sommeil amplifie les variabilités observées avant la privation de sommeil (Chuah et coll., 2014). Nous avons donc voulu tester si une dette de sommeil amplifie les profils extrêmes observés lors du MGT. Nous avons alors montré qu'une dette chronique de sommeil (DCS) ne modifie pas les préférences des souris lors du MGT mais qu'une dette aiguë (DAS), à un moment crucial du MGT, amplifie les profils décisionnels observés. Le protocole expérimental de la DCS n'est pas encore validé, mais nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un mécanisme de compensation se met en place dans nos conditions expérimentales : les animaux s'habituent à la dette de sommeil et compensent à l'aide de micro-sommeils ou à l'aide d'une augmentation des ondes lentes lors du sommeil lent pendant les périodes où l'animal peut dormir (Deurveilher et coll., 2015). L'ensemble de ces hypothèses pourra être validé à l'avenir notamment grâce aux enregistrements de l'activité encéphalographique d'animaux sous DCS, en cours d'analyse. Par ailleurs, une dette de sommeil (aiguë et chronique) augmente l'activité locomotrice des animaux. Ceci est observé uniquement lorsque les animaux se trouvent dans le MGT et donc dépend de l'interaction entre le processus de choix, entre des options plus ou moins récompensantes, et la dette de sommeil.

Nous avons aussi mis en évidence que l'application d'une DAS a un effet délétère si elle survient pendant la découverte des différentes options du MGT mais pas si elle survient lorsque les souris ont déjà établies leurs préférences. De plus, l'altération des préférences des animaux, suite à une DAS lors du MGT, est durable même lorsque les souris ont l'occasion de dormir de nouveau. Ce résultat est lié à une diminution de la flexibilité comportementale des animaux. Nous avons mis en évidence que le taux de dopamine est augmenté au niveau du striatum dorsal suite à une DAS. Or, l'activité dopaminergique striatale est liée à la rigidité comportementale. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'une dette de sommeil diminue la flexibilité des animaux par le biais d'une augmentation des communications dopaminergiques striatales. Nous n'observons pas d'augmentation des communications dopaminergiques dans les structures cérébrales liées au système de la récompense. Ceci est cohérent avec l'absence d'effet d'une dette de sommeil lors du test de la préférence au sucre.

Nous avons aussi mis en évidence que les animaux ne répondent pas tous de la même manière à une DAS. En effet, seules les souris safe et risky sont influencées par une dette de sommeil. Les animaux average pourraient donc être considérés comme résistants à une DAS lors du test du MGT. Or, nous avons émis l'hypothèse que les animaux average adoptent la meilleure stratégie lors du MGT : ils obtiennent autant de pellets de nourriture que les souris safe en choisissant majoritairement les options avantageuses sur le long terme tout en explorant de temps en temps les options plus risquées. Il a été montré, chez l'homme, que les individus ayant de meilleures performances lors de tests de mnésiques et attentionnels avant une privation de sommeil ont aussi de meilleures performances après celle-ci (Chuah et coll., 2014). Ces observations sont liées à une activité préfrontale plus importante à l'état basale (Mu et coll., 2005). Même si nous n'avons pas mesuré l'activité cérébrale des souris suite à une DAS pendant le test du MGT (jour 3 par exemple), nous pouvons émettre l'hypothèse que les souris average sont plus résistantes à une dette de sommeil car elles présentent une activité préfrontale plus importante lors de la découverte du test (avant la phase d'exploitation). Cette activation reviendrait à un niveau initial après l'établissement des préférences d'où l'absence de différence entre les souris average et les souris témoins lors de notre marquage immunohistochimique à la fin du MGT. Nous avons révélé que la DAS provoque une accentuation des traits comportementaux chez les souris safe : en effet, elles choisissent d'autant plus les options avantageuses sur le long terme et ont un comportement plus rigide. Suite à une DAS, les souris risky adoptent un comportement plus rigide mais aussi un comportement visant à choisir préférentiellement les options désavantageuses sur le long

terme. Par conséquent, une dette de sommeil amplifie la tendance de ces souris à choisir des options risquées. Nous avons montré que, suite à une dette de sommeil, le taux de sérotonine est diminué dans le cortex orbitofrontal. Or, cet aspect a été observé auparavant chez les souris risky. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'une dette de sommeil diminue le taux de sérotonine au niveau orbitofrontal ce qui entraîne, chez les souris risky, une prise de risque exacerbée. De plus, il a été montré que le cortex orbitofrontal joue un rôle primordial dans l'impulsivité notamment par l'intermédiaire de la 5-HT (pour revue : Eagle et Baunez, 2010). Par conséquent, même si ces souris ne sont pas impulsives sans privation de sommeil il est possible qu'une DAS entraîne une augmentation de l'impulsivité de ces souris.

L'ensemble de ces résultats a donc mis en évidence que, lors du MGT et au sein d'une population saine de souris consanguines, il existe différents profils décisionnels dont deux extrêmes, plus sensibles à une DAS. Ces profils sont caractérisés par des traits comportementaux et des bases neurales bien spécifiques pouvant être modifiés par une dette de sommeil.

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

Tout d'abord, l'ensemble de ces résultats nous a permis de révéler, chez une souche de souris consanguines saines, qu'il existe des différences interindividuelles marquées et associées à des caractéristiques comportementales (anxiété, sensibilité à la récompense, flexibilité comportementale...) et neurochimiques (hypofrontalité, taux monoaminergiques cérébraux...). Ce travail souligne donc l'importance qui devrait être accordée à la variabilité interindividuelle lors des études effectuées sur un groupe de rongeurs, animaux de choix pour les expérimentations en neurosciences. Lorsque cet aspect « variabilité » n'est pas pris en compte, certains résultats expérimentaux pourraient être masqués et éventuellement conduire à des conclusions erronées. Peu de travaux portent sur ces différences, ce domaine de recherche reste donc à être exploré. Or, ces variabilités interindividuelles existent, sans conteste, chez l'homme et peuvent être associées à une vulnérabilité à développer certaines psychopathologies. Nous avons donc apporté de nouvelles hypothèses sur l'émergence et la caractérisation de cette diversité intra-espèce. Ce travail présente cependant certaines limites : nous n'avons pas caractérisé les profils décisionnels concernant certains traits comportementaux (impulsivité motrice ou compulsivité), ce qui nous aurait permis d'affiner les caractéristiques des profils décisionnels, et nous n'avons pas étudié la causalité potentielle existant entre ces profils décisionnels inadaptés et la vulnérabilité à développer un phénotype dépressif, ou de dépendance aux drogues, par exemple. Ceci pourra faire l'objet d'études futures.

La diminution du temps de sommeil est un sujet sociétal d'un intérêt majeur et il est admis qu'une dette de sommeil a des effets délétères sur certains processus cognitifs. Nous avons donc proposé, pour la première fois, un modèle d'étude des altérations décisionnelles différentielles d'une dette de sommeil chez la souris. En effet, nous avons montré qu'une dette aiguë de sommeil n'est pas perçue de la même manière par toutes les souris : certaines sont plus vulnérables que d'autres et ceci peut s'expliquer par des modifications monoaminergiques cérébrales. Nous avons alors proposé une première série d'hypothèses quant aux bases neurochimiques pouvant expliquer les déficits cognitifs observés suite à une dette de sommeil chez la souris. Nous souhaitons, d'ailleurs, préciser ces bases neurales en fonction des profils décisionnels dans un futur proche. De plus, les effets que nous observons perdurent dans le temps, même après plusieurs nuits de récupération. Nous pourrions donc étudier les déficits cognitifs observés sur le long terme suite à une dette de sommeil.

Il est aussi possible d'étudier les effets bénéfiques d'une modification de l'environnement sur les profils décisionnels, grâce au MGT. En effet, nous avons montré, au laboratoire, qu'un environnement enrichi, pendant quelques semaines, suffit à augmenter la flexibilité comportementale lors du MGT (données non-publiées). L'étude des bases neurales sous-tendant cette augmentation de flexibilité comportementale, en cours d'analyse, permettra de mieux comprendre comment l'environnement influe sur les processus décisionnels, et sur la plasticité cérébrale associée.

Un autre apport de ce travail de thèse provient du fait que le MGT a été développé chez la souris C57Bl/6J consanguines. Par conséquent, seuls des facteurs environnementaux et épigénétiques pourraient expliquer les profils décisionnels observés lors du MGT. En effet, des facteurs épigénétiques interviennent dans les processus d'apprentissage (Levenson et Sweatt, 2005) mais aussi lors de la vulnérabilité individuelle de la présentation répétitive d'une situation aversive (Renthal et coll., 2007) et lors de certaines psychopathologies comme la dépression ou la dépendance aux drogues (Tsankova et coll., 2007). Il serait donc intéressant, à l'avenir, d'étudier d'éventuels marqueurs épigénétiques, à l'échelle moléculaire, pouvant potentiellement expliquer les variabilités lors du MGT. Par ailleurs, de nombreux modèles génétiquement modifiés ont été générés à partir de cette souche de souris. Afin de mettre à l'épreuve le MGT, nous avons d'ailleurs testé des souris mutantes pour la sous-unité bêta 2 des récepteurs nicotiques. Ces souris présentent des altérations de flexibilité comportementale, notamment en contexte social. Nous avons alors montré qu'elles présentent un profil décisionnel inadapté uniquement lors du MGT, et pas lors d'autres tests de choix non-probabilistes (Annexe 4). Cette observation montre l'intérêt du MGT pour détecter de possibles troubles cognitifs.

Malgré l'évidence de la difficulté à transposer directement des données cognitives obtenues chez l'animal à l'homme, ce travail de thèse ouvre de multiples perspectives pour mieux appréhender les marqueurs biologiques et les conditions environnementales influant sur les stratégies décisionnelles. A l'heure actuelle, il existe un intérêt grandissant pour la médecine personnalisée, qui consiste à traiter chaque patient de façon individuelle en fonction de ses spécificités génétiques et environnementales. L'ensemble de ces travaux de thèse étaye cette idée car, même au sein d'une population de souris saines consanguines, il existe une forte variabilité comportementale, neurochimique et de sensibilité à un stress environnemental.

Bibliographie

Bibliographie

1. Abel T, Havekes R, Saletin J and Walker M (2013): Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Curr Biol.* 23 (17): R774-88
2. Abel T, Manzel K, Bruss J, Belfi A, Howard M and Tranel D (2015): The cognitive and behavioral effects of meningioma lesions involving the ventromedial prefrontal cortex. *J Neurosurg.* 27 : 1-10
3. Abrial E, Bétourné A, Etiévant A, Lucas G, Scarna H, Lambás-Señas L, and Haddjeri N (2014): Protein kinase C inhibition rescues manic-like behaviors and hippocampal cell proliferation deficits in the sleep deprivation model of mania. *Int J Neuropsychopharmacol.* 18 (2)
4. Adinoff B, Devous M, Cooper D, Best S, Chandler P, Harris T, Cervin C, and Cullum C (2003): Resting regional cerebral blood flow and gambling task performance in cocaine-dependent subjects and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry.* 160 (10): 1892-4
5. Adolphs R, Gosselin F, Buchanan T, Tranel D, Schyns P and Damasio A (2005): A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature.* 433 (7021): 68-72
6. Ahn W, Krawitz A, Kim W, Busmeyer J and Brown J (2011): A Model-Based fMRI Analysis with Hierarchical Bayesian Parameter Estimation. *J Neurosci Psychol Econ.* 4 (2): 95-110
7. Alloy L, Abramson L, Whitehouse W, Hogan M, Panzarella C and Rose D (2006): Prospective incidence of first onsets and recurrences of depression in individuals at high and low cognitive risk for depression. *J Abnorm Psychol.* 115 (1): 145-56
8. Andersen M, Martins P, D'Almeida V, Bignotto M and Tufik S (2005): Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res.* 14 (1): 83-90
9. Anderson C and Dickinson D (2010): Bargaining and trust: the effects of 36-h total sleep deprivation on socially interactive decisions. *J Sleep Res.* 19 (1 Pt 1): 54-63
10. Arnal P, Sauvet F, Leger D, Beers Pv, Bayon V, Bougard C, Rabat A, Millet G, and Chennaoui M (2015): Benefits of Sleep Extension on Sustained Attention and Sleep Pressure Before and During Total Sleep Deprivation and Recovery. *Sleep.* 38 (12): 1935-43
11. Aserinsky E and Kleitman N (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 118 (3062): 273-4
12. Asikainen M, Deboer T, Porkka-Heiskanen T, Stenberg D and Tobler I (1995): Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the Djungarian hamster. *Neurosci Lett.* 198 (1): 21-4
13. Asikainen M, Toppila J, Alanko L, Ward D, Stenberg D and Porkka-Heiskanen T (1997): Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the rat. *Neuroreport.* 8 (7): 1577-82
14. Avale M, Chabout J, Pons S, Serreau P, Chaumont FD, Olivo-Marin J, Bourgeois J, Maskos U, Changeux J, and Granon S (2011): Prefrontal nicotinic receptors control novel social interaction between mice. *FASEB Journal.* 25 (7): 2145-55.
15. Babkoff H, Zukerman G, Fostick L and Ben-Artzi E (2005): Effect of the diurnal rhythm and 24 h of sleep deprivation on dichotic temporal order judgment. *J Sleep Res.* 14 (1): 7-15
16. Bagneux V, Thomassin N, Gonthier C and Roulin J (2013): Working memory in the processing of the Iowa Gambling Task: an individual differences approach. *PLoS One.* 8 (11): e81498
17. Balconi M, Finocchiaro R, Canavesio Y and Messina R (2014): Reward bias and lateralization in gambling behavior: behavioral activation system and alpha band analysis. *Psychiatry Res.* 219 (3): 570-6
18. Balleine B, Delgado M and Hikosaka O (2007): The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *J Neurosci.* 27 (31): 8161-5
19. Balleine B and O'Doherty J (2010): Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology.* 35 (1): 48-69
20. Barlow R, Alsiö J, Jupp B, Rabinovich R, Shrestha S, Roberts A, Robbins T, and Dalley J (2015): Markers of serotonergic function in the orbitofrontal cortex and dorsal raphe nucleus predict individual variation in spatial-discrimination serial reversal learning. *Neuropsychopharmacology.* 40 (7): 1619-30

21. Basheer R, Strecker R, Thakkar M and McCarley R (2004): Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol.* 73 (6): 379-96
22. Bastuji H and Jouvet M (1988): Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 12 (5): 695-700
23. Bayard S, Abril B, Yu H, Scholz S, Carlander B and Dauvilliers Y (2011): Decision making in narcolepsy with cataplexy. *Sleep.* 34 (1): 99-104
24. Bechara A, Damasio A, Damasio H and Anderson S (1994): Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *cognition.* 50 : 7-15.
25. Bechara A and Damasio H (2002): Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia.* 40 (10): 1675-89
26. Bechara A, Damasio H and Damasio A (2000a): Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex.* 10 (3): 295-307
27. Bechara A, Damasio H, Damasio A and Lee G (1999): Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci.* . 19 (13): 5473-81
28. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson S and Nathan P (2001): Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia.* 39 (4): 376-89
29. Bechara A, Dolan S and Hindes A (2002): Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia.* 40 (10): 1690-705.
30. Bechara A, Tranel D and Damasio H (2000b): Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain Struct Funct.* 123 (Pt 11): 2189-202
31. Bechara A, Tranel D, Damasio H and Damasio A (1996): Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb Cortex.* 6 (2): 215-25
32. Beitz K, Salthouse T and Davis H (2014): Performance on the Iowa Gambling Task: From 5 to 89 years of age. *J Exp Psychol Gen.* 143 (4): 1677-89
33. Belenky G, Wesensten N, Thorne D, Thomas M, Sing H, Redmond D, Russo M, and Balkin T (2003): Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res.* 12 (1): 1-12
34. Belin-Rauscent A, Everitt B and Belin D (2012): Intrastratial shifts mediate the transition from drug-seeking actions to habits. *Biol Psychiatry.* 72 (5): 343-5
35. Belin D, Belin-Rauscent A, Everitt B and Dalley J (2016): In search of predictive endophenotypes in addiction: insights from preclinical research. *Genes Brain Behav.* 15 (1): 74-88
36. Belin D, Belin-Rauscent A, Murray J and Everitt B (2013): Addiction: failure of control over maladaptive incentive habits. *Curr Opin Neurobiol.* 23 (4): 564-72
37. Belin D, Berson N, Balado E, Piazza P and Deroche-Gamonet V (2011): High-novelty-preference rats are predisposed to compulsive cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology Reviews.* 36 (3): 569-79.
38. Belin D and Deroche-Gamonet V (2012): Responses to novelty and vulnerability to cocaine addiction: contribution of a multi-symptomatic animal model. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2 (11): pii: a011940
39. Belin D, Jonkman S, Dickinson A, Robbins T and Everitt B (2009): Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: relevance for the understanding of addiction. *Behav Brain Res.* 199 (1): 89-102
40. Belin D, Mar A, Dalley J, Robbins T and Everitt B (2008): High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science.* 320 (5881): 1352-5.
41. Bell-McGinty S, Habeck C, Hilton H, Rakitin B, Scarmeas N, Zarahn E, Flynn J, DeLaPaz R, Basner R, and Stern Y (2004): Identification and differential vulnerability of a neural network in sleep deprivation. *Cereb Cortex.* 14 (5): 496-502
42. Benchenane K, Peyrache A, Khamassi M, Tierney P, Gioanni Y, Battaglia F, and Wiener S (2010): Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron.* 66 (6): 921-36

43. Bentivoglio M and Grassi-Zucconi G (1997): The pioneering experimental studies on sleep deprivation. *Sleep*. 20 (7): 570-6
44. Berro L, Santos R, Hollais A, Wuo-Silva R, Fukushiro D, Mári-Kawamoto E, Costa J, Trombin T, Patti C, Grapiglia S, Tufik S, Andersen M, and Frussa-Filho R (2014): Acute total sleep deprivation potentiates cocaine-induced hyperlocomotion in mice. *Neurosci Lett*. 579 : 130-3
45. Birrell J and Brown V (2000): Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *J Neurosci*. 20 (11): 4320-4
46. Bissonette G, Powell E and Roesch M (2013): Neural structures underlying set-shifting: roles of medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Behav Brain Res*. 250 : 91-101
47. Bjorvatn B, Grønli J, Hamre F, Sørensen E, Fiske E, Bjørkum A, Portas C, and Ursin R (2002): Effects of sleep deprivation on extracellular serotonin in hippocampus and frontal cortex of the rat. *Neuroscience*. 113 (2): 323-30
48. Blakemore S and Robbins T (2012): Decision-making in the adolescent brain. *Nat Neurosci*. 15 (9): 1184-9
49. Blanchard M, Mendelsohn D and Stamp J (2009): The HR/LR model: Further evidence as an animal model of sensation seeking. *Neurosci Biobehav Rev*. 33 (7): 1145-54
50. Bolla K, Eldreth D, Matochik J and Cadet J (2004): Sex-related differences in a gambling task and its neurological correlates. *Cereb Cortex*. 14 (11): 1226-32
51. Borbély A (1979): Continuous long-term recording of sleep, motor activity, food intake and water consumption in the rat. *Pharmacol Ther B*. 5 (1-3): 481-3
52. Borbély A (2001): From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives. *Arch Ital Biol*. 139 (1-2): 53-61
53. Borbély A (1982): Sleep regulation. Introduction. *Hum Neurobiol*. 1 (3): 161-2
54. Boulougouris V, Dalley J and Robbins T (2007): Effects of orbitofrontal, infralimbic and prelimbic cortical lesions on serial spatial reversal learning in the rat. *Behav Brain Res*. 179 (2): 219-28.
55. Boureau Y and Dayan P (2011): Opponency revisited: competition and cooperation between dopamine and serotonin. *Neuropsychopharmacology*. 36 (1): 74-97
56. Bourgeois J, Meas-Yeadid V, Lesourd A, Faure P, Pons S, Maskos U, Changeux J, Olivo-Marin J, and Granon S (2012): Modulation of the mouse prefrontal cortex activation by neuronal nicotinic receptors during novelty exploration but not by exploration of a familiar environment. *Cereb Cortex*. 22 (5): 1007-15.
57. Brand M, Grabenhorst F, Starcke K, Vandekerckhove M and Markowitsch H (2007): Role of the amygdala in decisions under ambiguity and decisions under risk: evidence from patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia*. 45 (6): 1305-17
58. Brand M, Kalbe E, Labudda K, Fujiwar E, Kessler J and Markowitsch H (2005): Decision-making impairments in patients with pathological gambling. *Psychiatry Res*. 30;133 (1): 91-9
59. Bratzke D, Rolke B, Steinborn M and Ulrich R (2009): The effect of 40 h constant wakefulness on task-switching efficiency. *J Sleep Res*. 18 (2): 167-72
60. Brevers D, Noël X, Bechara A, Vanavermaete N, Verbanck P and Kornreich C (2015): Effect of casino-related sound, red light and pairs on decision-making during the Iowa gambling task. *J Gambl Stud*. 31 (2): 409-21
61. Brown R, Basheer R, McKenna J, Strecker R and McCarley R (2012): Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 92 (3): 1087-187
62. Buelow M and Suhr J (2009): Construct validity of the Iowa Gambling Task. *Neuropsychol Rev*. 19 (1): 102-14
63. Bull P, Tippett L and Addis D (2015): Decision making in healthy participants on the Iowa Gambling Task: new insights from an operant approach. *Front Psychol*. 6 : 391
64. Burke S, AThome, Plange K, Engle J, Trouard T, Gothard K, and Barnes C (2014): Orbitofrontal cortex volume in area 11/13 predicts reward devaluation, but not reversal learning performance, in young and aged monkeys. *J Neurosci*. 34 (30): 9905-16
65. Caggiano D and Parasuraman R (2004): The role of memory representation in the vigilance decrement. *Psychon Bull Rev*. 11 (5): 932-7
66. Caldwell J, Mu Q, Smith J, Mishory A, Caldwell J, Peters G, Brown D, and George M (2005): Are individual differences in fatigue vulnerability related to baseline differences in cortical activation? *Behav Neurosci*. 119 (3): 694-707

67. Campeau S, Liberzon I, Morilak D and Ressler K (2011): Stress modulation of cognitive and affective processes. *Stress*. 14 (5): 503-19
68. Canto-de-Souza L and Mattioli R (2016): The consolidation of inhibitory avoidance memory in mice depends on the intensity of the aversive stimulus: The involvement of the amygdala, dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex. *Neurobiol Learn Mem*. 130 : 44-51
69. Cardinal R and Howes N (2005): Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci*. 6 : 37
70. Cardinal R, Pennicott D, Sugathapala C, Robbins T and Everitt B (2001): Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*. 292 (5526): 2499-501
71. Cardinal R, Robbins T and Everitt B (2000): The effects of amphetamine, chlordiazepoxide, α -flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 152 : 362-375
72. Cardinal R, Winstanley C, Robbins T and Everitt B (2004): Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Ann N Y Acad Sci*. 1021 : 33-50
73. Carli M, Robbins T, Evenden J and Everitt B (1983): Effects of lesions to ascending noradrenergic neurones on performance of a 5-choice serial reaction task in rats; implications for theories of dorsal noradrenergic bundle function based on selective attention and arousal. *Behav Brain Res*. 9 (3): 361-80
74. Carney C, Edinger J, Meyer B, Lindman L and Istre T (2006): Symptom-focused rumination and sleep disturbance. *Behav Sleep Med*. 4 (4): 228-41
75. Carskadon M and Dement W (1981): Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology*. 18 (2): 107-13
76. Castrioto A, Funkiewiez A, Debû B, Cools R, Lhommée E, Ardouin C, Fraix V, Chabardès S, Robbins T, Pollak P, and Krack P (2015a): Iowa gambling task impairment in Parkinson's disease can be normalised by reduction of dopaminergic medication after subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 86 (2): 186-90
77. Castrioto A, Funkiewiez A, Debû B, R Cools, Lhommée E, Ardouin C, Fraix V, Chabardès S, Robbins T, Pollak P, and Krack P (2015b): Iowa gambling task impairment in Parkinson's disease can be normalised by reduction of dopaminergic medication after subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 86 (2): 186-90
78. Castro J, Diessler S, Varea E, Márquez C, Larsen M, Cordero M, and Sandi C (2012): Personality traits in rats predict vulnerability and resilience to developing stress-induced depression-like behaviors, HPA axis hyper-reactivity and brain changes in pERK1/2 activity. *Psychoneuroendocrinology*. 37 (8): 1209-23
79. Cavedini P, Bassi T, Ubbiali A, Casolari A, Giordani S, Zorzi C, and Bellodi L (2004): Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 127 (3): 259-66
80. Cavedini P, Riboldi G, D'Annunzi A, Belotti P, Cisima M and Bellodi L (2002): Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*. 40 (2): 205-11
81. Cazalis F, Valabrègue R, Pélégriani-Issac M, Asloun S, Robbins T and Granon S (2003): Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task: implication for effortful processing. *Eur J Neurosci*. 17 (10): 2219-25
82. Chabout J, Cressant A, Hu X, Edeline J and Granon S (2013): Making choice between competing rewards in uncertain vs. safe social environment: role of neuronal nicotinic receptors of acetylcholine. *Front Hum Neurosci*. 7 : 468
83. Chapman H and Anderson A (2012): Understanding disgust. *Ann N Y Acad Sci*. 1251 62-76.
84. Chauveau F, Laudereau K, Libourel P, Gervasoni D, Thomasson J, Poly B, Pierard C, and Beracochea D (2014): Ciproxifan improves working memory through increased prefrontal cortex neural activity in sleep-restricted mice. *Neuropharmacology*. 85 : 349-56.
85. Chee M, Chuah L, Venkatraman V, Chan W, Philip P and Dinges D (2006): Functional imaging of working memory following normal sleep and after 24 and 35 h of sleep deprivation: Correlations of fronto-parietal activation with performance. *Neuroimage*. 31 (1): 419-28
86. Chee M and Tan J (2010): Lapsing when sleep deprived: neural activation characteristics of resistant and vulnerable individuals. *Neuroimage*. 51 (2): 835-43

87. Choo W, Lee W, Venkatraman V, Sheu F and Chee M (2005): Dissociation of cortical regions modulated by both working memory load and sleep deprivation and by sleep deprivation alone. *Neuroimage*. 25 (2): 579-87
88. Christie M, McKenna J, Connolly N, McCarley R and RE. RS (2008a): 24 hours of sleep deprivation in the rat increases sleepiness and decreases vigilance: introduction of the rat-psychomotor vigilance task. *J Sleep Res*. 17 (4): 376-84
89. Christie M, McKenna J, Connolly N, McCarley R and Strecker R (2008b): 24 hours of sleep deprivation in the rat increases sleepiness and decreases vigilance: introduction of the rat-psychomotor vigilance task. *J Sleep Res*. 17 (4): 376-84
90. Chuah E, Yeo S, Lee I, Tan L, Lau P, Cai S, Zhang X, Puvanendran K, and Gooley J (2014): Sustained attention performance during sleep deprivation associates with instability in behavior and physiologic measures at baseline. *Sleep*. 37 (1): 27-39
91. Chuah L and Chee M (2008): Functional neuroimaging of sleep deprived healthy volunteers and persons with sleep disorders: a brief review. *Ann Acad Med Singapore*. 37 (8): 689-94
92. Chuah Y, Venkatraman V, Dinges D and Chee M (2006): The neural basis of interindividual variability in inhibitory efficiency after sleep deprivation. *J Neurosci*. 26 (27): 7156-62
93. Chugani D (2011): α -methyl-L-tryptophan: mechanisms for tracer localization of epileptogenic brain regions. *Biomark Med*. 5 (5): 567-75
94. Cirelli C (2009): The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. *Nat Rev Neurosci*. 10 (8): 549-60
95. Cirelli C and Tononi G (2004): Locus ceruleus control of state-dependent gene expression. *J Neurosci*. 24 (23): 5410-9
96. Clay S, Allen J and Parran T (2008): A review of addiction. *ostgrad Med*. 120 (2): E01-7
97. Cocker P, Hosking J, Benoit J and Winstanley C (2012): Sensitivity to cognitive effort mediates psychostimulant effects on a novel rodent cost/benefit decision-making task. *Neuropsychopharmacology*. 37 (8): 1825-37
98. Cohen D, Wang W, Wyatt J, Kronauer R, Dijk D, Czeisler C, and Klerman E (2010): Uncovering residual effects of chronic sleep loss on human performance. *Sci Transl Med*. 2 (14): 14ra3
99. Colavito V, Fabene P, Grassi-Zucconi G, Pifferi F, Lamberty Y, Bentivoglio M, and Bertini G (2013): Experimental sleep deprivation as a tool to test memory deficits in rodents. *Front Syst Neurosci*. 7 : 106
100. Corbit L, Nie H and Janak P (2012): Habitual alcohol seeking: time course and the contribution of subregions of the dorsal striatum. *Biol Psychiatry*. 72 (5): 389-95
101. Córdova C, Said B, McCarley R, MG MB, Chiba A and Strecker R (2006): Sleep deprivation in rats produces attentional impairments on a 5-choice serial reaction time task. *Sleep*. 29 (1): 69-76
102. Coutureau E, Esclassan F, Scala GD and Marchand A (2012): The role of the rat medial prefrontal cortex in adapting to changes in instrumental contingency. *PLoS One*. 7 (4): e33302
103. Couyoumdjian A, Sdoia S, Tempesta D, Curcio G, Rastellini E, DeGennaro L, and Ferrara M (2010): The effects of sleep and sleep deprivation on task-switching performance. *J Sleep Res*. 19 (1 Pt 1): 64-70
104. Crawford A, Pentz M, Chou C, Li C and Dwyer J (2003): Parallel developmental trajectories of sensation seeking and regular substance use in adolescents. *Psychol Addict Behav*. 17 (3): 179-92
105. Cressant A, Besson M, Suarez S, Cormier A and Granon S (2007): Spatial learning in Long-Evans Hooded rats and C57BL/6J mice: different strategies for different performance. *Behav Brain Res*. 177 (1): 22-9
106. Crone E, Somsen R, VanBeek B and VanDerMolen M (2004): Heart rate and skin conductance analysis of antecedents and consequences of decision making. *Psychophysiology*. 41 (4): 531-40
107. Cruz-Morales S, García-Saldívar N, González-López M, Castillo-Roberto G, Monroy J and Domínguez R (2008): Acute restriction impairs memory in the elevated T-maze (ETM) and modifies serotonergic activity in the dorsolateral striatum. *Behav Brain Res*. 195 (1): 187-91
108. Cui J, Wang Y, Shi H, Liu L, Chen X and Chen Y (2015): Effects of working memory load on uncertain decision-making: evidence from the Iowa Gambling Task. *Front Psychol*. 6 : 162

109. Czeisler C (2009): Medical and genetic differences in the adverse impact of sleep loss on performance: ethical considerations for the medical profession. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 120 : 249-85
110. Dahan L, Astier B, Vautrelle N, Urbain N, Kocsis B and Chouvet G (2007): Prominent burst firing of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area during paradoxical sleep. *Neuropsychopharmacology.* 32 (6): 1232-41
111. Dalley J, Cardinal R and Robbins T (2004): Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev.* 28 (7): 771-84
112. Dalley J, Fryer T, Brichard L, Robinson E, Theobald D, Lääne K, Peña Y, Murphy E, Shah Y, Probst K, Abakumova I, Aigbirhio F, Richards H, Hong Y, Baron J, Everitt B, and Robbins T (2007): Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science.* 315 (5816): 1267-70
113. Dalley J, Theobald D, Eagle D, Passetti F and Robbins T (2002): Deficits in impulse control associated with tonically-elevated serotonergic function in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 26 (6): 716-28
114. Dang-Vu T, Desseilles M, Petit D, Mazza S, Montplaisir J and Maquet P (2007): Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews.* 8 (4): 349-72
115. Dang-Vu T, Schabus M, Desseilles M, Sterpenich V, Bonjean M and Maquet P (2010): Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep.* 33 (12): 1589-603
116. Darcet F, Gardier A, Gaillard R, David D and Guilloux J (2016): Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *A Translational Review in Animal Models of the Disease. Pharmaceuticals (Basel).* 9 (1)
117. Darcet F, Mendez-David I, Tritschler L, Gardier A, Guilloux J and David D (2014): Learning and memory impairments in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression. *Front Behav Neurosci.* 8 : 136
118. Daurat A, Ricarrère M and Tiberge M (2013): Decision making is affected in obstructive sleep apnoea syndrome. *J Neuropsychol.* 7 (1): 139-44
119. deChaumont F, Coura R, Serreau P, Cressant A, Chabout J, Granon S, and Olivo-Marin J (2012): Computerized video analysis of social interactions in mice. *Nat Methods.* 9 (4): 410-7
120. Dedovic K, D'Aguiar C and Pruessner J (2009): What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *Can J Psychiatry.* 54 (1): 6-15
121. Delatour B and Gisquet-Verrier P (2000): Functional role of rat prelimbic-infralimbic cortices in spatial memory: evidence for their involvement in attention and behavioural flexibility. *Behav Brain Res.* 109 (1): 113-28
122. Delazer M, Högli B, Zamarian L, Wenter J, Ehrmann L, Gschliesser V, Brandauer E, Poewe W, and Frauscher B (2012): Decision making and executive functions in REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 35 (5): 667-73
123. Dellu F, Piazza P, Mayo W, LeMoal M and Simon H (1996): Novelty-seeking in rats--biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology.* 34 (3): 136-45
124. deManaceine M (1894): Quelques observations experimentales sur l'influence de l'insomnie absolue. *Arch Ital Biol.* 322-325
125. Denburg N, Recknor E, Bechara A and Tranel D (2006): Psychophysiological anticipation of positive outcomes promotes advantageous decision-making in normal older persons. *Int J Psychophysiol.* 61 (1): 19-25
126. Denburg N, Tranel D and Bechara A (2005): The ability to decide advantageously declines prematurely in some normal older persons. *Neuropsychologia.* 43 (7): 1099-106
127. Deng W, Aimone J and Gage F (2010): New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci.* 11 (5): 339-50
128. Denk F, Walton M, Jennings K, Sharp T, Rushworth M and Bannerman D (2005): Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions about delay or effort. *Psychopharmacology (Berl).* 179 (3): 587-96
129. Deroche-Gamonet V, Belin D and Piazza P (2004): Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science.* 305 (5686): 1014-7
130. DeSteno D and Schmauss C (2008): Induction of early growth response gene 2 expression in the forebrain of mice performing an attention-set-shifting task. *Neuroscience.* 152 (2): 417-28

131. Deurveilher S, Bush J, Rusak B, Eskes G and Semba K (2015): Psychomotor vigilance task performance during and following chronic sleep restriction in rats. *Sleep*. 38 (4): 515-28
132. Deurveilher S, Rusak B and Semba K (2012): Time-of-day modulation of homeostatic and allostatic sleep responses to chronic sleep restriction in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 302 (12): R1411-25
133. deVisser L, Baars A, Lavrijsen M, VanderWeerd C and VandenBos R (2011a): Decision-making performance is related to levels of anxiety and differential recruitment of frontostriatal areas in male rats. *Neuroscience*. . 184 : 97-106.
134. deVisser L, Baars A, Van'tKlooster J and vandenBos R (2011b): Transient inactivation of the medial prefrontal cortex affects both anxiety and decision-making in male wistar rats. *Front Neurosci*. 5 : 102.
135. deVisser L, Homberg J, Mitsogiannis M, Zeeb F, Rivalan M, Fitoussi A, Galhardo V, vandenBos R, Winstanley C, and Dellsu-Hagedorn F (2011c): Rodent versions of the iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Front Neurosci*. 5 : 109.
136. deVisser L, Knaap Lvd, Loo Avd, Weerd Cvd, Ohl F and Bos Rvd (2010): Trait anxiety affects decision-making differently in healthy men and women: towards gender-specific endophenotypes of anxiety. *Neuropsychologia*. 48 (6): 1598-606
137. Dias-Ferreira E and Costa R (2012): Neuroscience: The symphony of choice. *Nature*. 484 (7392): 42-3
138. Dias-Ferreira E, Sousa J, Melo I, Morgado P, Mesquita A, Cerqueira J, Costa R, and Sousa N (2009): Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science*. 325 (5940): 621-5
139. DiChiara G and Bassareo V (2007): Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol*. 7 (1): 69-76
140. Diekhof E, Kaps L, Falkai P and Gruber O (2012): The role of the human ventral striatum and the medial orbitofrontal cortex in the representation of reward magnitude - an activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging studies of passive reward expectancy and outcome processing. *Neuropsychologia*. 50 (7): 1252-66
141. Dinges D, Pack F, Williams K, Gillen K, Powell J, Ott G, Aptowicz C, and Pack A (1997): Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*. 20 (4): 267-77
142. Dinges D and Powell J (1985): Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*. 17 (6): 652-655
143. Dinu-Biringer R, Nees F, Falquez R, Berger M and Barnow S (2016): Different roads to the same destination - The impact of impulsivity on decision-making processes under risk within a rewarding context in a healthy male sample. *Psychiatry Res*. 248 : 12-22
144. Doran S, Dongen HV and Dinges D (2001): Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Arch Ital Biol*. 139 (3): 253-67
145. dosSantosCoura R and Granon S (2012): Prefrontal neuromodulation by nicotinic receptors for cognitive processes. *Psychopharmacology (Berl)*. 221 (1): 1-18
146. Dotto L (1996): Sleep stages, memory and learning. *CMAJ*. 154 (8): 1193-6
147. Doya K (2008): Modulators of decision making. *Nat Neurosci*. 11 (4): 410-6
148. Drake C, Roehrs T, Burduvali E, Bonahoom A, Rosekind M and Roth T (2001): Effects of rapid versus slow accumulation of eight hours of sleep loss. *Psychophysiology*. 38 (6): 979-87
149. Dretsch M and Tipples J (2011): Sex differences moderate decision making behaviour in high impulsive sensation seekers. *Cogn Emot*. 25 (1): 149-55
150. Drummond S, Bischoff-Grethe A, Dinges D, Ayalon L, Mednick S and Meloy M (2005): The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep*. 28 (9): 1059-68
151. Drummond S, Brown G, Gillin J, Stricker J, Wong E and Buxton R (2000): Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature*. 403 (6770): 655-7
152. Drummond S, Paulus M and Tapert S (2006): Effects of two nights sleep deprivation and two nights recovery sleep on response inhibition. *J Sleep Res*. 15 (3): 261-5
153. Dubiela F, Messias M, Moreira K, Zanlorenci L, Grassl C, Filho R, Nobrega J, Tufik S, and Hipólido D (2011): Reciprocal interactions between MK-801, sleep deprivation and recovery in modulating rat behaviour. *Behav Brain Res*. 216 (1): 180-5

154. Dworak M, McCarley R, Kim T, Kalinchuk A and Basheer R (2010): Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep. *J Neurosci.* 30 (26): 9007-16
155. Eagle D and Baunez C (2010): Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neurosci Biobehav Rev.* 34 (1): 50-72
156. Elliott R, Dolan R and Frith C (2000): Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex.* 10 (3): 308-17
157. Ernst M and Paulus M (2005): Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry.* 58 (8): 597-604
158. Evenden J (1999): Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl).* 146 (4): 348-61
159. Everitt B and Robbins T (2005): Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci.* 8 (11): 1481-9
160. Faure A, Haberland U, Condé F and Massioui NE (2005): Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci.* 25 (11): 2771-80
161. Feenstra M (2000): Dopamine and noradrenaline release in the prefrontal cortex in relation to unconditioned and conditioned stress and reward. *Prog Brain Res.* 126 (133-63)
162. Fernandes-Santos L, Patti C, Zanin K, Fernandes H, Tufik S, Andersen M, and Frussa-Filho R (2012): Sleep deprivation impairs emotional memory retrieval in mice: influence of sex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 38 (2): 216-22
163. Ferry A, Lu X and Price J (2000): Effects of excitotoxic lesions in the ventral striatopallidal--thalamocortical pathway on odor reversal learning: inability to extinguish an incorrect response. *Exp Brain Res.* 131 (3): 320-35
164. Finelli L, Baumann H, Borbély A and Achermann P (2000): Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neuroscience.* 101 (3): 523-9
165. Fitoussi A, Moine CL, Deurwaerdère PD, Laqui M, Rivalan M, Cador M, and Dellu-Hagedorn F (2014): Prefronto-subcortical imbalance characterizes poor decision-making: neurochemical and neural functional evidences in rats. *Brain Struct Funct.* [Epub ahead of print].
166. Flagel S, Waselus M, Clinton S, Watson S and Akil H (2014): Antecedents and consequences of drug abuse in rats selectively bred for high and low response to novelty. *Neuropharmacology.* 76 (Pt B) : 425-36
167. Flores S (2015): The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol.* 66 : 25-52
168. Flores S and Magyar O (2006): Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl).* 188 (4): 567-85
169. Flores S, Tse M and Ghods-Sharifi S (2008): Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology.* 33 (8): 1966-79
170. Flores S, Zhang Y and Enomoto T (2009): Neural circuits subserving behavioral flexibility and their relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res.* 204 (2): 396-409.
171. Florian C, Mons N and Rouillet P (2006): CREB antisense oligodeoxynucleotide administration into the dorsal hippocampal CA3 region impairs long- but not short-term spatial memory in mice. *Learn Mem.* 13 (4): 465-72
172. Florian C and Rouillet P (2004): Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice. *Behav Brain Res.* 154 (2): 365-74
173. Foundation RNS (2014)
174. Franken I, Strien Jv, Nijs I and Muris P (2008): Impulsivity is associated with behavioral decision-making deficits. *Psychiatry Res.* 158 (2): 155-63
175. Franken P, Dijk D, Tobler I and Borbély A (1991): Sleep deprivation in rats: effects on EEG power spectra, vigilance states, and cortical temperature. *Am J Physiol.* 261 (1 Pt 2): R198-208
176. Frey D, Badia P and Wright K (2004): Inter- and intra-individual variability in performance near the circadian nadir during sleep deprivation. *J Sleep Res.* 13 (4): 305-15
177. Frussa-Filho R, Gonçalves M, Andersen M, deAraujo N, Chinen C and Tufik S (2004): Paradoxical sleep deprivation potentiates amphetamine-induced behavioural sensitization by increasing its conditioned component. *Brain Res.* 1003 (1-2): 188-93

178. Fukunaga R, Brown J and Bogg T (2012): Decision making in the Balloon Analogue Risk Task (BART): anterior cingulate cortex signals loss aversion but not the infrequency of risky choices. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 12 (3): 479-90
179. Furchtgott E and Willingham W (1956): The effect of sleep-deprivation upon the thresholds of taste. *Am J Psychol.* 69 (1): 111-2
180. Gabbott P, Warner T, Jays P, Salway P and Busby S (2005): Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *J Comp Neurol.* 492 : 145-77
181. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi P, Rossier J, Audinat E, Mühlethaler M, and Serafin M (2000): Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature.* 404 (6781): 992-5
182. Gallopin T, Luppi P, Cauli B, Urade Y, Rossier J, Hayaishi O, Lambolez B, and Fort P (2005): The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience.* 134 (4): 1377-90
183. Gallopin T, Luppi P, Rambert F and Frydman A (2004): Effect of the Wake-Promoting Agent Modafinil on Sleep-Promoting Neurons from the Ventrolateral Preoptic Nucleus: an In Vitro Pharmacologic Study. *Sleep.* 27 (1) : 19-25
184. Galván A and Peris T (2014): Neural correlates of risky decision making in anxious youth and healthy controls. *Depress Anxiety.* 3 (7): 591-8.
185. Galynker I, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E and Sersen D (1998): Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med.* 39 (4): 608-12
186. Gamache P, Ryan E, Svendsen C, Murayama K and Acworth I (1993): Simultaneous measurement of monoamines, metabolites and amino acids in brain tissue and microdialysis perfusates. *J Chromatogr.* 614 (2): 213-20.
187. Gardier A, Guiard B, Guilloux J, Repérant C, Coudoré F and David D (2009): Interest of using genetically manipulated mice as models of depression to evaluate antidepressant drugs activity: a review. *Fundam Clin Pharmacol.* 23 (1): 23-42
188. Gendle M and Golding A (2010): Oral administration of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) impairs decision making under ambiguity but not under risk: evidence from the Iowa Gambling Task. *Hum Psychopharmacol.* 25 (6): 491-9.
189. Gerra G, Avanzini P, Zaimovic A, Sartori R, Bocchi C, Timpano M, Zambelli U, Delsignore R, Gardini F, Talarico E, and Brambilla F (1999): Neurotransmitters, neuroendocrine correlates of sensation-seeking temperament in normal humans. *Neuropsychobiology.* 39 (4): 207-13
190. Gisquet-Verrier P, Lynch J, Cutolo P, Toledano D, Ulmen A, Jasnow A, and Riccio D (2015): Integration of New Information with Active Memory Accounts for Retrograde Amnesia: A Challenge to the Consolidation/Reconsolidation Hypothesis? *J Neurosci.* 35 (33): 11623-33
191. Glass B, Maddox W, Bowen C, Savarie Z, Matthews M, Markman A, and Schnyer D (2011): The Effects of 24-hour Sleep Deprivation on the Exploration-Exploitation Trade-off. *Biol Rhythm Res.* 42 (2): 99-110
192. Glenville M, Broughton R, Wing A and Wilkinson R (1978): Effects of sleep deprivation on short duration performance measures compared to the Wilkinson auditory vigilance task. *Sleep.* 1 (2): 169-76.
193. Godefroy O (2003): Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 250 (1): 1-6
194. Godoi F, Oliveira M and Tufik S (2005): Effects of paradoxical sleep deprivation on the performance of rats in a model of visual attention. *Behav Brain Res.* 165 (1): 138-45
195. Goel N, Rao H, Durmer J and Dinges D (2009): Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol.* 29 (4): 320-39
196. González-Burgos I and Fera-Velasco A (2008): Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res.* 172 : 603-23.
197. Goodman T, Trouche S, Massou I, Verret L, Zerwas M, Rouillet P, and Rampon C (2010): Young hippocampal neurons are critical for recent and remote spatial memory in adult mice. *Neuroscience.* 171 (3): 769-78
198. Goudriaan A, Oosterlaan J, Beurs Ed and Brink WVd (2004): Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neurosci Biobehav Rev.* 28 (2): 123-41
199. Granon S and Changeux J (2012): Deciding between conflicting motivations: what mice make of their prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 229 (2): 419-26

200. Granon S, Faure P and Changeux J (2003): Executive and social behaviors under nicotinic receptor regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100 (16): 9596-601
201. Granon S and Floresco S (2009): Fonctionnal neuroanatomy of flexible behaviors in mice and rats. Endophenotypes of psychiatric and neurodegenerative disorders in rodent models. 83-103
202. Granon S and Poucet B (1995): Medial prefrontal lesions in the rat and spatial navigation: evidence for impaired planning. *Behav Neurosci.* 109 (3): 474-84
203. Granon S, Save E, Buhot M and Poucet B (1996): Effortful information processing in a spontaneous spatial situation by rats with medial prefrontal lesions. *Behav Brain Res.* 78 (2): 147-54
204. Granon S, Vidal C, Thinus-Blanc C, Changeux J-P and Poucet B (1994): Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behavioral Neuroscience.* 108 (5): 883-891.
205. Grant D and Berg E (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol.* 38 (4): 404-11
206. Graves L, Heller E, Pack A and Abel T (2003): Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. *Learn Mem.* 10 (3): 168-76
207. Greengard P (2001): The neurobiology of dopamine signaling. *Biosci Rep.* 21 (3): 247-69
208. Groman S, James A, Seu E, Crawford M, Harpster S and Jentsch J (2013): Monoamine levels within the orbitofrontal cortex and putamen interact to predict reversal learning performance. *Biol Psychiatry.* 73 (8): 756-62
209. Groman SM, James AS, Seu E, Crawford MA, Harpster SN and Jentsch JD (2012): Monoamine levels within the orbitofrontal cortex and putamen interact to predict reversal learning performance. *biological Psychiatry.* 73 : 756-762.
210. Haack M, Lee E, Cohen D and Mullington J (2009): Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential mediator of increased spontaneous pain. *Pain Res Manag.* 145 (1-2): 136-41
211. Haber S (2014): The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience.* 282C : 248-257
212. Hagewoud R, Havekes R, Tiba P, Novati A, Hogenelst K, Weinreder P, VanderZee E, and Meerlo P (2010): Coping with sleep deprivation: shifts in regional brain activity and learning strategy. *Sleep.* 33 (11): 1465-73
213. Hairston I, Little M, Scanlon M, Barakat M, Palmer T, Sapolsky R, and Heller H (2005): Sleep restriction suppresses neurogenesis induced by hippocampus-dependent learning. *J Neurophysiol.* 94 (6): 4224-33
214. HakkiOnen S, Alloui A, Jourdan D, Eschaliier A and Dubray C (2001): Effects of rapid eye movement (REM) sleep deprivation on pain sensitivity in the rat. *Brain Res.* 900 (2): 261-7
215. Harrison Y and Horne J (2000): The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *J Exp Psychol Appl.* 6 (3): 236-49
216. Harrison Y and Horne J (1999): One night of sleep loss impairs innovative thinking and flexible decision making. *Organ Behav Hum Decis Process.* 78 (2): 128-45
217. Hart G, Leung B and Balleine B (2014): Dorsal and ventral streams: the distinct role of striatal subregions in the acquisition and performance of goal-directed actions. *Neurobiol Learn Mem.* 108 : 104-18
218. Havekes R, Meerlo P and Abel T (2015): Animal studies on the role of sleep in memory: from behavioral performance to molecular mechanisms. *Curr Top Behav Neurosci.* 25 183-206
219. Heidbreder C and Groenewegen H (2003): The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neurosci Biobehav Rev.* 27 (6): 555-79
220. Heitland I, Oosting R, Baas J, Massar S, Kenemans J and Böcker K (2012): Genetic polymorphisms of the dopamine and serotonin systems modulate the neurophysiological response to feedback and risk taking in healthy humans. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 12 (4): 678-91.
221. Heuer H, Kleinsorge T, Klein W and Kohlisch O (2004): Total sleep deprivation increases the costs of shifting between simple cognitive tasks. *Acta Psychol.* 117 (1): 29-64
222. Hicks R, Moore J, Findley P, Hirshfield C and Humphrey V (1978): REM sleep deprivation and pain thresholds in rats. *Percept Mot Skills.* 47 (3 Pt 1): 848-50

223. Hinson J, Jameson T and Whitney P (2002): Somatic markers, working memory, and decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2 (4): 341-53
224. Holl A, Wilkinson L, Tabrizi S, Painold A and Jahanshahi M (2013): Selective executive dysfunction but intact risky decision-making in early Huntington's disease. *Mov Disord.* 28 (8): 1104-9
225. Homberg J, Karel P and Verheij M (2014): Individual differences in cocaine addiction: maladaptive behavioural traits. *Addict Biol.* 19 (4): 517-28
226. Homberg J, VanDenBos R, denHeijer E, Suer R and Cuppen E (2008): Serotonin transporter dosage modulates long-term decision-making in rat and human. *Neuropharmacology.* 55 (1): 80-4.
227. Hori K, Tanaka J and Nomura M (1993): Effects of discrimination learning on the rat amygdala dopamine release: a microdialysis study. *Brain Res.* 621 (2): 296-300
228. Horne J (1988): Sleep loss and "divergent" thinking ability. *Sleep.* 11 (6): 528-36
229. Horne J (2012): Working throughout the night: beyond 'sleepiness'--impairments to critical decision making. *Neurosci Biobehav Rev.* 36 (10): 2226-31
230. Horne J, Anderson N and Wilkinson R (1983): Effects of sleep deprivation on signal detection measures of vigilance: implications for sleep function. *Sleep.* 6 (4): 347-58
231. Horne J and Ostberg O (1976): A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 4 (2): 97-110
232. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A and Quan S (2007): The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology, and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine.
233. Ikemoto S (2007): Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev.* 56 (1): 27-78
234. Indovina I, Robbins T, Núñez-Elizalde A, Dunn B and Bishop S (2011): Fear-conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron.* 69 (3): 563-71
235. INSEE E (2012): En 25 ans, le temps passé à dormir la nuit a diminué de 18 minutes. *Vue d'ensemble Condition de vie L Ricroch.*
236. Ishii H, Ohara S, Tobler P, Tsutsui K and Iijima T (2012): Inactivating anterior insular cortex reduces risk taking. *J Neurosci.* 32 (45): 16031-9
237. Ishii H, Tsutsui K and Iijima T (2013): Risk taking and the insular cortex. *Brain Nerve.* Aug.; 65 (8): 965-72
238. Ito M and Asaki K (1982): Choice behavior of rats in a concurrent-chains schedule: Amount and delay of reinforcement. *J Exp Anal Behav.* 37 (3): 383-92
239. Izquierdo A, Brigman J, Radke A, Rudebeck P and Holmes A (2016): The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience.* pii S0306-4522(16)00244-X
240. Jaffard R, Dubois M and Galey D (1981): Memory of a choice direction in a T maze as measured by spontaneous alternation in mice: Effects of intertrial interval and reward. *Behav Processes.* 6 (1): 11-21
241. Jarrard L (1993): On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav Neural Biol.* 60 (1): 9-26
242. Johansen J, Cain C, Ostroff L and LeDoux J (2011): Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell.* 147 (3): 509-24
243. Joormann J, Siemer M and Gotlib I (2007): Mood regulation in depression: Differential effects of distraction and recall of happy memories on sad mood. *J Abnorm Psychol.* 116 (3): 484-90
244. Jouvet D, Vimont P, Delorme F and Jouvet M (1964): Study of selective deprivation of the paradoxal sleep phase in the cat. *C R Seances Soc Biol Fil.* 158 : 756-9
245. Jouvet M (1972): The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol.* 64 : 166-307
246. Jung M, Qin Y, McNaughton B and Barnes C (1998): Firing characteristics of deep layer neurons in prefrontal cortex in rats performing spatial working memory tasks. *Cereb Cortex.* 8 (5): 437-50
247. Just N and Alloy L (1997): The response styles theory of depression: tests and an extension of the theory. *J Abnorm Psychol.* 106 (2): 221-9
248. Kahn-Greene E, Killgore D, Kamimori G, Balkin T and Killgore W (2007): The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. *Sleep Med Rev.* 8 (3): 215-21

249. Kalkhoven C, Sennel C, Peeters A and Bos Rvd (2014): Risk-taking and pathological gambling behavior in Huntington's disease. *Front Behav Neurosci.* 8 (103):
250. Karlsson M, Tervo D and Karpova A (2012): Network resets in medial prefrontal cortex mark the onset of behavioral uncertainty. *Science.* 338 (6103): 135-9
251. Kema I, Schellings A, Hoppenbrouwers C, Rutgers H, Vries Ed and Muskiet F (1993): High performance liquid chromatographic profiling of tryptophan and related indoles in body fluids and tissues of carcinoid patients. *Clin Chim Acta.* 221 (1-2): 143-58.
252. Kendall P, Safford S, Flannery-Schroeder E and A AW (2004): Child anxiety treatment: outcomes in adolescence and impact on substance use and depression at 7.4-year follow-up. *J Consult Clin Psychol.* 72 (2): 276-87.
253. Khazaie H, Tahmasian M, Ghadami M, Safaei H, Ekhtiari H, Samadzadeh S, Schwebel D, and Russo M (2010): The effects of chronic partial sleep deprivation on cognitive functions of medical residents. *Iran J Psychiatry.* 5 (2): 74-7
254. Killgore W (2010): Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res.* 185 105-29
255. Killgore W, Balkin T and Wesensten N (2006a): Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation. *J Sleep Res.* 15 (1): 7-13
256. Killgore W, Grugle N and Balkin T (2012): Gambling when sleep deprived: don't bet on stimulants. *Chronobiol Int.* 29 (1): 43-54
257. Killgore W, Grugle N, Reichardt R, Killgore D and Balkin T (2009): Executive functions and the ability to sustain vigilance during sleep loss. *Aviat Space Environ Med.* 80 (2): 81-7
258. Killgore W, Kendall A, Richards J and McBride S (2007a): Lack of degradation in visuospatial perception of line orientation after one night of sleep loss. *Percept Mot Skills.* 105 (1): 276-86
259. Killgore W, Killgore D, Day L, Li C, Kamimori G and Balkin T (2007b): The effects of 53 hours of sleep deprivation on moral judgment. *Sleep.* 30 (3): 345-52
260. Killgore W, Lipizzi E, Kamimori G and Balkin T (2007c): Caffeine effects on risky decision making after 75 hours of sleep deprivation. *Aviat Space Environ Med.* 78 (10): 957-62
261. Killgore W and McBride S (2006): Odor identification accuracy declines following 24 h of sleep deprivation. *J Sleep Res.* 15 (2): 111-6
262. Killgore W, McBride S, Killgore D and Balkin T (2006b): The effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil on humor appreciation during sleep deprivation. *Sleep.* 29 (6): 841-7
263. Killgore W, Rupp T, Grugle N, Reichardt R, Lipizzi E and Balkin T (2008): Effects of dextroamphetamine, caffeine and modafinil on psychomotor vigilance test performance after 44 h of continuous wakefulness. *J Sleep Res.* 17 (3): 309-21
264. Kim Y, Laposky A, Bergmann B and Turek F (2007): Repeated sleep restriction in rats leads to homeostatic and allostatic responses during recovery sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104 (25): 10697-702
265. Kinn A, Grønli J, Fiske E, Kuipers S, Ursin R, Murison R, and Portas C (2008): A double exposure to social defeat induces sub-chronic effects on sleep and open field behaviour in rats. *Physiol Behav.* 95 (4): :553-61
266. Kobayashi S and Schultz W (2008): Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. *J Neurosci.* 28 (31): 7837-46
267. Koot S, Baars A, Hesselting P, vandenBos R and Joëls M (2013): Time-dependent effects of corticosterone on reward-based decision-making in a rodent model of the Iowa Gambling Task. *Neuropharmacology.* 70 : 306-15.
268. Koot S, Koukou M, Baars A, Hesselting P, Klooster Jvt, Joëls M, and Bos Rvd (2014): Corticosterone and decision-making in male Wistar rats: the effect of corticosterone application in the infralimbic and orbitofrontal cortex. *Front Behav Neurosci.* 8 : 127
269. Koot S, Zoratto F, Cassano T, Colangeli R, Laviola G, vandenBos R, and Adriani W (2012): Compromised decision-making and increased gambling proneness following dietary serotonin depletion in rats. *Neuropharmacology.* 62 (4): 1640-50
270. Kosaki Y and Watanabe S (2012): Dissociable roles of the medial prefrontal cortex, the anterior cingulate cortex, and the hippocampus in behavioural flexibility revealed by serial reversal of three-choice discrimination in rats. *Behav Brain Res.* 227 (1): 81-90

271. Kundermann B, Sernal J, Huber M, Krieg J and Lautenbacher S (2004): Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. *Psychosom Med.* 66 (6): 932-7
272. Laatikainen L, Sharp T, Harrison P and Tunbridge E (2013): Sexually dimorphic effects of catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibition on dopamine metabolism in multiple brain regions. *PLoS One.* 8 (4): e61839
273. Lage G, Malloy-Diniz L, Matos L, Bastos M, Abrantes S and Corrêa H (2011): Impulsivity and the 5-HTTLPR polymorphism in a non-clinical sample. *PLoS One.* 6 (2): e16927.
274. Lalumiere R (2014): Optogenetic dissection of amygdala functioning. *Front Behav Neurosci.* 8 : 107
275. Lamm C and Singer T (2010): The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct Funct.* 214 (5-6): 579-91
276. Lategan A, Marien M and Colpaert F (1990): Effects of locus coeruleus lesions on the release of endogenous dopamine in the rat nucleus accumbens and caudate nucleus as determined by intracerebral microdialysis. *Brain Res.* 523 (1): 134-8
277. Lautenbacher S, Kundermann B and Krieg J (2006): Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev.* 10 (5): 357-69
278. Lawrence N, Wooderson S, Mataix-Cols D, David R, Speckens A and Phillips M (2006): Decision making and set shifting impairments are associated with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology.* 20 (4): 409-19
279. Leenaars C, Joosten R, Zwart A, Sandberg H, Ruimschotel E, Hanegraaf M, Dematteis M, Feenstra M, and vanSomeren E (2012): Switch-task performance in rats is disturbed by 12 h of sleep deprivation but not by 12 h of sleep fragmentation. *Sleep.* 35 (2): 211-21
280. Lejuez C, Read J, Kahler C, Richards J, Ramsey S, Stuart G, Strong D, and Brown R (2002): Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl.* 8 (2): 75-84
281. Lejuez C, Zvolensky M, Daughters S, Bornovalova M, Paulson A, Tull M, Ettinger K, and Otto M (2008): Anxiety sensitivity: a unique predictor of dropout among inner-city heroin and crack/cocaine users in residential substance use treatment. *Behav Res Ther.* 46 (7): 811-8
282. Leproult R, Copinschi G, Buxton O and Cauter EV (1997): Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep.* 20 (10): 865-70
283. Lesch K, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S, Benjamin J, Müller C, Hamer D, and Murphy D (1996): Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 274 (5292): 1527-31
284. Lesku J, Roth T, Amlaner C and Lima S (2006): A phylogenetic analysis of sleep architecture in mammals: the integration of anatomy, physiology, and ecology. *Am Nat.* 168 (4): 441-53
285. Levenson J and Sweatt J (2005): Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat Rev Neurosci.* 6 (2): 108-18
286. Li X, Lu Z, D'Argembeau A, Ng M and Bechara A (2010): The Iowa Gambling Task in fMRI images. *Hum Brain Mapp.* 30 (3): 410-23.
287. Libourel P, Corneyllie A, Luppi P, Chouvet G and Gervasoni D (2015): Unsupervised online classifier in sleep scoring for sleep deprivation studies. *Sleep.* 38 (5): 815-28
288. Lim J, Choo W and Chee M (2007): Reproducibility of changes in behaviour and fMRI activation associated with sleep deprivation in a working memory task. *Sleep.* 30 (1): 61-70
289. Lim J and Dinges D (2010): A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychol Bull.* 136 (3): 375-89
290. Lim J and Dinges D (2008): Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann N Y Acad Sci.* 1129 : 305-22
291. Liu Y, Tung C, Lin Y and Chuang C (2011): Wake-promoting agent modafinil worsened attentional performance following REM sleep deprivation in a young-adult rat model of 5-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology (Berl).* 213 (1): 155-66
292. Lo J, Groeger J, Santhi N, Arbon E, Lazar A, Hasan S, vonSchantz M, Archer S, and Dijk D (2012): Effects of partial and acute total sleep deprivation on performance across cognitive domains, individuals and circadian phase. *PLoS One.* 7 (9): e45987
293. Lopez-Rodriguez F, Wilson C, Maidment N, Poland R and Engel J (2003): Total sleep deprivation increases extracellular serotonin in the rat hippocampus. *Neuroscience.* 121 (2): 523-30

294. Lovallo W, Enoch M, Yechiam E, Glahn D, Acheson A, Sorocco K, Hodgkinson C, Kim B, Cohoon A, Vincent A, and Goldman D (2014): Differential impact of serotonin transporter activity on temperament and behavior in persons with a family history of alcoholism in the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Alcohol Clin Exp Res.* 38 (6): 1575-81
295. Lu J, Zhou T and Saper C (2006): Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci.* 2 (61): 193-202
296. Ma C, Wu G, Wang Z, Wang P, Wu L, Zhu G, and Zhao H (2014): Effects of chronic sleep deprivation on the extracellular signal-regulated kinase pathway in the temporomandibular joint of rats. *PLoS One.* 9 (9): e107544
297. Machado R, Tufik S and Suchecki D (2008): Chronic stress during paradoxical sleep deprivation increases paradoxical sleep rebound: association with prolactin plasma levels and brain serotonin content. *Psychoneuroendocrinology.* 33 (9): 1211-24
298. Macoveanu J, Rowe J, Hornboll B, Elliott R, Paulson O, Knudsen G, and Siebner H (2013): Playing it safe but losing anyway--serotonergic signaling of negative outcomes in dorsomedial prefrontal cortex in the context of risk-aversion. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23 (8): 919-30.
299. Madsen P, Holm S, Vorstrup S, Friberg L, Lassen N and Wildschjødzt G (1991): Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 11 (3): 502-7
300. Maestú C, Blanco M, Nevado A, Romero J, Rodríguez-Rubio P, Galindo J, Lorite JB, Morenas Fda, and Fernández-Argüelles P (2013): Reduction of pain thresholds in fibromyalgia after very low-intensity magnetic stimulation: a double-blinded, randomized placebo-controlled clinical trial. *Pain Res Manag.* 18 (6): e101-6
301. Magill R, Waters W, Bray G, Volaufova J, Smith S, Lieberman H, McNevin N, and Ryan D (2003): Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine, and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. *Nutr Neurosci.* 6 (4): 237-46
302. Mahoney M and Olmstead M (2013): Neurobiology of an endophenotype: modeling the progression of alcohol addiction in rodents. *Curr Opin Neurobiol.* 23 (4): 607-14.
303. Mainen Z and Kepecs A (2009): Neural representation of behavioral outcomes in the orbitofrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 19 (1): 84-91
304. Mammarella N, Domenico AD, Palumbo R and Fairfield B (2016): Noradrenergic modulation of emotional memory in aging. *Ageing Res Rev.* 27 : 61-66
305. Maquet P (2000): Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res.* 9 (3): 207-31
306. Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, Frenckell Rv, and Franck G (1990): Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res.* 513 (1): 136-43
307. Martins R, Andersen M, Garbuio S, Bittencourt L, Guindalini C, Shih M, Hoexter M, Bressan R, Castiglioni M, and Tufik S (2010): Dopamine transporter regulation during four nights of REM sleep deprivation followed by recovery--an in vivo molecular imaging study in humans. *Sleep.* 33 (2): 243-51
308. Maskos U, Molles B, Pons S, Besson M, Guiard B, Guilloux J, Evrard A, Cazala P, Cormier A, Mameli-Engvall M, Dufour N, Cloëz-Tayarani I, Bemelmans A, Mallet J, Gardier A, David V, Faure P, Granon S, and Changeux J (2005): Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature.* 436 (7047): 103-7
309. Mathur B and Lovinger D (2012): Serotonergic action on dorsal striatal function. *Parkinsonism Relat Disord.* 1 : S129-31
310. McCarley R (2007): Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med Rev.* 8 (4): 302-30
311. McCoy J and Strecker R (2011): The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiology of Learning and Memory.* 96 (4): 564-582
312. McDermott C, LaHoste G, Chen C, Musto A, Bazan N and Magee J (2003): Sleep Deprivation Causes Behavioral, Synaptic, and Membrane Excitability Alterations in Hippocampal Neurons. *J Neurosci.* 23 (29): 9687-95
313. McEwen B (2006): Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. *Metabolism.* 55 (10 Suppl 2): S20-3
314. McKenna B, Dickinson D, Orff H and Drummond S (2007): The effects of one night of sleep deprivation on known-risk and ambiguous-risk decisions. *J Sleep Res.* 16 (3): 245-52

315. McKlveen J, Myers B and Herman J (2015): The medial prefrontal cortex: coordinator of autonomic, neuroendocrine and behavioural responses to stress. *J Neuroendocrinol.* 27 (6): 446-56
316. McNamara R, Dalley J, Robbins T, Everitt B and Belin D (2010): Trait-like impulsivity does not predict escalation of heroin self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 212 (4): 453-64
317. Meerlo P, Koehl M, vanderBorghet K and Turek F (2002): Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neuroendocrinol.* 14 (5): 397-402
318. Meerlo P, Mislberger R, Jacobs B, Heller H and McGinty D (2009): New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss. *Sleep Med Rev.* 13 (3): 187-94
319. Meerlo P, Sgoifo A and Suchecki D (2008): Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Medicine Reviews* 12 (3): 197-210
320. Mezick E, Matthews K, Hall M, Kamarck T, Buysse D, Owens J, and Reis S (2009): Intra-individual variability in sleep duration and fragmentation: associations with stress. *Psychoneuroendocrinology.* 34 (9): 1346-54
321. Mihindou C, Guillem K, Navailles S, Vouillac C and Ahmed S (2013): Discriminative inhibitory control of cocaine seeking involves the prelimbic prefrontal cortex. *Biol Psychiatry.* 73 (3): 271-9.
322. Miller M, Donovan C, VanHorn J, German E, Sokol-Hessner P and Wolford G (2009): Unique and persistent individual patterns of brain activity across different memory retrieval tasks. *Neuroimage.* 48 (3): 625-35
323. Mislberger R (2005): Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev.* 49 (3): 429-54
324. Miu A, Crişan L, Chiş A, Ungureanu L, Drugă B and Vulturar R (2012): Somatic markers mediate the effect of serotonin transporter gene polymorphisms on Iowa Gambling Task. *Genes Brain Behav.* 11 (4): 398-403
325. Mobini S, Body S, Ho M, Bradshaw C, Szabadi E, Deakin J, and Anderson I (2002): Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl).* 160 (3): 290-8
326. Mollicone D, Dongen HV, Rogers N, Banks S and Dinges D (2010): Time of day effects on neurobehavioral performance during chronic sleep restriction. *Aviat Space Environ Med.* 81 (8): 735-44
327. Monti J (2011): Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev.* 15 (4): 269-81
328. Monti J and Jantos H (2008): The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog Brain Res.* 172 : 625-46
329. Moore R (1978): Neural control of pineal function in mammals and birds. *J Neural Transm Suppl.* (13): 47-58
330. Moore R (1983): Organization and function of a central nervous system circadian oscillator: the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed Proc.* 42 (11): 2783-9
331. Mu Q, Mishory A, Johnson K, Nahas Z, Kozel F, Yamanaka K, Bohning D, and George M (2005): Decreased brain activation during a working memory task at rested baseline is associated with vulnerability to sleep deprivation. *Sleep.* 28 (4): 433-46
332. Munafò M, Yalcin B, Willis-Owen S and Flint J (2008): Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data. *Biol Psychiatry.* 63 (2): 197-206
333. Murphy E, Kraak L, Broek Jvd, Nordquist R and Staay Fvd (2015): Decision-making under risk and ambiguity in low-birth-weight pigs. *Anim Cogn.* 18 (2): 561-72
334. Must A, Horvath S, Nemeth V and Janka Z (2013): The Iowa Gambling Task in depression - what have we learned about sub-optimal decision-making strategies? *Front Psychol.* 4 732
335. Must A, Szabó Z, Bódi N, Szász A, Janka Z and Kéri S (2006): Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord.* 90 (2-3): 209-15
336. Myers B, McKlveen J and Herman J (2014): Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: implications for the energetics of stress. *Front Neuroendocrinol.* 35 (2): 180-96
337. Nakagawa H and Okumura N (2010): Coordinated regulation of circadian rhythms and homeostasis by the suprachiasmatic nucleus. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 86 (4): 391-409

338. Narayanan N and Laubach M (2008): Neuronal correlates of post-error slowing in the rat dorsomedial prefrontal cortex. *J Neurophysiol.* 100 (1): 520-5
339. Narayanan N and Laubach M (2006): Top-down control of motor cortex ensembles by dorsomedial prefrontal cortex. *Neuron.* 52 (5): 921-31
340. Njomboro P, Deb S and Humphreys G (2012): Apathy symptoms modulate motivational decision making on the Iowa gambling task. *Behav Brain Funct.* 8 : 63
341. Nolen-Hoeksema S (1991): Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol.* 100 (4): 569-82
342. Nolen-Hoeksema S, Morrow J and Fredrickson B (1993): Response styles and the duration of episodes of depressed mood. *J Abnorm Psychol.* 102 (1): 20-8
343. Norbury A and Husain M (2015): Sensation-seeking: Dopaminergic modulation and risk for psychopathology. *Behav Brain Res.* 288:79-93
344. Novati A, Hulshof H, Koolhaas J, Lucassen P and Meerlo. P (2011): Chronic sleep restriction causes a decrease in hippocampal volume in adolescent rats, which is not explained by changes in glucocorticoid levels or neurogenesis. *Neuroscience.* 190 : 145-55
345. Nowak M, Page K and Sigmund K (2000): Fairness versus reason in the ultimatum game. *Science.* 289 (5485): 1773-5
346. Nyhus E and Barceló F (2009): The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn.* 71 (3): 437-51
347. Ogilvie R and Broughton R (1976): sleep deprivation and measures of emotionality in rats. *Psychophysiology.* 13 (3): 249-60
348. Ongür D and Price J (2000): The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex.* 10 (3): 206-19
349. Oonk M, Davis C, Krueger J, Wisor J and Dongen HV (2015): Sleep deprivation and time-on-task performance decrement in the rat psychomotor vigilance task. *Sleep.* 38 (3): 445-51
350. Opmeer E, Kortekaas R and Aleman A (2010): Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Prog Neurobiol.* 92 (2): 112-33
351. Orsini C, Moorman D, Young J, Setlow B and Floresco S (2015): Neural mechanisms regulating different forms of risk-related decision-making: Insights from animal models. *Neurosci Biobehav Rev.* 58 : 147-67
352. Oualian C and Gisquet-Verrier P (2010): The differential involvement of the prelimbic and infralimbic cortices in response conflict affects behavioral flexibility in rats trained in a new automated strategy-switching task. *Learn Mem.* 17 (12): 654-68
353. Oudiette D, Dealberto M, Ugucioni G, Golmard J, Merino-Andreu M, Tafti M, Garma L, Schwartz S, and Arnulf I (2012): Dreaming without REM sleep. *Conscious Cogn.* 21 (3): 1129-40
354. Overall K (2000): Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 24 (5): 727-76
355. Packard M and McGaugh J (1996): Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem.* 65 (1): 65-72
356. Pais-Vieira M, Lima D and Galhardo V (2007): Orbitofrontal cortex lesions disrupt risk assessment in a novel serial decision-making task for rats. *Neuroscience.* 45 (1): 225-31
357. Pais-Vieira M, Mendes-Pinto M, Lima D and Galhardo V (2009): Cognitive impairment of prefrontal-dependent decision-making in rats after the onset of chronic pain. *Neuroscience.* 161 (3): 671-9.
358. Palombo D, Keane M and Verfaellie M (2015): How does the hippocampus shape decisions? *Neurobiol Learn Mem.* 125:93-7
359. Parasuraman R and Jiang Y (2012): Individual differences in cognition, affect, and performance: behavioral, neuroimaging, and molecular genetic approaches. *Neuroimage.* 59 (1): 70-82
360. Parker L (2014): Conditioned flavor avoidance and conditioned gaping: rat models of conditioned nausea. *Eur J Pharmacol.* 722:122-33
361. Patanaik A, Zagorodnov V, Kwoh C and Chee M (2014): Predicting vulnerability to sleep deprivation using diffusion model parameters. *J Sleep Res.* 23 (5): 576-84

362. Patti C, Zanin K, Sanday L, Kameda S, Fernandes-Santos L, Fernandes H, Andersen M, Tufik S, and Frussa-Filho R (2010): Effects of sleep deprivation on memory in mice: role of state-dependent learning. *Sleep*. 33 (12): 1669-79
363. Paulus M (2005): Neurobiology of decision-making: quo vadis? *Brain Res Cogn Brain Res*. 23 (1): 2-10
364. Paus T, Petrides M, Evans A and Meyer E (1993): Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol*. 70 (2): 453-69
365. Paxinos G and Franklin K (2001): *The mouse brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, San Diego, CA, USA.
366. Pellow S, Chopin P, File S and Briley M (1985): Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 14 (3): 149-67
367. Peñalva R, Lancel M, Flachskamm C, Reul J, Holsboer F and Linthorst A (2003): Effect of sleep and sleep deprivation on serotonergic neurotransmission in the hippocampus: a combined in vivo microdialysis/EEG study in rats. *Eur J Neurosci*. 17 (9): 1896-906
368. Penfield W and Milner B (1958): Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 79 (5): 475-97
369. Penolazzi B, Leone L and Russo P (2013): Individual differences and decision making: when the lure effect of gain is a matter of size. *PLoS One*. 8 (3): e58946
370. Perogamvros L and Schwartz S (2012): The roles of the reward system in sleep and dreaming. *Neurosci Biobehav Rev*. 36 (8): 1934-51
371. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan R and Frith C (2006): Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*. 442 (7106): 1042-5
372. Peyrache A, Khamassi M, Benchenane K, Wiener S and Battaglia F (2009): Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat Neurosci*. 12 (7): 919-26
373. Piazza P, Deminière J, LeMoal M and Simon H (1989a): Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*. 245 (4925): 1511-3
374. Piazza P, Deminière J, Moal ML and Simon H (1989b): Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*. 245 (4925): 1511-3
375. Piazza P, Deroche-Gamonet D, Rouge-Pont F and Moal ML (2000): Vertical shifts in self-administration dose-response functions predict a drug-vulnerable phenotype predisposed to addiction. *J Neurosci*. 20 (11): 4226-32
376. Piazza P and LeMoal M (1997): Glucocorticoids as a biological substrate of reward: physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Brain Res Rev*. 25 (3): 359-72
377. Picard N and Strick P (1996): Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*. 6 (3): 342-53
378. Piérard C, Liscia P, Philippin J, Mons N, Lafon T, Chauveau F, Beer PV, Drouet I, Serra A, Jouanin J, and Béracochéa D (2007): Modafinil restores memory performance and neural activity impaired by sleep deprivation in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 88 (1): 55-63
379. Piérard C, Liscia P, Valteau M, Drouet I, Chauveau F, Huart B, Bonneau D, Jouanin J, Beaumont M, and Béracochéa D (2006): Modafinil-induced modulation of working memory and plasma corticosterone in chronically-stressed mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 83 (1): 1-8.
380. Pilcher J, Bergmann B, Fang V, Refetoff S and Rechtschaffen A (1990): Sleep deprivation in the rat: XI. The effect of guanethidine-induced sympathetic blockade on the sleep deprivation syndrome. *Sleep*. 13 (3): 218-31
381. Pine D, Cohen P, Gurley D, Brook J and Ma Y (1998): The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 55 (1): 56-64.
382. Ping F, Shang J, Zhou J, Zhang H and Zhang L (2012): 5-HT(1A) receptor and apoptosis contribute to interferon- α -induced "depressive-like" behavior in mice. *Neurosci Lett*. 514 (2): 173-8.
383. Pittaras E, Callebert J, Chennaoui M, Rabat A and Granon S (2016): Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice. *Brain Struct Funct*. Epub ahead of print

384. Pittaras E, Cressant A, Serreau P, Bruijtel J, Dellu-Hagedorn F, Callebert J, Rabat A, and Granon S (2013): Mice gamble for food: individual differences in risky choices and prefrontal cortex serotonin. *J Addict Res Ther* S4 : 011
385. Polzella D (1975): Effects of sleep deprivation on short-term recognition memory. *J Exp Psychol Hum Learn*. 104 (2): 194-200
386. Porsolt R, Bertin A and Jalfre M (1978): "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol*. 51 (3): 291-4
387. Poudel G, Jones R, Innes C, Watts R, Signal T and Bones P (2009): fMRI correlates of behavioural microsleeps during a continuous visuomotor task. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2919-22
388. Pratt W and Mizumori S (2001): Neurons in rat medial prefrontal cortex show anticipatory rate changes to predictable differential rewards in a spatial memory task. *Behav Brain Res*. 123 (2): 165-83
389. Preston S, Buchanan T, Stansfield R and Bechara A (2007): Effects of anticipatory stress on decision making in a gambling task. *Behav Neurosci*. 121 (2): 257-63
390. Proctor D, Williamson R, Latzman R, Waal Fd and Brosnan S (2014): Gambling primates: reactions to a modified Iowa Gambling Task in humans, chimpanzees and capuchin monkeys. *Anim Cogn*. 17 (4): 983-95
391. Rabat A, Gomez-Merino D, Roca-Paixao L, Bourgard C, Beers PV, Dispersyn G, Guillard M, Bourrilhon C, Drogou C, Arnal P, Sauvet F, Leger D, and Chennaoui M (en soumission): Taying efficient while you are sleepy, it depends ! Differential kinetics in alteration and recovery of cognitive processes from a chronic sleep debt.
392. Ragozzino M (2007): The contribution of the medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and dorsomedial striatum to behavioral flexibility. *Ann N Y Acad Sci*. 1121 : 355-75
393. Ramdani C, Carbonnell L, Rabat A, Meckler C, Burle B, Hasbroucq T, and Vidal F (2013): Sleep deprivation affects the sensitivity of proactive and reactive action monitoring: a behavioural and ERP analysis. *Biol Psychol*. 93 (1): 237-45
394. Rao H, Korczykowsk M, Pluta J, Hoang A and Detre J (2008): Neural correlates of voluntary and involuntary risk taking in the human brain: an fMRI Study of the Balloon Analog Risk Task (BART). *Neuroimage*. 42 (2): 902-10
395. Rasmussen K, Morilak D and Jacobs B (1986): Single unit activity of locus coeruleus neurons in the freely moving cat. I. During naturalistic behaviors and in response to simple and complex stimuli. *Brain Res*. 371 (2): 324-34
396. Ravassard P, Hamieh A, Joseph M, Fraize N, Libourel P, Lebarillier L, Arthaud S, Meissirel C, Touret M, Malleret G, and Salin P (2016): REM Sleep-Dependent Bidirectional Regulation of Hippocampal-Based Emotional Memory and LTP. *Cereb Cortex*. 26 (4): 1488-500
397. Ravassard P, Hamieh A, Malleret G and Salin P (2015): Paradoxical sleep: A vigilance state to gate long-term brain plasticity? *Neurobiol Learn Mem*. 122:4-10
398. Rechtschaffen A and Bergmann B (2002): Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*. 25 (1): 18-24
399. Regestein Q, Natarajan V, Pavlova M, Kawasaki S, Gleason R and Koff E (2010): Sleep debt and depression in female college students. *Psychiatry Res*. 176 (1): 34-9
400. Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington H, Xiao G, Kumar A, Russo S, Graham A, Tsankova N, Kippin T, Kerstetter K, Neve R, Haggarty S, McKinsey T, Bassel-Duby R, Olson E, and Nestler E (2007): Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*. 56 (3): 517-29
401. Revel F, Gottowik J, Gatti S, Wettstein J and Moreau J (2009): Rodent models of insomnia: a review of experimental procedures that induce sleep disturbances. *Neurosci Biobehav Rev*. 33 (6): 874-99
402. Rice M and Cragg S (2008): Dopamine spillover after quantal release: rethinking dopamine transmission in the nigrostriatal pathway. *Brain Res Rev*. 58 (2): 303-13
403. Rich E and Shapiro M (2009): Rat prefrontal cortical neurons selectively code strategy switches. *J Neurosci*. 29 (22): 7208-19
404. Ritter L, Meador-Woodruff J and Dalack G (2004): Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*. 68 (1): 65-73
405. Rivalan M, Ahmed S and Dellu-Hagedorn F (2009): Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa Gambling Task. *Biol Psychiatry*. 66 (8): 743-9.

406. Rivalan M, Coutureau E, Fitoussi A and Dellu-Hagedorn F (2011): Inter-Individual Decision-Making Differences in the Effects of Cingulate, Orbitofrontal, and Prelimbic Cortex Lesions in a Rat Gambling Task. *Front Behav Neurosci.* 5 22
407. Rivalan M, Grégoire S and Dellu-Hagedorn F (2007): Reduction of impulsivity with amphetamine in an appetitive fixed consecutive number schedule with cue for optimal performance in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 192 (2): 171-82
408. Rivalan M, Valton V, Seriès P, Marchand A and Dellu-Hagedorn F (2013): Elucidating poor decision-making in a rat gambling task. *PLoS One.* 8 (12): e82052.
409. Robinson E, Eagle D, Economidou D, Theobald D, Mar A, Murphy E, Robbins T, and Dalley J (2009): Behavioural characterisation of high impulsivity on the 5-choice serial reaction time task: specific deficits in 'waiting' versus 'stopping'. *Behav Brain Res.* 196 (2): 310-6
410. Robinson O, Bond R and Roiser J (2015): The impact of stress on financial decision-making varies as a function of depression and anxiety symptoms. *PeerJ.* 770.
411. Rodgers R and Johnson N (1995): Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 52 (2): 297-303
412. Rogers R (2011): The roles of dopamine and serotonin in decision making: evidence from pharmacological experiments in humans. *Neuropsychopharmacology.* 36 (1): 114-32
413. Rogers R, Lancaster M, Wakeley J and Bhagwagar Z (2004): Effects of beta-adrenoceptor blockade on components of human decision-making. *Psychopharmacology (Berl).* 172 (2): 157-64
414. Rogers R, Owen A, Middleton H, Williams E, Pickard J, Sahakian B, and Robbins T (1999): Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci.* 19. 20 (9029-38):
415. Rolls A, Colas D, Adamantidis C, Carter M, Lanre-Amos T, Helle H, and Lecea Ld (2011): Optogenetic disruption of sleep continuity impairs memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108 (32): 13305-10
416. Roman V, Walstra I, Luiten PGM and Meerlo P (2005): Too little sleep gradually desensitizes the serotonin 1A receptor system. *SLEEP.* 28 (12): 1505-1510
417. Rose J and Woolsey C (1948): Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. *J Comp Neurol.* 89 (3): 279-347
418. Ross J (1965): NEUROLOGICAL FINDINGS AFTER PROLONGED SLEEP DEPRIVATION. *Arch Neurol.* 12 (399-403):
419. Rubin R, Watson P, Duff M and Cohen N (2014): The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. *Front Hum Neurosci.* 8 : 742
420. Rudebeck P, Walton M, Smyth A, Bannerman D and Rushworth M (2006): Separate neural pathways process different decision costs. *Nat Neurosci.* 9 (9): 1161-8
421. Rupp T, Wesensten N and Balkin T (2012): Trait-like vulnerability to total and partial sleep loss. *Sleep.* 35 (8): 1163-72
422. Rupp T, Wesensten N, Bliese P and Balkin T (2009): Banking sleep: realization of benefits during subsequent sleep restriction and recovery. *Sleep.* 32 (3): 311-21
423. Ruskin D, Liu C, Dunn K, Bazan N and LaHoste G (2004): Sleep deprivation impairs hippocampus-mediated contextual learning but not amygdala-mediated cued learning in rats. *Eur J Neurosci.* 19 (11): 3121-4
424. Rypma B, Berger J, Prabhakaran V, Bly B, Kimberg D, Biswal B, and D'Esposito M (2006): Neural correlates of cognitive efficiency. *Neuroimage.* 33 (3): 969-79
425. Rypma B and D'Esposito M (2000): Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nat Neurosci.* 3 (5): 509-15
426. Sandi C and Richter-Levin G (2009): From high anxiety trait to depression: a neurocognitive hypothesis. *Trends Neurosci.* 32 (6): 312-20
427. Saper C, Scammell T and Lu J (2005): Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 437 (7063): 1257-63
428. Sargent J, Tanski S, Stoolmiller M and Hanewinkel R (2010): Using sensation seeking to target adolescents for substance use interventions. *Addiction.* 105 (3): 506-14
429. Schwabe L and Wolf O (2011): Stress-induced modulation of instrumental behavior: from goal-directed to habitual control of action. *Behav Brain Res.* 219 (2): 321-8
430. Schwarz L and Luo L (2015): Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol.* 25 (21): R1051-6

431. Schweimer J and Hauber W (2005): Involvement of the rat anterior cingulate cortex in control of instrumental responses guided by reward expectancy. *Learn Mem.* 12 (3): 334-42
432. Seamans J, Lapish C and Durstewitz D (2008): Comparing the prefrontal cortex of rats and primates: insights from electrophysiology. *Neurotox Res.* 14 (2-3): 249-62
433. Senthilvelan M, Ravindran R, Samson J and Devi R (2006): Serotonin turnover in different duration of sleep recovery in discrete regions of young rat brain after 24 h REM sleep deprivation. *Brain Dev.* 28 (8): 526-8
434. Serreau P, Chabout j, Suarez s, Naudé j and Granon s (2011): Beta2-containing neuronal nicotinic receptors as major actors in the flexible choice between conflicting motivations. *Behav Brain Res.* 225 (1): 151-9.
435. Sesack S, Carr D, Omelchenko N and Pinto A (2003): Anatomical substrates for glutamate-dopamine interactions: evidence for specificity of connections and extrasynaptic actions. *Ann N Y Acad Sci.* 1003 : 36-52
436. Sgoifo A, Buwalda B, Roos M, Costoli T, Merati G and Meerlo P (2006): Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitary-adrenocortical stress reactivity in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 31 (2): 197-208
437. Shidara M, Aigner T and Richmond B (1998): Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials. *J Neurosci.* 18 (7): 2613-25
438. Shura R, Hurley R and Taber K (2014): Insular cortex: structural and functional neuroanatomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 26 (4): 276-82
439. Shurman B, Horan W and Nuechterlein K (2005): Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophr Res.* 72 (2-3): 215-24
440. Siegel M (2005): Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature.* 437 (7063): 1264-71
441. Silva R, Chehin A, Kameda S, Takatsu-Coleman A, Abílio V, Tufik S, and Frussa-Filho R (2004): Effects of pre- or post-training paradoxical sleep deprivation on two animal models of learning and memory in mice. *Neurobiol Learn Mem.* 82 (2): 90-8
442. Simonneaux V and Ribelayga C (2003): Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev.* 55 (2): 325-95
443. Simpson E, Morud J, Winiger V, Biezonski D, Zhu J, Bach M, Malleret G, Polan H, Ng-Evans S, Phillips P, Kellendonk C, and Kandel E (2014): Genetic variation in COMT activity impacts learning and dopamine release capacity in the striatum. *Learn Mem.* 21 (4): 205-14
444. Sinz H, Zamarian L, Benke T, Wenning G and Delazer M (2008): Impact of ambiguity and risk on decision making in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 46 (7): 2043-55
445. Skinner G, Damasceno F, Gomes A and Almeida Od (2011): Increased pain perception and attenuated opioid antinociception in paradoxical sleep-deprived rats are associated with reduced tyrosine hydroxylase staining in the periaqueductal gray matter and are reversed by L-dopa. *Pharmacol Biochem Behav.* 99 (1): 94-9
446. Spaeth A, Goel N and Dinges D (2012): Managing neurobehavioral capability when social expediency trumps biological imperatives. *Prog Brain Res.* 199 : 377-98
447. Steinberg L (2005): Cognitive and affective development in adolescence. *Trends Cogn Sci.* 9 (2): 69-74
448. Stern Y (2002): What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 8 (3): 448-60
449. Stiedl O, Pappa E, Konradsson-Geuken A and Ögren S (2015): The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT1A and 5-HT7 and its interaction in emotional learning and memory. *Front Pharmacol.* 6 : 162
450. Stoltenberg S, Lehmann M, Anderson C, Nag P and Anagnopoulos C (2011): Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and childhood trauma are associated with individual differences in decision making. *Front Genet.* 2 : 33.
451. Stopper C, Green E and Floresco S (2014): Selective involvement by the medial orbitofrontal cortex in biasing risky, but not impulsive, choice. *Cereb Cortex.* 24 (1): 154-62
452. Stranahan A (2011): Similarities and differences in spatial learning and object recognition between young male C57Bl/6J mice and Sprague-Dawley rats. *Behav Neurosci.* 125 (5): 791-5

453. Streck E, Scaini G, Jeremias G, Rezin G, Gonçalves C, Ferreira G, Réus G, Resende W, Valvassori S, Kapczinski F, Andersen M, and Quevedo J (2015): Effects of Mood Stabilizers on Brain Energy Metabolism in Mice Submitted to an Animal Model of Mania Induced by Paradoxical Sleep Deprivation. *Neurochem Res.* 40 (6): 1144-1152
454. Suchecki D, Tiba P and Tufik S (2002): Paradoxical sleep deprivation facilitates subsequent corticosterone response to a mild stressor in rats. *Neurosci Lett.* 320 (1-2): 45-8
455. Sugam J, Day J, Wightman R and Carelli R (2012): Phasic nucleus accumbens dopamine encodes risk-based decision-making behavior. *Biol Psychiatry.* 71 (3): 199-205
456. Taub J (1977): Behavioral and psychological correlates of a difference in chronic sleep duration. *Biol Psychol.* 5 (1): 29-45
457. Tempesta D, Couyoumdjian A, Curcio G, Moroni F, Marzano C, DeGennaro L, and Ferrara M (2010): Lack of sleep affects the evaluation of emotional stimuli. *Brain Res Bull.* 82 (1-2): 104-8
458. Terasawa Y, Kurosaki Y, Iбата Y, Moriguchi Y and Umeda S (2015): Attenuated sensitivity to the emotions of others by insular lesion. *Front Psychol.* 6 : 1314
459. Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannal R, Wagner H, Thorne D, Popp K, Rowland L, Welsh A, Balwinski S, and Redmond D (2000): Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res.* 9 (4): 335-52
460. Thorpe S, Rolls E and Maddison S (1983): The orbitofrontal cortex: neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res.* 49 (1): 93-115
461. Tiba P, Oliveira M, Rossi V, Tufik S and Suchecki D (2008): Glucocorticoids are not responsible for paradoxical sleep deprivation-induced memory impairments. *Sleep.* 31 (4): 505-15
462. Tilbrook A and Clarke I (2006): Neuroendocrine mechanisms of innate states of attenuated responsiveness of the hypothalamo-pituitary adrenal axis to stress. *Front Neuroendocrinol.* 27 (3): 285-307
463. Timmerman M, Ceulemans E, Roover KD and Leeuwen KV (2013): Subspace K-means clustering. *Behav Res Methods.* 45 (4): 1011-23
464. Timo-Iaria C, Negrão N, Schmidek W, Hoshino K, Menezes CLd and Rocha TLd (1970): Phases and states of sleep in the rat. *Physiol Behav.* 5 (9): 1057-62
465. Tobler I, Murison R, Ursin R, Ursin H and Borbély A (1983): The effect of sleep deprivation and recovery sleep on plasma corticosterone in the rat. *Neurosci Lett.* 35 (3): 297-300
466. Toplak M, Jain U and Tannock R (2005): Executive and motivational processes in adolescents with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Funct.* 1 (1): 8
467. Toplak M, Sorge G, Benoit A, West R and Stanovich K (2010): Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. *Clin Psychol Rev.* 30 (5): 562-81
468. Touret M, Sallanon-Moulin M and Jouvet M (1995): Awakening properties of modafinil without paradoxical sleep rebound: comparative study with amphetamine in the rat. *Neurosci Lett.* 189 (1): 43-6
469. Trulsson M and Jacobs B (1979): Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain Res.* 163 (1): 135-50
470. Tsankova N, Renthal W, Kumar A and Nestler E (2007): Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci.* 8 (5): 355-67
471. Tuerke K, Limebeer C, Fletcher P and Parker L (2012): Double Dissociation between Regulation of Conditioned Disgust and Taste Avoidance by Serotonin Availability at the 5-HT₃ Receptor in the Posterior and Anterior Insular Cortex. *J Neurosci.* 32 (40): 13709-17
472. Tufik S, Andersen M, Bittencourt L and Mello M (2009): Paradoxical sleep deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research. *An Acad Bras Cienc.* 81 (3): 521-38
473. Turnbull O, Evans C, Bunce A, Carzolio B and O'connor J (2005): Emotion-based learning and central executive resources: an investigation of intuition and the Iowa Gambling Task. *Brain Cogn.* 57 (3): 244-7
474. Ukponmwan O, Poel-Heisterkamp A and Dzoljic M (1986a): REM sleep deprivation antagonizes morphine-induced akinesia and catalepsy. *Sleep.* 9 (3): 415-22

475. Ukponmwan O, Ruprecht J and Dzoljic M (1986b): An analgesic effect of enkephalinase inhibition is modulated by monoamine oxidase-B and REM sleep deprivations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 332 (4): 376-9
476. Upton D, Bishara A, Ahn W and Stout J (2011): Propensity for risk taking and trait impulsivity in the Iowa Gambling Task. *Pers Individ Dif.* 50 (4): 492-495
477. Uylings H, Groenewegen H and Kolb B (2003): Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res.* 146 (1-2): 3-17
478. VandenBos R, Davies W, Dellu-Hagedorn F, Goudriaan A, Granon S, Homberg J, Rivalan M, Swendsen J, and Adriani W (2013a): Cross-species approaches to pathological gambling: a review targeting sex differences, adolescent vulnerability and ecological validity of research tools. *Neurosci Biobehav Rev.* 37(10 Pt 2): 2454-71.
479. vandenBos R, Harteveld M and Stoop H (2009): Stress and decision-making in humans: performance is related to cortisol reactivity, albeit differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 34 (10): 1449-58
480. VandenBos R, Homberg J and Visser Ld (2013b): A critical review of sex differences in decision-making tasks: focus on the Iowa Gambling Task. *Behav Brain Res.* 238 95-108.
481. vandenBos R, Jolles J, vanderKnaap L, Baars A and deVisser L (2012): Male and female Wistar rats differ in decision-making performance in a rodent version of the Iowa Gambling Task. *Behav Brain Res.* 234 (2): 375-9.
482. vandenBos R, Koot s and deVisser l (2014): A rodent version of the Iowa Gambling Task: 7 years of progress. *Front Psychol.* 5 : 203.
483. VandenBos R, Lathuis W, denHeijer E, vanderHarst J and Spruijt B (2006a): Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav Res Methods.* 38 (3): 470-8.
484. vandenBos R, vanderHarst J, Jonkman S, Schilders M and Spruijt B (2006b): Rats assess costs and benefits according to an internal standard. *Behav Brain Res.* 171 (2): 350-4
485. VanDeWerd H, Rajkowska G, Evers P and Uylings H (2010): Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic characterization of the prefrontal cortical areas in the mouse. *Brain Struct Funct.* 214 (4): 339-53
486. VanDongen H (2005): Brain activation patterns and individual differences in working memory impairment during sleep deprivation. *Sleep.* 28 (4): 386-8
487. VanDongen H (2012): Connecting the dots: from trait vulnerability during total sleep deprivation to individual differences in cumulative impairment during sustained sleep restriction. *Sleep.* 35 (8): 1031-3
488. VanDongen H, Baynard M, Maislin G and Dinges D (2004): Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep.* 27 (3): 423-33
489. VanDongen H and Belenky G (2009): Individual differences in vulnerability to sleep loss in the work environment. *Ind Health.* 47 (5): 518-26
490. VanDongen H, Maislin G, Mullington J and Dinges D (2003a): The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep.* 26 (2): 117-26
491. VanDongen H, Rogers N and Dinges D (2003b): Sleep debt: Theoretical and empirical issues. *Sleep and Biological Rhythms.* 1 5-13
492. vanEnkhuizen J, Acheson D, Risbrough V, Drummond S, Geyer M and Young J (2014): Sleep deprivation impairs performance in the 5-choice continuous performance test: similarities between humans and mice. *Behav Brain Res.* 261 40-8
493. VanHasselt F, DeVisser L, Tieskens J, Cornelisse S, Baars A, Lavrijsen M, Krugers H, vandenBos R, and Joëls M (2012): Individual variations in maternal care early in life correlate with later life decision-making and c-fos expression in prefrontal subregions of rats. *PLoS One.* 7 (5): e37820.
494. VanHorn J, Irimia A, Torgerson C, Chambers M, Kikinis R and Toga A (2012): Mapping connectivity damage in the case of Phineas Gage. *PLoS One.* 7 (5): e37454
495. Varin C, Rancillac A, Geoffroy H, Arthaud S, Fort P and Gallopin T (2015): Glucose Induces Slow-Wave Sleep by Exciting the Sleep-Promoting Neurons in the Ventrolateral Preoptic Nucleus: A New Link between Sleep and Metabolism. *J Neurosci.* 35 (27): 9900-11

496. Venkatraman V, Chuah Y, Huettel S and Chee M (2007): Sleep deprivation elevates expectation of gains and attenuates response to losses following risky decisions. *Sleep*. 30 (5): 603-9
497. Vertes R (2004): Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*. 51 (1): 32-58
498. Vertes R (2006): Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience*. 142 (1): 1-20
499. Vidal F, Hasbroucq T, Grapperon J and Bonnet M (2000): Is the 'error negativity' specific to errors? *Biol Psychol*. 51 (2-3): 109-28
500. Vidal F, Meckler C and Hasbroucq T (2015): Basics for sensorimotor information processing: some implications for learning. *Front Psychol*. 6 : 33
501. Volkow N, Wang G, Telang F, Fowler J, Logan J, Wong C, Ma J, Pradhan K, Tomasi D, Thanos P, Ferré S, and Jayne M (2008): Sleep deprivation decreases binding of [¹¹C]raclopride to dopamine D2/D3 receptors in the human brain. *J Neurosci*. 28 (34): 8454-61
502. Volz K, Schubotz R and Cramon Yv (2006): Decision-making and the frontal lobes. *Curr Opin Neurol*. 19 (4): 401-6
503. Wagar B and Dixon M (2006): Affective guidance in the Iowa gambling task. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 6 (4): 277-90
504. Walker M (2009): The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci*. 1156 168-97
505. Walker M and vanderHelm E (2009): Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol Bull*. 135 (5): 731-48
506. Wallis J and Miller E (2003): Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci*. 18 (7): 2069-81
507. Walton M, Bannerman D, Alterescu K and Rushworth M (2003): Functional specialization within medial frontal cortex of the anterior cingulate for evaluating effort-related decisions. *J Neurosci*. 23 (16): 6475-9
508. Wassum K and Izquierdo A (2015): The basolateral amygdala in reward learning and addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 57 : 271-83
509. Watts A, Gritton H, Sweigart J and Poe G (2012): Antidepressant suppression of non-REM sleep spindles and REM sleep impairs hippocampus-dependent learning while augmenting striatum-dependent learning. *J Neurosci*. 32 (39): 13411-20
510. Weiskrantz L (1956): Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *J Comp Physiol Psychol*. 49 (4): 381-91
511. Wesensten N, Belenky G, Thorne D, Kautz M and TJ TB (2004): Modafinil vs. caffeine: effects on fatigue during sleep deprivation. *Aviat Space Environ Med*. 75 (6): 520-5.
512. West E, DesJardin J, Gale K and Malkova L (2011): Transient inactivation of orbitofrontal cortex blocks reinforcer devaluation in macaques. *J Neurosci*. 31 (42): 15128-35
513. Whitton A, Treadway M and Pizzagalli D (2015): Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 28 (1): 7-12
514. Wiers C, Shumay E, Cabrera E, Shokri-Kojori E, Gladwin T, Skarda E, Cunningham S, Kim S, Wong T, Tomasi D, Wang G, and Volkow N (2016): Reduced sleep duration mediates decreases in striatal D2/D3 receptor availability in cocaine abusers. *Transl Psychiatry*. 6 e752
515. Wikenheiser A and Redish A (2011): Changes in reward contingency modulate the trial-to-trial variability of hippocampal place cells. *J Neurophysiol*. 106 (2): 589-98
516. Winstanley C, Dalley J, Theobald D and Robbins T (2004): Fractionating impulsivity: contrasting effects of central 5-HT depletion on different measures of impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology*. 29 (7): 1331-43
517. Wolf O (2003): HPA axis and memory. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 17 (2): 287-99
518. Womack S, Hook J, Reyna S and Ramos M (2013): Sleep loss and risk-taking behavior: a review of the literature. *Behav Sleep Med*. 11 (5): 343-59
519. Worthy D, Byrne K and Fields S (2014): Effects of emotion on prospection during decision-making. *Front Psychol*. 5 : 591
520. Yechiam E, Hayden E, Bodkins M, O'Donnell B and Hetrick W (2008): Decision making in bipolar disorder: a cognitive modeling approach. *Psychiatry Res*. 161 (2): 142-52

521. Yeo B, Tandi J and Chee M (2015): Functional connectivity during rested wakefulness predicts vulnerability to sleep deprivation. *Neuroimage*. 111 147-58
522. Yin H, Knowlton B and Balleine B (2004): Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning. *Eur J Neurosci*. 19 (1): 181-9
523. Yoo S, Hu P, Gujar N, Jolesz F and Walker M (2007): A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci*. 10 (3): 385-92
524. Yoon T, Okada J, Jung M and Kim J (2008): Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats. *Learn Mem*. 15 (3): 97-105
525. Young J and Shapiro M (2009): Double dissociation and hierarchical organization of strategy switches and reversals in the rat PFC. *Behav Neurosci*. 123 (5): 1028-35.
526. Young J, vanEnkhuizen J, Winstanley C and Geyer M (2011): Increased risk-taking behavior in dopamine transporter knockdown mice: further support for a mouse model of mania. *J Psychopharmacol*. 25 (7): 934-43.
527. Zapata A, Minney V and Shippenberg T (2010): Shift from goal-directed to habitual cocaine seeking after prolonged experience in rats. *J Neurosci*. 30 (46): 15457-63
528. Zeeb F, Baarendse P, Vanderschuren L and Winstanley C (2015): Inactivation of the prelimbic or infralimbic cortex impairs decision-making in the rat gambling task. *Psychopharmacology (Berl)*. 232 : 4481-4491
529. Zeeb F, Robbins T and Winstanley C (2009): Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology Reviews*. 34 (10): 2329-43.
530. Zeeb F and Winstanley C (2013): Functional disconnection of the orbitofrontal cortex and basolateral amygdala impairs acquisition of a rat gambling task and disrupts animals' ability to alter decision-making behavior after reinforcer devaluation. *J Neurosci*. 33 (15): 6434-43.
531. Zeeb F and Winstanley C (2011): Lesions of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex differentially affect acquisition and performance of a rodent gambling task. *J Neurosci*. 31 (6): 2197-204.
532. Zeeb F, Wong A and Winstanley C (2013): Differential effects of environmental enrichment, social-housing, and isolation-rearing on a rat gambling task: dissociations between impulsive action and risky decision-making. *Psychopharmacology (Berl)*. 225 (2): 381-95
533. Zenko C, Bergmann B and Rechtschaffen A (2000): Vascular resistance in the rat during baseline, chronic total sleep deprivation, and recovery from total sleep deprivation. *Sleep*. 23 (3): 341-6
534. Zermatten A, Linden MVd, d'Acremont M, Jermann F and Bechara A (2005): Impulsivity and decision making. *J Nerv Ment Dis*. 193 (10): 647-50
535. Zhou J, Jia C, Feng Q, Bao J and Luo M (2015): Prospective coding of dorsal raphe reward signals by the orbitofrontal cortex. *J Neurosci*. 35 (6): 2717-30
536. Zielinski M, Davis J, Fadel J and Youngstedt S (2013): Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise training on anxiety, spatial memory, and associated neurobiological measures in mice. *Behav Brain Res*. 250 : 74-80
537. Zuckerman M, Murtaugh T and Siegel J (1974): Sensation seeking and cortical augmenting-reducing. *Psychophysiology*. 11 (5): 535-42
538. zuEulenburg P, Baumgärtner U, Treede R and Dieterich M (2013): Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: tactile, nociceptive and vestibular representations. *Neuroimage*. 83 : 75-86

Annexes

Annexe 1 : Article Mice gamble for food: individual differences in risky choices and prefrontal cortex serotonin de **Pittaras E**, Cressant A, Serreau P, Bruijtel J, Dells-Hagedorn F, Callebert J, Rabat A, Granon S publié en 2013 dans *Journal of Addiction Research and Therapy*

Research Article

Open Access

Mice Gamble for Food: Individual Differences in Risky Choices and Prefrontal Cortex Serotonin

Elsa Pittaras^{1,2}, Arnaud Cressant¹, Pierre Serreau¹, Jessica Bruijell¹, Françoise Dellu-Hagedorn³, Jacques Callebert⁴, Arnaud Rabat² and Sylvie Granon^{1*}

¹Centre de Neurosciences Paris Sud, CNRS 8195, Université Paris Sud, Orsay, France

²Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny-sur-Orge, France

³INCLIA, CNRS, Université Bordeaux 2, Bordeaux, France

⁴Hôpital Lariboisière, Paris, France

Abstract

Background: One of the fundamental questions in Neuroscience is to understand how we choose one option instead of another one when we are in uncertain or ambiguous situation.

Some decisions have short- and long-term consequences. The Iowa Gambling Task (IGT) is classically used to study decision-making in humans because it mimics real life situations. By developing a new mice model, we aimed at studying behavioral traits and brain circuits that impact on inter-individual differences in decision making processes.

Methods: 72 male C57Bl/6J mice were used to adapt the IGT. We first attempted to adapt the task in operant chambers from rats' works using long delays as penalties. Our results were not conclusive so we adapted the task to a maze version. Quinine pellets were used as penalties and food pellets as rewards. We also performed behavioral measures of anxiety, novelty exploration, locomotion and social interaction. Finally, we measured levels of monoamines in different brain tissues sampled from the mice subjected to the behavioral task.

Results: We show that transferring directly the protocol of the rat's gambling task to mice using operant conditioning was not successful presumably because of species particularities, such as lower sensitivity to delay penalties. In the maze version, we found that mice exhibited a clear preference for small but safer rewards that allow the maximization of benefits in the long-term. We observed the progressive emergence of inter-individual differences and specific behavioral and biochemical traits for each subgroup. Namely, risk-prone mice exhibited lower 5-HT level in the prefrontal cortex compared to the others.

Conclusion: We were thus able to validate a mouse gambling task and to determine individual profile close to the human and rat results. This study allows us to characterize within a healthy population, subgroups with different behavioral and biochemical profiles.

Keywords: Iowa gambling task; Mice, Gambling; Risky behavior; Uncertainty; Behavioral profile; Inter-individual differences; Prefrontal cortex; Serotonin; Dopamine

Introduction

One of the key questions in Neuroscience is to understand how we choose one option instead of another one when we are in uncertain or ambiguous situation. Making decisions encompasses the integration of potential rewards, punishments and uncertainty of outcomes that may occur both in the short or the long-term [1-3]. Therefore, making efficient decisions requires estimating costs and benefits of different actions.

These processes have been associated to the activity of amygdala, prefrontal cortex, and the reward system both in humans and animals [4]. One test that has been widely adopted to study decision-making in humans is the Iowa Gambling Task (IGT), because it puts back a person in a complex and uncertain situation, close to real life [3]. In this task, the subject has to choose between four decks of cards that look identical but are associated with various money loss and gain. Two of these four decks are associated with a big immediate gain (100\$) but also with large unpredictable money penalties (from 250\$ to 1250\$ withdrawal). These decks, named "disadvantageous decks", are disadvantageous in the long-term because of these large unpredictable penalties. Conversely, the two other decks lead to a small immediate money reward (50\$) but also to unpredictable small money penalties (from 50\$ to 250\$). In the long-term, these decks, named "advantageous decks", are more advantageous than the first two decks. Subjects start to gamble with 2000\$ and only know that they have to find the best way to maximize their gain on the long-term (Figure 1).

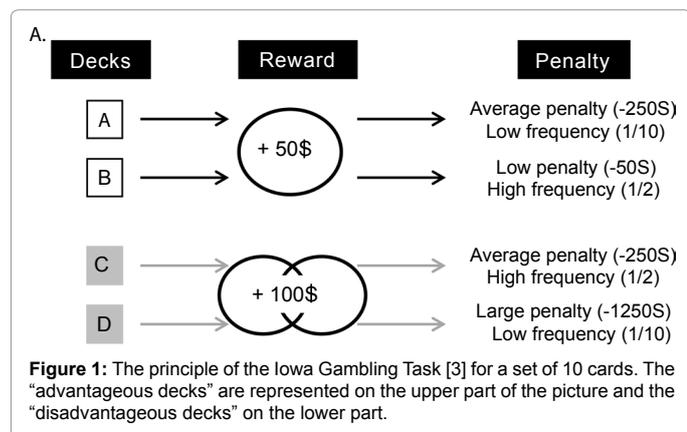
Using the IGT, decision-making deficits have been observed in different pathological populations like in addicted patients [5,6], schizophrenic patients [7,8], patients with feeding disturbances [9], or patients with attention deficit with hyperactivity disorder [10]. In a healthy population, a majority of subjects solves the task successfully. However a small proportion of subject doesn't, thus leading to different subgroups of performers [11]. It may be hypothesize that healthy humans who can't solve the IGT might show a risk factor more important to develop these disorders, as environmental factors are known to significantly favour the emergence of these disorders [12,13]. Understanding the mechanisms underlying decision-making could thus be a key to find successful treatments of neurological or psychiatric disorders, but also to study healthy subjects at risk. Moreover, the recent, and worldwide, legal opportunity for people to gamble on the web increases dramatically the risk for pathological gambling in the human population [14].

*Corresponding author: Sylvie Granon, Centre de Neurosciences Paris Sud, CNRS 8195, Université Paris Sud, Orsay, France, E-mail: sylvie.granon@u-psud.fr

Received May 23, 2013; Accepted June 19, 2013; Published June 26, 2013

Citation: Pittaras E, Cressant A, Serreau P, Bruijell J, Dellu-Hagedorn F, et al. (2013) Mice Gamble for Food: Individual Differences in Risky Choices and Prefrontal Cortex Serotonin. J Addict Res Ther S4: 011. doi:10.4172/2155-6105.S4-011

Copyright: © 2013 Pittaras E, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



Inter-individual differences are particularly emphasized when decision depends on several factors, e.g., when it relies on several stimuli, on past outcomes, when the probability to experiment losses or gains varied. This kind of situation, frequently encountered in the real life, is emulated during the IGT [11]. The IGT is quite unique in its way to allow the study of decision making in a conflicting situation and in showing inter-individual variability in performance.

The interest to develop a rodent version of this task is therefore crucial because of the opportunity to investigate specific brain regions and circuits involved in the task, the impact of environmental factors, and their molecular and genetic correlates. Moreover, a mouse version of this task is expected to allow the study of decision making defects and their biochemical, molecular, or genetic bases in pathological and healthy animals thanks to the large spectrum of genetically modified mice. Several authors adapted in different ways the IGT in rats [12,15-20] and mice [16,21,22]. Inter-individual variability was also observed in rats [20]. In addition, lesion of the ventro-medial part of the prefrontal cortex (vmPFC) led to poor performance both in humans [3] and in rats [20].

Here we aim at adapting the IGT in mice, based on different rodent protocols, in order to favour the emergence of inter-individual differences. First we adapted the task in operant chambers [15,20]. Second, we focused on the adaptation of the task in a maze [16].

Our results first revealed that adapting to mice an operant task originally developed for rats might be unsuccessful because of species differences. Nevertheless, by adapting a gambling protocol we found appropriate conditions to show that mice can develop preferences for small immediate rewards in order to maximize their benefits in the long-term, like in rats and humans, providing that we use appropriate penalties. Finally, we observed inter-individual differences during the MGT and determined specific behavioural and biochemical traits for each subgroup.

Materials and Methods

Animals

72 male C57Bl/6J mice, bred in Charles' River facilities (Orleans, France) between 10 to 12 weeks old at the beginning of the experiments, were used. Mice were housed by two or three in a temperature controlled room (21°C ± 2°C) with a 12 h light/dark cycle (light on at 8:00 a.m.). All experiments were performed during the light cycle between 9:00 a.m. and 6:00 p.m. Mice were isolated during three weeks after the completion of the Mouse Gambling Task in order to perform

the Social Interaction Task (SIT).

According to the experiment mice could be either food deprived (if the reward was food) or water deprived (if the reward was liquid). Food and water were given to adjust and maintain mice at 85% of their free feeding weight. For experiment that didn't request deprivation mice received standard food and water *ad libitum*.

Animals were treated according to the ethical standards defined by the Centre National de la Recherche Scientifique for animal health and care with strict compliance with the EEC recommendations (n°86/609).

Behavioral Apparatus and Procedures

Mouse gambling task in operant chambers

Apparatus: This part of the work was based on previous rat's works [15,20]. Eight identical operant chambers (20 cm × 24 cm × 16 cm) were used (Imetric, Pessac, France). Operant chambers contained four holes equipped with infrared beams detecting nose pokes and which could be illuminated. Each box included a house light system delivering approximately 20 lux of white diffuse light, a tone speaker and a magazine located on the wall opposite to the holes and was connected to a syringe of 5 ml that delivered liquid rewards. The magazine was equipped with an infrared beam detecting head entries. Rewards consisted of sweet condensed milk (Nestlé) diluted at 10% in water.

Mice were given one daily experimental session. Between each mouse the operant chamber was cleaned with a solution of 10% of alcohol.

Procedures: Before being trained in the MGT procedure *per se*, mice had to associate a nose poke with the delivery of a reward in the magazine, and to be aware that small (14.5 µl) and high (29 µl) rewards existed.

During *learning sessions*, animals had to make a nose poke only when the center hole was illuminated (all other holes were blocked). One nose poke led to the delivery of a small reward in the magazine, and lighting off the operant chamber. A mouse went to the next step only if it obtained 80 rewards during two consecutive days. To reach the criterion a maximum of ten sessions was necessary for three mice out of twelve; the remaining mice needed fewer sessions.

During the *cue guided sessions*, the task was quite similar except that 4 holes were available for nose pokes but only one of them was randomly illuminated and led to reward delivery if a nose poke was detected. For example, if at the beginning of a trial hole A was illuminated, a nose poke in this hole led to the reward while a nose poke in any other hole led to the beginning of a new trial without delivery of any reward. This procedure, aimed to push animals to explore each hole, continued daily until mice got 70 rewards for two consecutive days. A maximum of twelve sessions was necessary for four mice to reach the criterion. The other mice went to the next step before doing the twelve sessions. After reaching the criteria, mice made one more session, which lasted 30 min. No criterion of performance was fixed for this session.

During the *Low versus High Reward sessions*, animals had to make a nose poke in one of the four holes when it was illuminated. There were only two 15-min sessions: during the first one, a nose poke led to the delivery of one reward while during the second one, a nose poke led to the delivery of two rewards. No criterion was fixed for this step.

Finally, mice were submitted to the *Mouse Gambling Task* (maximal duration: 30 min). Four holes were illuminated and mice were free to

choose one of the four holes leading to the delivery of one reward and, according to different probability, to a time-out (which varied from 4 sec to 440 sec). Each hole was associated with a different outcome: holes A and B led to a low reward and a short penalty (8 or 4 sec) with low (1/4) and high (1/2) probability respectively. Holes C and D led to a high reward and a long penalty (220 or 440 sec) with low (1/2) or high (1/4) probability respectively. To maximize their gains mice would have to choose mostly short immediate rewards associated with short time-outs, and to avoid higher immediate rewards associated with longer penalties (Figure 2).

We assessed the effect of the duration of the session: first we made 10 sessions which lasted 30 min; second, we made 15 sessions which lasted 60 min, and third we made 1 session which lasted 120 min. So each mouse made 26 MGT sessions in total.

Mouse gambling task in a four arm maze

This version of the MGT took place in a maze made of four transparent arms (20 cm long × 10 cm wide), a start box (20 cm × 20 cm) and a choice area. Between each mouse the maze was cleaned with a 10% of alcohol solution.

Mice were first food deprived and habituated to eat food pellets in operant chambers during 10 daily sessions. They had to make one nose poke into the central hole to obtain one food pellet. Animals ate a maximum of 65 pellets during the 30 min daily session. After habituation to the pellets in the operant chamber, the MGT started in the four arm maze.

This version was conducted as described previously [16]. Briefly, reward was standard food pellets while penalty consisted of food pellets previously steep in a 180 mM solution of quinine [16]. These pellets were unpalatable but not uneatable. If mice consumed quinine pellets voluntarily they were excluded from the study.

At the end of each arm mice found different outcomes: “risky” arms had a low probability (1/10) to lead to 3 food pellets, and a high probability (9/10) to lead to 3 quinine pellets. “Safe” arms had a high probability (8/10) to lead to 1 food pellet and a low probability (2/10) to lead to 1 quinine pellet. The position of food or quinine outcomes was randomly assigned to each arm before the experiment started, and this repartition was randomly assigned among animals (Figure 3).

Behavioral procedure: Each mouse was habituated to the maze for 5 min the first day (i.e. before the beginning of the trials), and

during 2 min for subsequent days. During the first habituation day, food pellets were put directly on the floor of the maze to train animals to eat in the maze. If mice didn't eat any food pellets during the first habituation a second similar 5-min habituation period was conducted the second day.

Each trial began with the mouse placed in the starting box for 15 sec. Then it was free to choose one of the four arms and allowed to eat pellets at the end of the arm. The mouse was then put back in its home cage for 30 sec while the floor of the maze was cleaned with a solution of 10% alcohol. Once the mouse reached the middle of one arm, its choice was considered made and it was not allowed to correct it. Each mouse was given 10 daily trials for 10 days (for a total of 100 trials as in the human task). If a mouse didn't make a choice within 2 min, it was returned in the start box during 15 sec. If the mouse still didn't make any choice during the next 2 min, an omission was scored. Mice that didn't make any choice after 5 days were excluded from the study.

If a mouse chose the same arm 90% of the time or more for the last three sessions, it was discarded because of presumed spatial bias.

Subgroup formation: To separate animals into three subgroups based on their choices in the MGT, we used the k-mean clustering separation [23] using IBM SPSS software. Each animal belongs to a set that had the closest mean to its own performance value. Values of individual performance that were used for the k-mean clustering were means shown by each mouse for the three last MGT sessions.

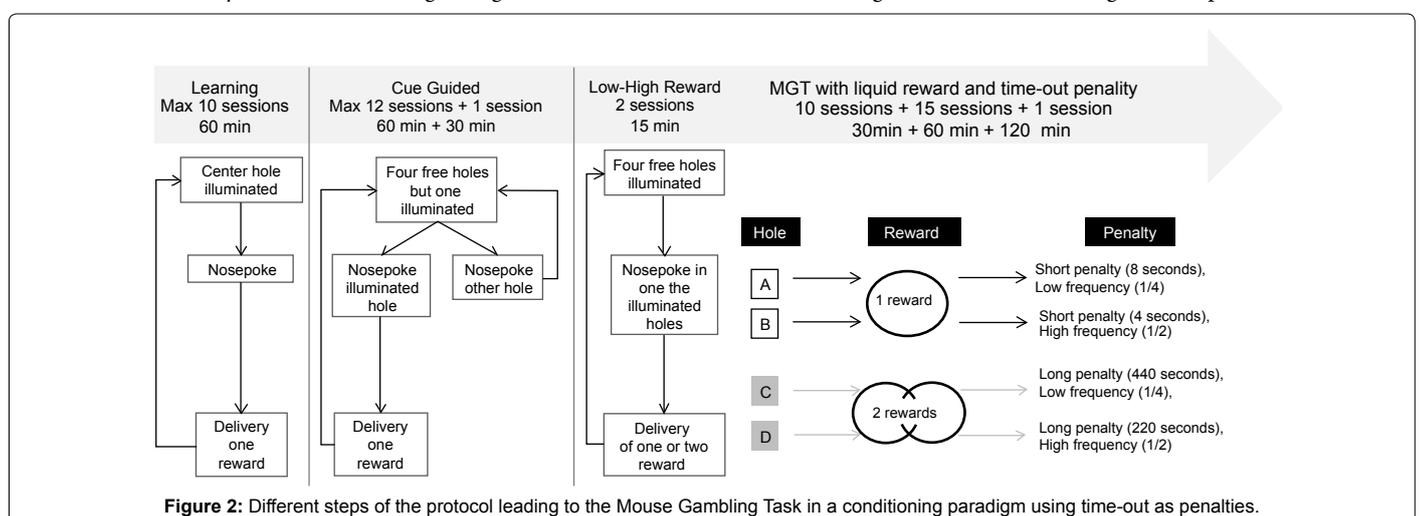
Following the MGT, mice were all tested in the other behavioral task in the same order: novelty exploration, light/dark anxiety test, emergence test and social interaction task.

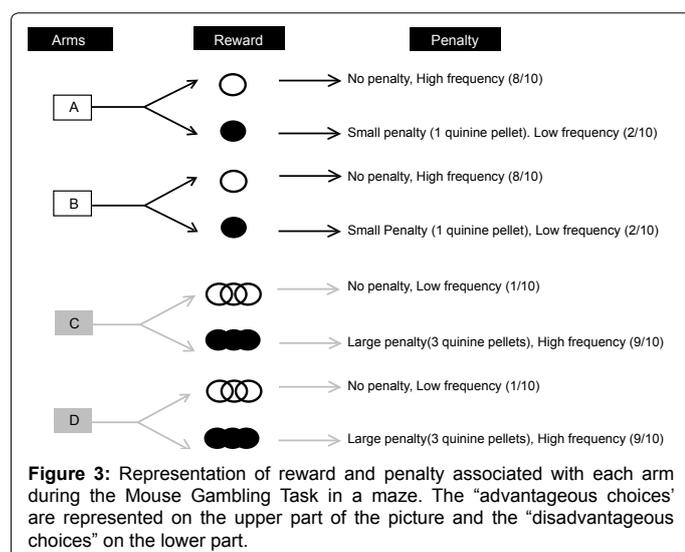
Novelty exploration

Novelty exploration was measured in a transparent empty Plexiglas cage (50 cm × 30 cm × 30 cm). We virtually divided the surface of the floor in eight equal areas and determined locomotor activity of the animal by scoring the number of visited areas. We also scored the number of rearing (against the wall or not) and of grooming. We gently put the animal in the center of the cage and scored the different criteria for 10 min. We distinguished the first and last 5 min of the experiment as an index of habituation. The light was set at 100 lux in the middle of the cage. Between each mouse, the cage was cleaned with 10% of alcohol. Scoring was made on line.

Emergence task

Risk taking was measured in a large white openfield (diameter of





110 cm and light set at 100 lux in the middle) connected to a small black start box (20 cm × 20 cm) protected from light by a cover.

The experiment lasted 15 min and began with the animal in the black box. The time took by the mouse to exit the small black box and emerge in the openfield was recorded. The animal was considered in the openfield if it had the head and the 2 forepaws in. We also recorded the total time spent in the openfield, the number of visit in its center (surface equal to 20% of the total area), and the number of transitions between the openfield and the small black box.

The apparatus was cleaned between each mouse with 10% of alcohol. Scoring was made on line.

Light-dark anxiety task

The apparatus (Imetronic, Pessac, France) was fully automated and made of two small boxes (20 cm × 20 cm): one black and protected from light by a cover and the other one white and brightly illuminated (1200 Lux).

The experiment lasted 10 min. The mouse was gently placed in the corner of the light box and could move freely from one compartment to the other through a dark corridor. The data was computerized automatically (Imetronic, Pessac, France). The behavioral measures were: initial latency to escape the light box, number of entries in the dark box, and total time spent in the light compartment. Between each mouse, the apparatus was cleaned with a solution of 10% alcohol.

Social Interaction Task (SIT)

The Social Interaction Task was conducted as describe previously [24]. This task took place in transparent Plexiglas cage (50 cm × 30 cm × 30 cm) containing clean bedding for each dyad of mice. The light in the room was provided by indirect white bulbs and was set at 100 lux in the middle of the cage. The day of the experiment, each tested animal (named “host”) was allowed to visit alone the novel environment during 30 min. After this habituation period, a visitor mouse was introduced in the cage for 8 min. Host mice were isolated for three weeks prior to the SIT in order to increase its motivation for social contact while visitors were reared in social cages (4 mice per cage). The experimental cage was located on a table, under a numeric video camera (Hercules) connected to a computer located outside of the experimental room for video recording and off line analyses.

We scored off-line manually the duration of social contacts, the number of follow behaviors as well as dominance and aggressive behaviors. Dominance behavior was reflected by the number of time the host mouse put its forepaws on the back or on the head of the visitor. Aggressiveness was reflected by the number of attacks and tail rattling that the host mouse performed [24].

In addition, we analyzed in more detail the social behavior of the two extreme “safe” and “risky” subgroups with the MiceProfiler software [24]. It allowed us to discriminate different subtypes of social contact (e.g., oro-oral, oro-genital and side) and the duration of postures previously shown to be important for flexible decision-making in various behavioral tasks [24,25]. Notably, we quantified the time spent in short “stop” behaviors. Such posture doesn’t reflect fearful behavior or anxiety of any kind as it was not scored when animals were completely immobile for long periods, as freezing would be. Rather, it matched with very slow movements (<1.75 cm/sec), when animals didn’t necessarily go forward. During these short stop behaviors, mice could thus rear, sniff, and make scanning head movements [25]. These stop behaviors were shown to be of particular importance because they constitute choice points, either during social interaction [24] or novelty exploration [25].

Analysis of brain monoamines

Analysis of brain monoamines was made approximately 4 months after completion of the last behavioral task. In order to determine constitutive brain levels of monoamines in mice, we dissected out two brains areas of the mice: the medial prefrontal cortex and the dorsal striatum. All animals were killed by short exposure to volatile anesthetic (isoflurane) immediately followed by cervical dislocation. Prefrontal cortex and striatum were rapidly dissected under a binocular microscope and frozen in dry ice. Prior to analysis, brain tissues were crushed in 200 µl of 0.2 M perchloric acid and centrifuged at 22000 g for 20 min at 4°C. The supernatants were collected and filtered through a 10 kDa membrane (Nanosep, Pall) by centrifugation at 7000 g. Then, a 20 µl aliquot of each sample was analyzed for serotonin by fluorometric detection (Kema). The amounts of catecholamines (dopamine and noradrenaline), 5-HT, and their metabolites (DOPAC, HVA, and 5HIAA) were measured by electrochemical detection on a serial array of coulometric flow-through graphite electrodes (CoulArray, ESA) (Gamache).

The analysis, data reduction, and peak identification were fully automated. Results were expressed as femtomoles/mg fresh tissue [26,27].

Statistical analysis

MGT: To see if the preference during the MGT differed from chance level, we used a Student t test. We used repeated measures ANOVA to see if there was a subgroup effect, a session effect, or an interaction session X subgroup. Post-hoc t tests were used when appropriate. The non-parametric Kruskal Wallis test was subsequently used to assess differences between the subgroups at each session, as the number of animals in each subgroup was small.

Other behavioral tasks: The non-parametric Kruskal Wallis test was used to evidence the differences between the 3 subgroups for all parameters of the various behavioral tasks. To compare only two subgroups together we used the non-parametric Mann Whitney test.

To see if animals showed normal habituation in the various behavioral tests we used repeated measures ANOVAs followed by non-parametric Wilcoxon Signed Rank when appropriated.

Results

Among the 72 mice one died and 9 were excluded from the study because they didn't reach behavioral criterions detailed in the Materials and Methods section.

Mouse gambling task in operant chamber

As illustrated on Figure 4, we first observed that mice did not show any preference for the different options. Indeed, even after 10 daily 30-min sessions, the percentage of advantageous choices was at chance level (*t* test; $p > 0.05$).

When sessions lasted for 60 or 120 min, mice did not show any preferences either (*t* test; NS). Some sessions were statistically different from each other (*t* test : session 2 \neq session 12, $p = 0.0349$; session 2 \neq session 24, $p = 0.0474$; session 5 \neq session 23, $p = 0.0406$; session 5 \neq session 24, $p = 0.0449$; session 6 \neq session 23, $p = 0.0363$; session 6 \neq session 24, $p = 0.0411$; session 7 \neq session 23, $p = 0.0499$; session 11 \neq session 24, $p = 0.0414$; session 13 \neq session 24, $p = 0.0485$). However,

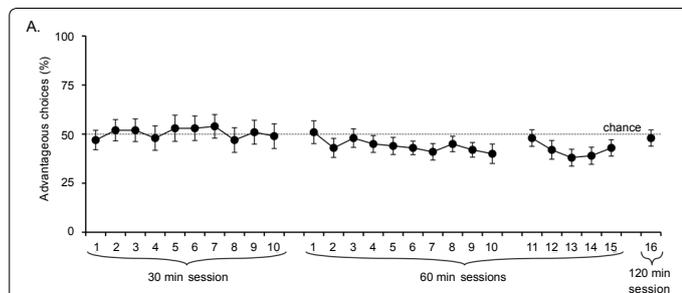


Figure 4: Performance of mice (mean per cent of advantageous options) during the MGT in a conditioning paradigm using time out as penalties ($n = 12$). Mean \pm SEM; * $p < 0.05$.

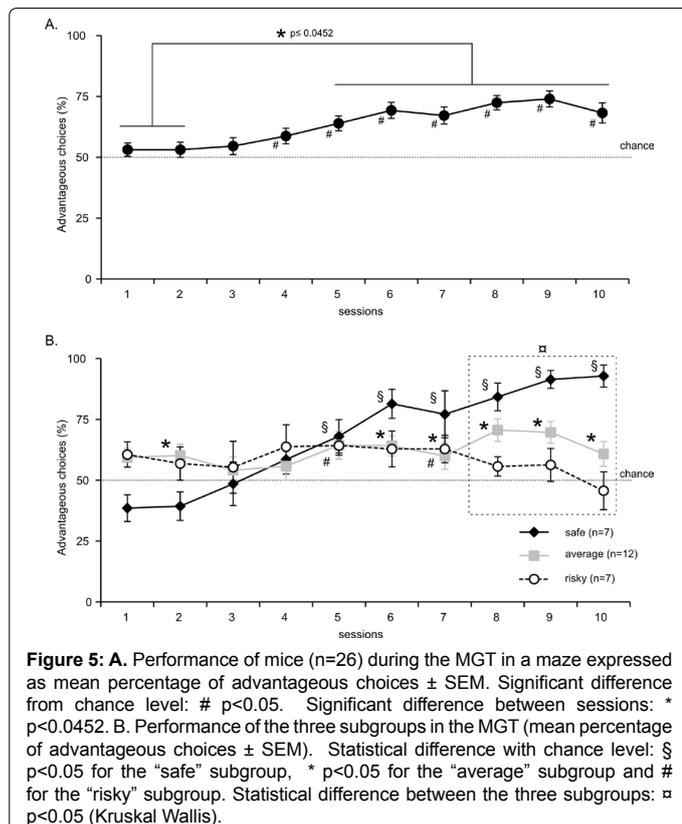


Figure 5: A. Performance of mice ($n = 26$) during the MGT in a maze expressed as mean percentage of advantageous choices \pm SEM. Significant difference from chance level: # $p < 0.05$. Significant difference between sessions: * $p < 0.0452$. B. Performance of the three subgroups in the MGT (mean percentage of advantageous choices \pm SEM). Statistical difference with chance level: § $p < 0.05$ for the "safe" subgroup, * $p < 0.05$ for the "average" subgroup and # for the "risky" subgroup. Statistical difference between the three subgroups: □ $p < 0.05$ (Kruskal Wallis).

these differences were not stable.

Whatever the duration of the experiment, mice did not show any stable preference between advantageous and disadvantageous options, when the penalty was represented by a time-out.

Mouse gambling task in a four arms maze

We reasoned that time-out as penalty may not be as negative for mice as it is for rats. We therefore decided to change the nature of the penalty and conducted the experiment in a maze, which allows the possibility to use food pellets as positive outcomes, and quinine pellets as negative ones.

Four mice were discarded because they developed a spatial bias.

Results showed that at the beginning of the experiment, mice chose equally between the different options (Figure 5A). However, from session 4, the majority of mice chose more often the advantageous options compared to chance level (*t* test: $p < 0.01$). Unlike in operant chambers, there was an increase in the percentage of advantageous choices. Moreover, this increase remained stable (*t* test: session 5 didn't differ from sessions 6 to 10, $p > 0.05$). There was a significant session effect (Repeated measurement ANOVA, $F_{2,9} = 7.212$, $p < 0.0001$) and post-hoc tests revealed that sessions 1 and 2 differed significantly from sessions 5 to 10 (*t* test, $p < 0.0452$).

Our results showed that from session 4, most mice chose advantageous options, and their preference for advantageous outcomes was steady.

Subgroup formation and inter-individual preferences

When considering the whole group, mice initially investigated equally the different options. However, they didn't exhibit similar level of preference at the end of the experiment (Figure 5B). We thus used the k-means clustering method to separate the 3 subgroups statistically. The calculation was based on the mean of the animal's preferences for the 3 last sessions to ensure of the stability of preference. Indeed, some mice developed a tendency to choose more often the "risky" options while others strongly preferred the "safe" options. Finally, another subgroup of mice has an intermediate preference pattern. The three subgroups are thereafter called "safe", "average", and "risky".

Three mice that had the same mean of performance for the three last sessions could belong either to the "average" or to the "risky" groups. As their performance was closer to that of animals with average performance than to the risky one, we put them in the "average" subgroup.

Preferences of each group of mice during the 10 daily sessions are represented in (Figure 5B). Seven out of twenty-six animals chose significantly more often safe options at the end of the experiment (*t* test for session 8: $Z = 6.492$, $p = 0.0006$; session 9: $Z = 3.042$, $p = 0.0227$; session 10: $Z = 10.190$, $p < 0.0001$). In contrast, seven animals chose as frequently "risky" and "safe" options for the 3 last MGT sessions (*t* test for session 5: $t = 3.873$, $p = 0.0082$; session 7: $t = 2.465$, $p = 0.0488$; session 8: $Z = 1.549$, $p = 0.1723$; session 9: $Z = 1.013$, $p = 0.3500$; session 10: $Z = -0.596$, $p = 0.5729$). Twelve mice out of twenty-six mice showed significantly lower preference for safe options than animals of the "safe" subgroup (60% of advantageous choices versus 85%, Figure 5B) (*t* test for session 8: $Z = 6.564$, $p < 0.0001$; session 9: $Z = 6.127$, $p < 0.0001$; session 10: $Z = 3.027$, $p < 0.0001$).

There was a significant interaction session X subgroup (repeated measures ANOVA: $F_{2,18} = 4.578$; $p < 0.0001$). Moreover, there was a

significant difference between the 3 subgroups for session 1 (Kruskall Wallis, $H=8.371$; $p=0.0152$), 8, 9 and 10 (Kruskall Wallis, $p<0.0035$).

Behavioral and biochemical characterization of the 3 subgroups

Novelty exploration: The 3 subgroups didn't show any difference for locomotor activity (Kruskall Wallis: $H=2.174$, $p=0.3373$). However, despite a similar activity, only mice of the "safe" and "average" subgroups showed habituation during novelty exploration (repeated measures ANOVA, time effect: $F_{2,1}=24.817$, $p<0.0001$; Wilcoxon: "safe" $Z=-2.366$; $p=0.0180$; "average" $Z=-2.824$, $p=0.0047$; "risky": $Z=-1.352$; $p=0.1763$) (Figure 6C).

The 3 subgroups did not show any significant difference for the number of rearing during this task ($H=1.992$, $p=0.3693$; data not shown). In addition, we observed a similar transfer in all subgroups from the rearings against the wall to the free ones (when the animal reared without touching the walls) with time (Wilcoxon Signed Rank; safe: wall, $Z=-2.366$; $p=0.0180$; free: $Z=-2.207$; $p=0.0277$; average: wall, $Z=-2.049$; $p=0.0409$; free: $Z=-2.934$; $p=0.0033$; risky: wall, $Z=-2.366$; $p=0.0180$; free: $Z=-2.201$; $p=0.0277$).

Social behavior: Social behaviors did not differ between the 3 subgroups. Indeed, there was no statistical difference between subgroups for the social contact duration (Kruskall Wallis: $H=0.375$, $p=0.8292$) and the number of follows (Kruskall Wallis: $H=1.271$, $p=0.5297$) (Figure 6A and 6B). In addition, we measured a significant decrease with time of the duration of social contact for all 3 subgroups (Wilcoxon Signed Rank; safe: $Z=-2.028$; $p=0.0425$; average: $Z=-3.059$; $p=0.0022$; risky: $Z=-2.366$; $p=0.018$) and of the number of follow behavior (Wilcoxon Signed Rank; safe: $Z=-2.196$; $p=0.0280$; average: $Z=-2.934$; $p=0.0033$; risky: $Z=-2.366$; $p=0.0180$) (Figure 6A and 6B), suggesting that all animals showed normal habituation to the task.

Using more detailed analyses with the MiceProfiler software, we observe that animals of the "safe" subgroup spent less time in "stop" behaviors than animals of the "risky" subgroups during SIT (Mann

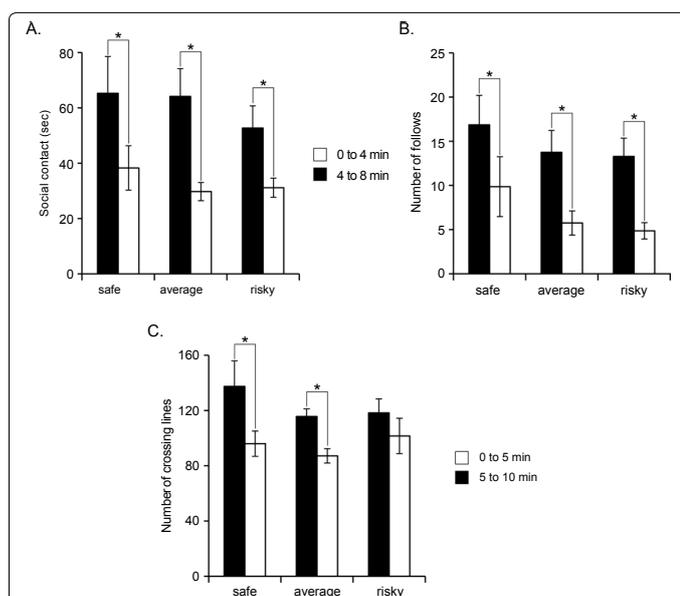


Figure 6: A. Duration of social contact and B. number of follow behaviors during the Social Interaction Task. C. Locomotor activity during the novelty exploration task. All subgroups showed habituation during both behavioral tasks. Mean ± SEM, * $p<0.05$.

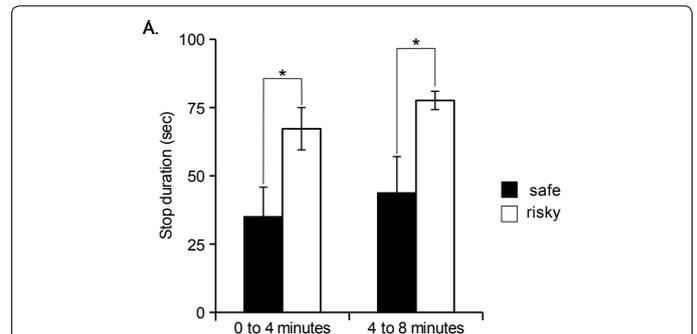


Figure 7: Cumulated time spent in "stop" behaviors (speed <1.75 cm/sec) during the Social Interaction Task for the first and last 4 min of the experiment. Total duration of stop was shorter for animals of the "safe" subgroup, as compared to animals of the "risky" subgroup. Mean ± SEM, * $p<0.05$.

Whitney: 0 to 4 minutes $Z=-2.108$, $p=0.035$; 4 to 8 minutes $Z=-2.364$, $p=0.0181$) (Figure 7). None of the other parameters differed significantly between the 3 subgroups (data not shown).

Anxiety: Emergence and light/dark tasks were used to estimate mice anxiety. It is important to notice that animals started the emergence task in the dark box while they started the light/dark task in the illuminated box. Therefore, initial latency to emerge in the large illuminated open field and to escape the light area (in the light-dark test) had opposite values. Subgroups didn't differ from each other during the emergence task for the latency to emerge (Kruskall Wallis: $H=0.003$, $p=0.9983$), the time spent in the light box (Kruskall Wallis: $H=1.421$, $p=0.4915$), and the mean time per exit (Kruskall Wallis: $H=2.103$, $p=0.3495$). Subgroups didn't differ either during the light/dark task for the latency to escape the light box (Kruskall Wallis: $H=1.672$, $p=0.4335$) and the total time spent in the light area (Kruskall Wallis: $H=0.392$, $p=0.7677$).

Independently of the subgroups, we looked at the repartition of the animal scores around the median (all mice together) for different anxiety parameters and calculated the percentage of animals in each subgroup ("risky", "safe" and "average") with scores above the median. The median of the time spent in the openfield during the emergence task was 51.83. Our results show that 71% of animals with "risky" preference in the MGT were over the median, showing that in the emergence task, the majority of animals with "risky" MGT preference spent more time in the large illuminated openfield than animals of the two other subgroups (Figure 8A). They also crossed more the center of the openfield (57%), which was the more stressful part of the environment, and had an average duration of exit more important (57.1%) than animals of the two other subgroups (Figure 8B).

During the light/dark task, a majority of animals with "risky" MGT preference had shorter latency than mice of other subgroups to exit the light box (42.8%), and spent more time in it than other animals (57%) (Figure 8B).

In conclusion, animals with "risky" MGT preference exhibited a particular pattern during anxiety tasks. They seemed to favor safer behavior at the beginning of the experiment, but then to show more risky or exploratory behaviors, as compared to animals of the two other subgroups (Figure 8).

Brain monoamines: Our data showed that animals with "risky" MGT preference had significantly lower 5-HT level in the PFC than animals of the two other subgroups (Kruskall Wallis: $H=6.295$; $p=0.0430$) whereas all subgroups had similar 5-HT levels in the striatum (Kruskall Wallis: $H=1.216$, $p=0.54445$, Figure 9A). Dopamine levels (Figure 9B) were also similar in all subgroups in the PFC (Kruskall Wallis: $H=0.155$,

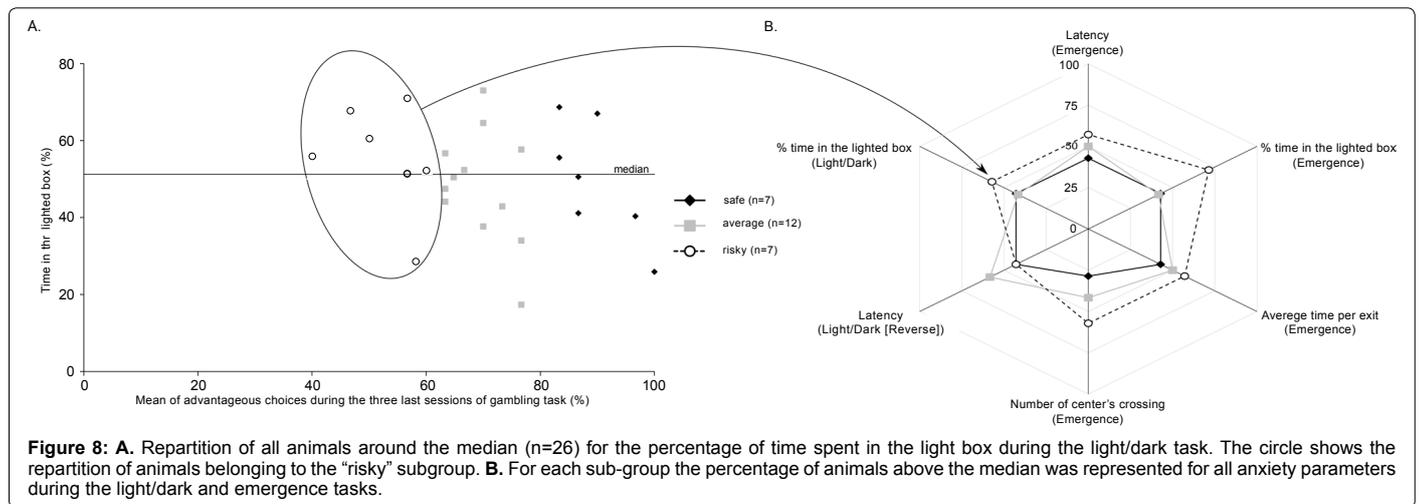


Figure 8: **A.** Repartition of all animals around the median (n=26) for the percentage of time spent in the light box during the light/dark task. The circle shows the repartition of animals belonging to the "risky" subgroup. **B.** For each sub-group the percentage of animals above the median was represented for all anxiety parameters during the light/dark and emergence tasks.

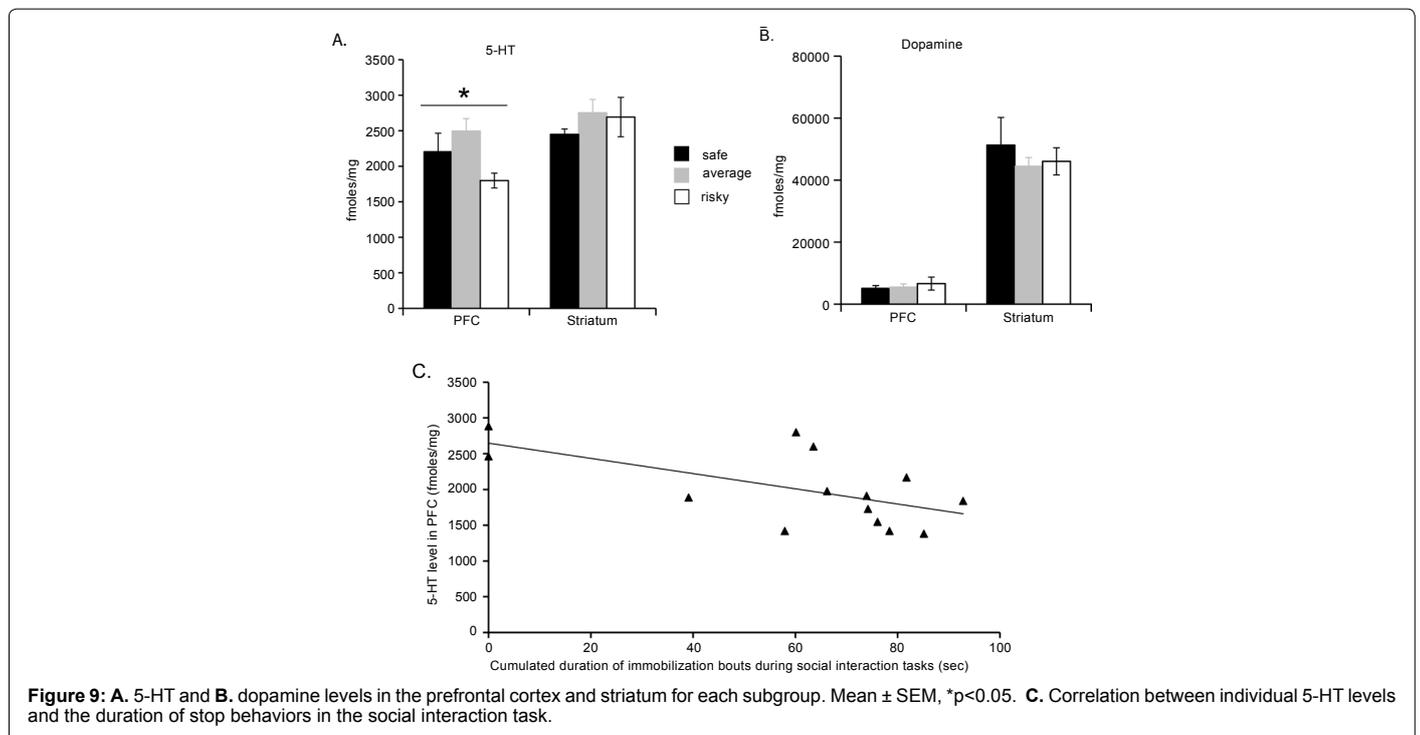


Figure 9: **A.** 5-HT and **B.** dopamine levels in the prefrontal cortex and striatum for each subgroup. Mean \pm SEM, * $p < 0.05$. **C.** Correlation between individual 5-HT levels and the duration of stop behaviors in the social interaction task.

$p=0.9254$) and in the striatum (Kruskall Wallis: $H=0.229$, $p=0.6203$).

In addition, we observed a significant and negative correlation between the level of 5-HT level in the PFC and the duration of stop behaviors during the last 4 min of the social interaction task (Figure 9C; $Z=-2.299$, $p=0.0215$).

In conclusion, mice with "risky" MGT preference exhibited lower 5-HT levels in the PFC than mice of the two other subgroups. Moreover, individual prefrontal 5-HT levels were negatively correlated with the time spent in stop behaviors during the social interaction task ($R=-0.60$, $Z=-2.3$, $p=0.02$).

Discussion

The data reported in the current paper shows that in a gambling task with conflicting options mice progressively favour advantageous choices to disadvantageous ones. Advantageous choices coupled high

probabilities of getting small appetitive rewards with low probabilities to get aversive rewards (safe options). By contrast, disadvantageous choice coupled small probabilities to get large rewards with high probabilities to get aversive rewards (risky options). As a group, mice can thus develop a clear preference for choices that maximize their benefits in the long term, even though making such choices discard putatively large immediate outcomes.

We also revealed inter-individual differences within a group of healthy C57BL/6J mice in the Mouse Gambling Task (MGT). Indeed, approximately 27% of the mice gambled for food and persisted in trying risky options, while others progressively discarded risky options and chose safer ones (27%). We also show here that using delays as penalties was not successful in mice in our conditioning paradigms.

These latter results were surprising for two reasons: first, it was shown that for rats, long delays constituted efficient penalties. Indeed, Rivalan

et al. [15,20] showed that rats generally avoid important immediate gratification associated with a long time-out in order to maximize their gain in the long term. Second, other authors successfully used delays as penalties in a mouse gambling task [18,21,22]. However, the procedure used in these latter works required mice to learn response-outcome contingencies beforehand. Furthermore, no reward was delivered at the same time as a penalty. These two important differences in the paradigm may explain the difference with our current results. It is noticeable that in the human IGT there was no prior learning of response-outcome contingencies. We previously showed that mice avoid choices leading to long delays in a delay-reward procedure [28], suggesting that mice, like rats, can be sensitive to delay and generally prefer avoiding it. The difference between the MGT and the delay reward task is that in the latter, long delays and large rewards are always associated (the probability of having to wait before a gratification is 100% and is known beforehand by the animals). So in the delay reward task mice learn a fixed contingency between the response and the outcome. In the MGT, by contrast, this contingency has a certain probability to occur, making the choices at the same time potentially risky but attractive. It seems that for mice delays which were previously associated with a large reward are not aversive enough to overcome a putative high reward. Moreover, in these previous works [18,21,22], also, delay penalties were much shorter than the ones we used. Therefore an alternative, but not exclusive hypothesis is that mice in our tests used long delays to explore their environment and therefore may not consider a delay as aversive as rats do. This would be consistent with previous results comparing rats and mice strategies showing that mice get more distracted than rats, even in a familiar environment [29]. In order to test other modality of penalties, we tried an aversive sound (unpublished results), and found that as mice get used to it quite rapidly, it couldn't be used successfully. Different reward medium, such as food pellets (unpublished results) also showed no effect.

These multiple attempts led us to use the MGT protocol conducted in a maze developed by Van Den Bos et al. [16]. In this task, the probability of getting quinine pellets instead of appetitive ones was used as penalty. Our experiment replicated and extended the results reported by these authors. Indeed, we show here that mice were able to progressively choose more often safer options, like it has been reported previously [16,21,22].

We extend their findings by showing here that, after forty trials, inter-individual differences emerged, statistically evidenced by the k-mean clustering method [23]. To that regard, we show strong similarity between humans, rats and mice. Indeed, if healthy mice globally favour safer options (this is the case for both "safe" and "average" subgroups), a quarter of them showed steady preference for more risky options that, in the long term, led to lower gain ("risky" subgroup). This proportion of mice with risky choices was in the same range to that observed in healthy humans [5,6,11] and rats [15,20]. Our results open an interesting development with the finding that among a healthy group there is inter-individual differences that allow its subdivision in different subgroups, like what is classically observed in humans [5,6,11], macaques [30] and rats [15,20,31,32].

We excluded that the behavioural differences observed in the MGT were due to gross differences in locomotor activity, exploratory tendencies, habituation or neophobia. However, we confirmed that the behaviour of the "risky" subgroup in the MGT is well related to other risky behaviours, both shown in the light/dark anxiety task and in the emergence test when they were compared to the two other subgroups ("average" and "safe"). These results are in accordance with those reported in IGT performed in humans [3,5,6] and in RGT performed in

rats [15,20]. Therefore, mice with risky performance during the MGT share similar behavioural traits with those of other species. It must be noticed, however, that there are still some features of the MGT that may be improved in order to match more closely the human version, notably the systematic wins following any choice, and the number of different options (4 distinct ones in the IGT vs. 2 in the MGT).

In addition to the behavioral traits, we observed that the 3 MGT subgroups differed for their level of 5-HT in the PFC, whereas the level of dopamine was similar in the three subgroups, both in the PFC and the striatum. The lower 5-HT level in the PFC of the "risky" subgroup compared to the two other subgroups ("safe" and "average") is reminiscent of previous data showing that rats with a high level of impulsive choices had a lower 5-HT level and metabolism in the medial prefrontal cortex compared to non impulsive rats [33,34]. They are also consistent with others studies conducted either in rats, macaques, or humans, which have linked choices in the gambling task with the level of 5-HT. For example, it has been shown that knockout rats for SERT (Serotonin Transporter) homozygous or heterozygous, having a higher level of extracellular 5-HT, were more likely to choose advantageous options on the long term in the RGT [35] while rats with previous administration of the 8-OH-DPAT, agonist of the 5-HT receptors, had lower performance in the RGT [18]. Humans carrying the short allele of the serotonin transporter linked polymorphic region, that is healthy humans with constitutive lower level of 5-HT, choose more disadvantageous options in the IGT [35]. These results are therefore in agreement with what we observed here, showing that mice with "risky" choices in the MGT had lower prefrontal 5-HT levels than mice that favor more advantageous options [36]. However, these results do not preclude changes in other neurotransmitters and this should be the focus of further studies.

We additionally observed that there was a significant and negative correlation between the prefrontal level of 5-HT and the duration of "stop" during the social interaction task. Longer periods of stop behaviors have been previously shown to favor exploratory behavior by allowing head scanning movements, rearings and information processing [25] and to favor decision-making [24]. It is therefore interesting to observe that mice with a "risky" MGT profile make longer stops in a social decision-making task and have lower prefrontal 5-HT levels, suggesting that these mice favor exploration of possible outcomes, both in social and MGT contexts. By contrast, mice with a "safe" MGT profile make shorter stops in the social task and show higher prefrontal 5-HT levels, suggesting that they tend to favor lower exploration of possible outcomes but concentrate on safer ones.

In conclusion, we show that there is a good validity of the MGT as it provides an interesting way to study decision-making processes in mice, with the possibility of distinguishing individual differences. As we have access to multiple mice models for endophenotypes of different neurodegenerative or psychiatric disorders, this work opens the ways to the identification of the molecular and cellular bases of phenotypic traits related with poor decision-making, either in the healthy or unhealthy population.

References

1. Doya K (2008) Modulators of decision making. *Nat Neurosci* 11: 410-416.
2. de Visser L, Homberg JR, Mitsogiannis M, Zeeb FD, Rivalan M, et al. (2011) Rodent versions of the Iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Front Neurosci* 5: 109.
3. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50: 7-15.

4. Granon S and Floresco S (2009) Functional neuroanatomy of flexible behaviors in mice and rats. Endophenotypes of psychiatric and neurodegenerative disorders in rodents models 83-103.
5. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, et al. (2001) Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39: 376-389.
6. Bechara A, Dolan S, Hindes A (2002) Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 40: 1690-1705.
7. Kim YT, Sohn H, Kim S, Oh J, Peterson BS, et al. (2012) Disturbances of motivational balance in chronic schizophrenia during decision-making tasks. *Psychiatry Clin Neurosci* 66: 573-581.
8. Shurman B, Horan WP, Nuechterlein KH (2005) Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophr Res* 72: 215-224.
9. Cavedini P, Bassi T, Ubbiali A, Casolari A, Giordani S, et al. (2004) Neuropsychological investigation of decision-making in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 127: 259-266.
10. Toplak ME, Jain U, Tannock R (2005) Executive and motivational processes in adolescents with Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Funct* 1: 8.
11. van den Bos R, Homberg J, de Visser L (2013) A critical review of sex differences in decision-making tasks: focus on the Iowa Gambling Task. *Behav Brain Res* 238: 95-108.
12. de Visser L, van der Knaap LJ, van de Loo AJ, van der Weerd CM, Ohl F, et al. (2010) Trait anxiety affects decision-making differently in healthy men and women: towards gender-specific endophenotypes of anxiety. *Neuropsychologia* 48: 1598-1606.
13. Rivalan M, Blondeau C, Dellu-Hagedorn F (2009) Modeling symptoms of mental disorders using a dimensional approach in the rat. In: *Endophenotypes of psychiatric and neurodegenerative disorders in animal models*, pp. 15-40. Research Signpost Editions, Kerala, India.
14. Kessler RC, Hwang I, LaBrie R, Petukhova M, Sampson NA, et al. (2008) DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 38: 1351-1360.
15. Rivalan M, Ahmed SH, Dellu-Hagedorn F (2009) Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa Gambling Task. *Biol Psychiatry* 66: 743-749.
16. van den Bos R, Lasthuis W, den Heijer E, van der Harst J, Spruijt B (2006) Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav Res Methods* 38: 470-478.
17. Pais-Vieira M, Lima D, Galhardo V (2007) Orbitofrontal cortex lesions disrupt risk assessment in a novel serial decision-making task for rats. *Neuroscience* 145: 225-231.
18. Zeeb FD, Robbins TW, Winstanley CA (2009) Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology* 34: 2329-2343.
19. de Visser L, Baars AM, van 't Klooster J, van den Bos R (2011) Transient inactivation of the medial prefrontal cortex affects both anxiety and decision-making in male wistar rats. *Front Neurosci* 5: 102.
20. Rivalan M, Coutureau E, Fitoussi A, Dellu-Hagedorn F (2011) Inter-individual decision-making differences in the effects of cingulate, orbitofrontal, and prefrontal cortex lesions in a rat gambling task. *Front Behav Neurosci* 5: 22.
21. Young JW, van Enkhuizen J, Winstanley CA, Geyer MA (2011) Increased risk-taking behavior in dopamine transporter knockdown mice: further support for a mouse model of mania. *J Psychopharmacol* 25: 934-943.
22. van Enkhuizen J, Geyer MA, Young JW (2013) Differential effects of dopamine transporter inhibitors in the rodent Iowa gambling task: relevance to mania. *Psychopharmacology (Berl)* 225: 661-674.
23. Timmerman ME, Ceulemans E, De Roover K, Van Leeuwen K (2013) Subspace K-means clustering. *Behav Res Methods* .
24. de Chaumont F, Coura RD, Serreau P, Cressant A, Chabout J, et al. (2012) Computerized video analysis of social interactions in mice. *Nat Methods* 9: 410-417.
25. Maubourguet N, Lesne A, Changeux JP, Maskos U, Faure P (2008) Behavioral sequence analysis reveals a novel role for beta2* nicotinic receptors in exploration. *PLoS Comput Biol* 4: e1000229.
26. Kema IP, Schellings AM, Hoppenbrouwers CJ, Rutgers HM, de Vries EG, et al. (1993) High performance liquid chromatographic profiling of tryptophan and related indoles in body fluids and tissues of carcinoid patients. *Clin Chim Acta* 221: 143-158.
27. Gamache P, Ryan E, Svendsen C, Murayama K, Acworth IN (1993) Simultaneous measurement of monoamines, metabolites and amino acids in brain tissue and microdialysis perfusates. *J Chromatogr* 614: 213-220.
28. Serreau P, Chabout J, Suarez SV, Naudé J, Granon S (2011) Beta2-containing neuronal nicotinic receptors as major actors in the flexible choice between conflicting motivations. *Behav Brain Res* 225: 151-159.
29. Cressant A, Besson M, Suarez S, Cormier A, Granon S (2007) Spatial learning in Long-Evans Hooded rats and C57BL/6J mice: different strategies for different performance. *Behav Brain Res* 177: 22-29.
30. Long AB, Kuhn CM, Platt ML (2009) Serotonin shapes risky decision making in monkeys. *Soc Cogn Affect Neurosci* 4: 346-356.
31. Blondeau C, Dellu-Hagedorn F (2007) Dimensional analysis of ADHD subtypes in rats. *Biol Psychiatry* 61: 1340-1350.
32. Grégoire S, Rivalan M, Le Moine C, Dellu-Hagedorn F (2012) The synergy of working memory and inhibitory control: behavioral, pharmacological and neural functional evidences. *Neurobiol Learn Mem* 97: 202-212.
33. Dalley JW, Theobald DE, Eagle DM, Passetti F, Robbins TW (2002) Deficits in impulse control associated with tonically-elevated serotonergic function in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 26: 716-728.
34. Barbelivien A, Billy E, Lazarus C, Kelche C, Majchrzak M (2008) Rats with different profiles of impulsive choice behavior exhibit differences in responses to caffeine and d-amphetamine and in medial prefrontal cortex 5-HT utilization. *Behav Brain Res* 187: 273-283.
35. Homberg JR, van den Bos R, den Heijer E, Suer R, Cuppen E (2008) Serotonin transporter dosage modulates long-term decision-making in rat and human. *Neuropharmacology* 55: 80-84.
36. Robbins TW, Arnsten AF (2009) The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci* 32: 267-287.

Citation: Pittaras E, Cressant A, Serreau P, Bruijelij J, Dellu-Hagedorn F, et al. (2013) Mice Gamble for Food: Individual Differences in Risky Choices and Prefrontal Cortex Serotonin. *J Addict Res Ther* S4: 011. doi:10.4172/2155-6105.S4-011

This article was originally published in a special issue, **Behavioral Pharmacology** handled by Editor(s). Dr. M. Foster Olive, Arizona State University, USA; Dr. Remi Martin-Fardon, Scripps Research Institute, USA.

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

- 250 Open Access Journals
- 20,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submission>

Annexe 2: Article Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice de **Pittaras E**, Callebert J, Chennaoui M, Rabat A, Granon S. publié en 2016 dans le journal *Brain Structure Function*

Individual behavioral and neurochemical markers of unadapted decision-making processes in healthy inbred mice

Elsa Pittaras^{1,2} · Jacques Callebert³ · Mounir Chennaoui¹ · Arnaud Rabat¹ · Sylvie Granon²

Received: 7 September 2015 / Accepted: 20 January 2016
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract One of the hallmarks of decision-making processes is the inter-individual variability between healthy subjects. These behavioral patterns could constitute risk factors for the development of psychiatric disorders. Therefore, finding predictive markers of safe or risky decision-making is an important challenge for psychiatry research. We set up a mouse gambling task (MGT)—adapted from the human Iowa gambling task with uncertain contingencies between response and outcome that furthermore enables the emergence of inter-individual differences. Mice ($n = 54$) were further individually characterized for locomotive, emotional and cognitive behavior. Individual basal rates of monoamines and brain activation after the MGT were assessed in brain regions related to reward, emotion or cognition. In a large healthy mice population, 44 % showed a balanced strategy with limited risk-taking and flexible choices, 29 % showed a safe but rigid strategy, while 27 % adopted risky behavior. Risky mice took also more risks in other apparatus behavioral devices and were

less sensitive to reward. No difference existed between groups regarding anxiety, working memory, locomotion and impulsivity. Safe/rigid mice exhibited a hypoactivation of prefrontal subareas, a high level of serotonin in the orbitofrontal cortex combined with a low level of dopamine in the putamen that predicted the emergence of rigid behavior. By contrast, high levels of dopamine, serotonin and noradrenalin in the hippocampus predicted the emergence of more exploratory and risky behaviors. The coping of C57bl/6J mice in MGT enables the determination of extreme patterns of choices either safe/rigid or risky/flexible, related to specific neurochemical and behavioral markers.

Keywords Decision-making · Inter-individual differences · Neurobiological markers · Prefrontal Cortex · Dopamine · Serotonin · Noradrenaline · Flexibility · Safe behavior · Risk-taking

A. Rabat and S. Granon have equally contributed to the study.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00429-016-1192-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Sylvie Granon
sylvie.granon@u-psud.fr

¹ Unité fatigue et vigilance, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, 91223, Brétigny sur Orge. Equipe d'accueil 'Vigilance Fatigue et SOMmeil' (VIFASOM) EA 7330, Université Paris 5 Descartes, 75005 Paris, France

² Equipe 'Neurobiologie de la prise de décision', Neuro-PSI, CNRS UMR 9197, 91400 Orsay, France

³ Servie de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France

Introduction

Decision-making is a cognitive process which consists of choosing one option among several alternatives. It progresses from the exploration of unknown options to the exploitation of preferred ones (de Visser et al. 2011a, b, c). During this cognitive process, the decision maker evaluates the value of each option regarding his/her own preferences and the probability to get it which will bring him/her to choose one strategy instead of another one. Such strategies are featured in the Iowa gambling task (IGT) (Bechara et al. 1994), a decision-making task that mimics real life situations by reproducing uncertain conditions based on probabilistic rewards or penalties (Bechara et al. 1994). During this task, subjects have to implicitly discover over

time which option is advantageous in the long term, with the discovery that these options are not available under fixed and predictable contingencies. Two categories of behaviors are usually observed: a main one which consists of choosing advantageous options in the long term, and less frequent ones which do not (Bechara et al. 1999, 2002). Using a variant version of the IGT in a healthy population, Bechara et al. (2001, 2002) evidenced the existence of extreme strategies and of a Gaussian distribution of performance.

One of these two extreme strategies observed in a small proportion of healthy subjects is often reinforced in some psychopathological situations in which alteration of prefrontal networks is a hallmark, such as schizophrenia (Brown et al. 2015), depression (Cella et al. 2010), pathological gambling (Clark et al. 2013), or addiction (Balconi and Finocchiaro 2015). Furthermore, adolescents with disruptive behavior disorders and vulnerability for addiction more frequently show risky decision-making (Schutter et al. 2011) and addicted adult patients are more focused on reward which changes their internal state and inner sensation (Paulus and Stewart 2014). It has also been shown that anxious subjects are more likely to focus on internal body-centered cues than on environmental cues (Galván and Peris 2014) and thus are less likely to adapt to changing environments (Robinson et al. 2015). Altogether, it suggests that inter-individual traits are associated to specific strategies during decision-making tasks likely mediated by defective prefrontal cortex activation and/or defective monoaminergic innervations.

Decision-making processes require coordinated activity of multiple brain networks, especially those involving the prefrontal cortex (PFC) (Li et al. 2010). Furthermore, interaction of a limbic loop (affective/emotion) and a cognitive loop (executive/motor) is necessary for adapted decision-making (de Visser et al. 2011a, b, c; Koot et al. 2013). In case of loss after high risk choice, healthy subjects exhibit enhanced PFC activation, whereas anxious subjects exhibit enhanced activation of amygdala and insula (Van den Bos et al. 2013). In addition, prefrontal dopamine levels depend on the emotional content of the decision-making task (Parasuraman et al. 2012) and dopamine transmission modulates the response of the regions of the brain involved in the anticipation and reception of rewards (Dreher et al. 2009). The COMT (catechol-*O*-methyltransferase) gene polymorphism leading to an increased level of endogenous dopamine, and serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphisms have been associated to decision-making impairments (Heitland et al. 2012; Homberg et al. 2008; Malloy-Diniz et al. 2013). However, the results concerning 5-HT are somewhat contradictory (Gendle and Golding 2010; Heitland et al. 2012; Homberg et al. 2008; Koot et al. 2012; Lage et al. 2011;

Macoveanu et al. 2013; Pittaras et al. 2013; Stoltenberg et al. 2011; Zeeb et al. 2009).

Several authors adapted the IGT in rodents (van den Bos et al. 2014) to study sex differences (van den Bos et al. 2012), neurobiological substrates (de Visser et al. 2011a, b; Fitoussi et al. 2014; Homberg et al. 2008; Koot et al. 2012; Pais-Vieira et al. 2009; Peña-Oliver et al. 2014; Pittaras et al. 2013; Rivalan et al. 2013; Van Enkhuizen et al. 2013; Zeeb et al. 2009; Zeeb and Winstanley 2011) and environmental (Koot et al. 2013; Van Hasselt et al. 2012; Zeeb et al. 2013) or physiological features (de Visser et al. 2011a; Koot et al. 2012; Pais-Vieira et al. 2009) of decision-making processes. So far, the existence of inter-individual differences in decision-making has been linked to specific behaviors (Rivalan et al. 2009, 2013) and differential neuronal activation (Fitoussi et al. 2014; Rivalan et al. 2009).

As C57BL/6J mice are largely used in neurobehavioral studies worldwide, studying various features of their inter-individual variability could bring novel insight into their cognitive performance in general. These mice are genetically homogeneous, so finding neurobiological markers matching individual profiles is expected to provide robust bases for the emergence of different strategies during decision making, and eventually understanding which regional neurochemical lever could play on these individual traits of behavioral maladjustment. Moreover, we provide here for the first time another way of considering individual strategies during decision-making.

Materials and methods

Animals

- 56 C57BL/6J male mice were used for Mouse Gambling Task-MGT, behavioral subsequent analyses and the measurements of brain monoamine levels;
- 30 additional C57BL/6J male mice were used for the c-fos immunohistochemistry following MGT.

Animal housing

Male C57BL/6J mice bred in Charles' River facilities (Orleans, France) 5 months old at the beginning of the experiments were used. Mice were housed in a collective cage of three or four in a temperature controlled room (22 ± 2 °C) with a fixed light/dark cycle (light on at 8:00 a.m. and light off at 8:00 p.m.). All experiments were performed during the light cycle between 9:00 a.m. and 5:30 p.m. According to the experiments mice could be food deprived (maintenance at 85 % of the free feeding weight) and always received water ad libitum.

Ethics statement

Animals were treated according to the ethical standards defined by the National Center of the Scientific Research for animal health and care with strict compliance with the EEC recommendations (no. 86/609). Ethic protocol number was 2015_04. Moreover, experiments were always done by confirmed experimenters or with their help. Inter-individual studies require large numbers of animals. Despite this difficulty we tried to use as few animals as possible.

Behavioral procedures

Half of the animals were subjected to the MGT first and then to all other behavioral tests in similar order (novelty exploration, dark-light box, emergence test, working memory, elevated-plus maze, delay-reward task and sucrose consumption), while the second group was subjected first to all behavioral tasks (except elevated plus maze, delay reward, and sucrose consumption that were conducted systematically at the end) and then to the MGT.

The mouse gambling task (MGT)

As describe in more details previously (Pittaras et al. 2013) before starting the mouse gambling task mice were habituated to food pellets in operant chambers by doing a nose poke in one illuminated hole to have one food pellet (Supplementary material).

The task took place in a maze with four transparent arms (20 cm long × 10 cm wide) containing an opaque start box (20 cm × 20 cm) and a choice area (Fig. 1a). We used standard food pellets as a reward (dustless precision pellets, grain-based, 20 mg, BioServ[®], NJ) and food pellets previously steep in a 180 mM solution of quinine as penalty (Van den Bos et al. 2006). The quinine pellets were unpalatable but not inedible. The quality of reward was assured by leaving the mice starving.

There were four different arms: two that gave access to long-term “advantageous” choices and others that gave access to long-term “disadvantageous” choices. In the long-term advantageous arms mice could find one pellet (small reward, as the \$50 in the IGT) before a bottle cap containing three or four food pellets on 18 trials over 20 and the same number of quinine pellets for two remaining trials. In the disadvantageous arms mice could find two food pellets (large reward, as the \$100 in the IGT) before a bottle cap containing four or five quinine pellets in 19 trials over 20 and the same number of food pellets on the remaining trials (Fig. 1a). Advantageous choices are at first less attractive because of the small immediate reward (one pellet), whereas disadvantageous choices are more

attractive at first due to the access to a large immediate reward (two pellets). Despite their immediate reduced attractiveness advantageous choices are advantageous in the long term because animals more often found food pellets and less often the quinine pellets. Conversely disadvantageous choices are less advantageous in the long term because animals more often found quinine pellets than the food pellets (Fig. 1a). Mice therefore had thus to favor the small immediate reward (advantageous choices) to obtain the highest amount of pellets as possible at the end of the session.

During the first session animals were put into the maze for 5 min with food pellets scattered everywhere (habituation). If mice did not eat any food pellets during the first habituation a second 5 min habituation period was conducted. For the following sessions, habituation lasted only 2 min without food pellets available. At the beginning of each trial the mouse was placed in an opaque tube in the starting box to avoid directing the future choice of the animal. After about 5 s, we removed the opaque tube and let the animal free to choose one arm of the maze. Each mouse performed 10 trials in the morning and 10 trials in the afternoon for 5 days (i.e. 5 sessions for a total of 100 trials at the end of the experiment as for the human task (Bechara et al. 1994). Between each trial the maze was cleaned up with distilled water and between each mouse it was cleaned up with a water solution with 10 % of alcohol solution. Localization of advantageous and disadvantageous arms was randomized.

We scored the arm chosen (when the animal crossed 1/3 of the arm) and the food pellet consumption (pellets earned), the number of quinine obtained (but not eaten). A rigidity score was calculated: we measured how many times the animal had chosen the same arm without taking into account the switch between arms. For example, the rigidity score was 25 % if animals chose as many of the advantageous options as the disadvantageous ones. A 50 % score reflected that animal have chosen twice more one arm than the others and a 75 % score that animal have chosen 3/4 one arms than the other. We also measured the number of arms switches between trials.

Anxiety and risk-taking (Elevated Plus Maze or EPM)

Mice were tested for their general risk-taking and anxiety behavior with the elevated plus maze (EPM) (Pellow and File 1986), providing an indication of anxiety-like behavior. EPM is an elevated maze composed of two open arms (30 × 5 cm) and two wall enclosed arms (30 × 5 × 25 cm) connected by a central platform (5 × 5 cm). Light intensity on open arms adjusted to 120 lux. The apparatus was elevated 75 cm above the floor. Behavioral testing was started by placing a mouse in the

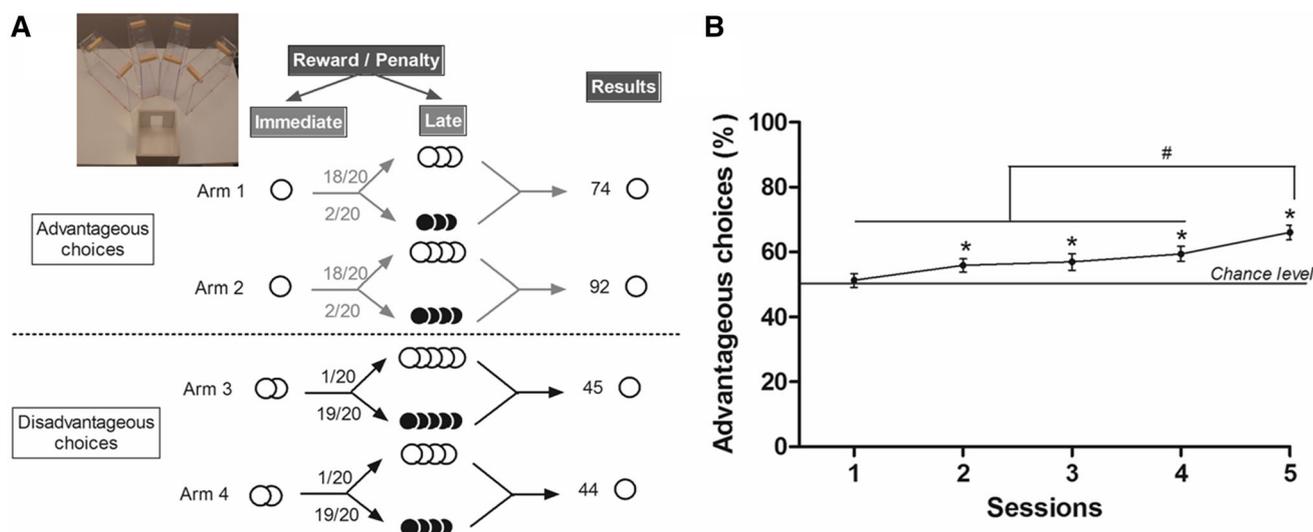


Fig. 1 **a** Schematic representation of the MGT experimental design and picture of the maze. *White circle* represented food pellets and *black circle* quinine pellets. Advantageous choices gave access to one food pellet and then to three or four food pellets (18/20) or quinine pellets (2/20). Disadvantageous choices gave access to two food pellets and then to four or five food pellets (1/20) or quinine pellets (19/20). We distinguished advantageous choices from

disadvantageous ones because mice earned more pellets (74 or 92 pellets vs. 45 or 44 pellets) after 20 trials by choosing the advantageous ones. **b** Overall percentage ($n = 54$) of advantageous choices (mean \pm SEM) for each daily session (1–5). Percentage of advantageous choices at session 5 differed from the other four sessions ($W, \#p < 0.05$) and advantageous choices differed from chance level from session 2 to session 5 ($W, *p < 0.05$)

central area facing a closed and an open arm. Exploratory behavior was monitored by a video motility system (Video track, Viewpoint, France) quantified and stored on PC over a period of 5 min.

Parameters for behavioral analyses were: percentage of time spent in open arms (related to total recording time) and head dipping in open arms (as a measure of anxiety and risk-taken, respectively). Visit of an open arm was considered as soon as the mouse placed its two forepaws in the arm. Head dipping were measured manually off line, as the number of time mice bend over the border of the open arms.

Sensitivity to the reward task

The sucrose preference was measured as an index for individual sensitivity to reward (Ping et al. 2012) and depression like behavior. Animals were isolated 2 weeks before and during the experiment to have an exclusive access to the two bottles in their home cage. One bottle contained water and the other 1 % solution of sucrose. The consumption of each bottle was measured by weighting bottles every day at the same hour.

As sucrose solution is new and could be a stressor for mice on day 1 animals had only sucrose available in the two bottles. Days 2 and 3, animals had one bottle of water and one of sucrose but the place of the two bottles was exchanged between day 2 and 3. We measured a sucrose preference score as follows: $[(\text{sucrose consumption}) / (\text{sucrose} + \text{water consumption})] \times 100$.

Delay reward task

The behavioral procedure was adapted from a previous work (Serreau et al. 2011). Operant chambers contained two holes for nose poke. During the training phase (9 days), making a nose poke in one of the two holes (“small and immediate reward” hole, H1) led to the delivery of one food pellet (dustless precision pellets, grain-based, 14 mg, BioServ[®], NJ). A nose poke in the other hole (“large and delayed reward” hole, H4) resulted in the delivery of four food pellets. The house light remained on until the animals visited the food magazine and was switched off after 20 s. During the test session (five consecutive days) an additional delay was inserted between a nosepoke in the H4 hole and the delivery of the pellets. The delay remained the same during the entire daily session and increased every day (0, 10, 30, 50, 90 s).

A shift in the choices from the hole that gives high rewards to the hole that gives low rewards as a function of the delay before food delivery is taken as an index of the ability to wait for a larger reward and to control the frustration imposed by the delay (Serreau et al. 2011). The percentage of H4 choices during each session was scored.

Novelty exploration

Novelty exploration was realized in a transparent empty Plexiglas cage. We measured the mice locomotor activity and exploration (Supplementary methods).

Anxiety tasks (emergence, dark-light)

Emergence task Emergence task was done in a large white openfield connected to a small black box protected from light. We recorded on line: the time took by the mouse to emerge in the openfield and the percentage of time spent in the openfield (Supplementary methods).

Dark-light task Dark-light task was done in an apparatus composed of two boxes: one black box protected from light by a cover and the other one white and brightly illuminated. Behavioral measures were: initial latency to escape the light box, number of mice passing from the light box to the dark box and the percentage of total time spent in the light box (Supplementary methods).

Working memory task (T-maze)

The behavioral task used to test working memory is based on spontaneous alternation (SA) behavior (Piérard et al. 2006). This task was carried out in a T-maze made of opaque grey Plexiglas. We measured the spontaneous alternation with a 30 s inter-trial interval (ITI) (Supplementary methods).

c-fos immunohistochemistry

24 mice were trained in the MGT protocol before killing: habituation in operant chambers for 2 weeks and 1 week of MGT. As a control, six mice were subjected to similar initial training and then to a variant of the MGT in which mice did not have to choose between arms with food available everywhere in the maze.

Killing and sampling

Animals were anesthetized (for 2 ml: 50 μ L of Rompun 2 %; 600 μ L of ketamine 500; 1350 μ L PBS 1 \times —1 mL for 10 g) 90 min after the end of the last MGT session. This timing allows the synthesis of c-fos (early immediate gene) protein in the nuclei of activated neurons (Chauveau et al. 2014). Control mice were also anesthetized the fifth day with the same timing as MGT mice.

Mice were immediately perfused transcardially with 20 mL phosphate-buffered saline (PBS) and then with 50 mL of 4 % paraformaldehyde (PFA). Brains were removed, fixed during 24 h with PFA and cryoprotected with increased sucrose solution for 3 days at 4 °C. Brains were thereafter put at -20 °C in glycerol before immunological experiments.

Immunohistochemistry

Brains were sliced with a vibratome (Leica, VT1000E) on a coronal plane into 40 μ m sections. Immunohistochemistry began with two 4 \times 10 min rinses in PBS. Then endogenous peroxidases were neutralized for 30 min in PBS containing 3 % H₂O₂. To block the nonspecific site, we used PBS solution with 1 % bovine serum albumin (BSA), 3 % normal goat serum (NGS) and 0.2 % Triton X-100 for 2 h. c-fos immunolabeling was performed with a purified polyclonal rabbit IgG anti-human c-fos [anti c-fos (Ab-5)(4-17) rabbit pAb, CALBIOCHEM] diluted 1:20,000 in 1 % BSA, 3 % NGS and 0.2 % Triton X-100 for 38 h. After 4 \times 10 min rinses in PBS, sections were incubated for 2 h with secondary biotinylated antibody [biotin goat anti-rabbit IgG (H+L), INTERCHIM] diluted 1:2,000,000 in 1 % BSA, 3 % NGS and 0.2 % Triton X-100. After 4 \times 10 min rinses in PBS, the staining was revealed using H₂O₂ and diaminobenzidine (D-5905, SIGMA) for 3 min. After rinsing, sections were flattened on SuperFrost glass slides (Menzel-Gläser, Braunschweig, Germany), dehydrated with xylene and mounted with Eukitt solution.

Quantification of c-fos positive (c-fos⁺) nuclei

Quantification was performed by identifying spot positions. c-fos⁺ nuclei were counted with ICY software (<http://icy.bioimageanalysis.org/>) after acquiring images using a digital camera (Nikon DXM 1200) of an Olympus BX600 microscope coupled to software (Mercator Pro; Explora Nova, La Rochelle, France). The constant use of a 10 \times Plan Apo objective allowed us to have good resolution for c-fos immunohistochemistry. The focus was set on the upper face of each section before digitization. Each region of interest (ROI) was delimited on the screen for each picture based on the mouse atlas (Paxinos and Franklin 2001). ICY software directly counts the number of cells in the ROI. The density of cell per square micrometer was calculated after and normalized in relation to the control. The ROI chosen included cortical areas known to be involved in decision making as well as other brain areas known to be involved in novelty, exploration, reward and motivation (Avale et al. 2011): prelimbic (PrL), infralimbic (IL), orbitofrontal lateral, median, dorsolateral and ventral cortex (OFC), nucleus accumbens (NAcc), caudate putamen (CPu), basolateral amygdala (BLA), basomedian amygdala (Amy), hippocampus (H), motor cortex (M), cingular cortex (Cg) and agranular and granular insular cortex, dorsal and ventral (CIns). Figures 7, 8 and 9 from the atlas were chosen to analyze PrL and OFC. Figures 17, 18 and 19 were chosen to analyze PrL, IL, Cg, M, CIns, NAcc, CPu and Figs. 41, 42 and 43 to analyze BLA, Amy and H (Paxinos et al. 2001).

Basal monoamine brain level analysis

Brain extraction

Brains were removed at least 1 month after the last behavior task. Animals were slightly anesthetized with Isoflurane (Iso-Vet, 1000 mg/g) before cervical dislocation. Brains were rapidly removed and stored at -80°C .

Brain section and punch

Brains were placed at -20°C the day before slicing. One hour before slicing, brains were brought to the cryostat and maintained at -13°C . Coronal sections (140 μm) were performed on the cryostat. The punches (diameter 0.75 mm) of each brain region were precisely localized and punched using the mouse atlas (Paxinos et al. 2001).

As shown in supplementary information, we punched in regions of interest from both hemisphere: orbitofrontal cortex (OFC) (lateral, median, dorsolateral and ventral), prelimbic (PrL), insular cortex (CIn) (agranular and granular insular cortex, dorsal and ventral), nucleus accumbens (NAcc) (core and shell), the amygdala (Amy) (basolateral amygdala and amygdalian nucleus), the hippocampus (H) and the caudate putamen (CPu) (primary and secondary) (Fig. S1).

HPLC dosage

Amount of dopamine (DA), serotonin (5-HT) and noradrenaline (NA) was quantified using high performance liquid chromatography (HPLC) techniques.

Prior to analysis, brain tissues were crushed in 350 μL of 0.2 M perchloric acid and centrifuged at 22,000g for 20 min at 4°C . The supernatants were collected and filtered through a 10 kDa membrane (Nanosep, Pall) by centrifugation at 7000g. Then, a 20 μL aliquot of each sample was analyzed for 5-HT by fluorometric detection (Kema). The amounts of catecholamines (dopamine and noradrenaline) were measured by electrochemical detection on a serial array of coulometric flow-through graphite electrodes (CoulArray, ESA) (Gamache). Analysis, data reduction, and peak identification were fully automated. Results were expressed as femtomoles/milligram of fresh tissues (Gamache et al. 1993; Kema et al. 1993).

Statistical analysis

Sub-group formation

To distribute animals among groups regarding their performances we calculated the mean of 30 last trials (i.e. when performances was stable) and used a *k*-mean

clustering separation with Statistica[®] software (version 12) (Timmerman et al. 2013), so that animal belonged to a set that had the closest mean to its own performance value. Three groups were defined: animals which chose mostly advantageous options at the end of the experiment, thereafter called “safe” group, animals which explored the different options at the end of the experiment, thereafter called “risky”, and animals which exhibited an intermediate behavior and distributed their choices between sporadic risky choices and high proportion of advantageous choices, thereafter called “average”.

For a group size exceeding 30 animals

To compare global performances in the MGT and the global differences from chance level (50 %), we used a Student's test with Bonferroni correction. Repeated ANOVAs (main factors were group and sessions) followed by post hoc analysis (student tests) when appropriate were conducted to see assess evolution of performances with time. Correlation was carried out using Spearman correlation (*S*). The statistical significance threshold was set at $p < 0.05$.

For group size less than 30 animals

We used non-parametric statistical analyses. To compare global performances evolution (differences between sessions) in the MGT and the global differences from chance level (50 %), we used a Wilcoxon test (*W*). To analyze differences between the three groups of performance (choices and pellets consumption) we used a Kruskal–Wallis (KW). To further show group differences two by two we used Mann–Whitney (MW). Non-parametric statistical tests mentioned above were used for all data (behavioural, c-fos and neurochemical measures). Correlation was carried out using Pearson correlation (*P*). The statistical significance threshold was set at $p < 0.05$.

Results

Mouse gambling task (MGT)

Overall performances

Two mice were excluded from the study because of a spatial bias. As illustrated on Fig. 1b mice initially chose the two options equally on the first session ($51.2 \pm 2\%$) (*t* test; Bonferroni $p < 0.01$: $t = 0.619$; $p = 0.5388$). Then, and until the end of the task, mice significantly preferred choosing advantageous options (from 55.8 ± 2 to $66 \pm 2.3\%$) (*t* test Bonferroni $p < 0.01$ —session 2: $t = 2.849$, $p = 0.0062$;

session 3: $t = 2.748$, $p = 0.0082$; session 4: $t = 4.142$, $p = 0.0001$; session 5: $t = 6.993$, $p < 0.0001$). Over time, mice developed a stable choice preference for advantageous options (t test, Bonferroni $p < 0.005$ —session 1 vs. session 4: $t = -3.515$, $p = 0.0009$; session 1 vs. session 5: $t = -5.803$, $p < 0.0001$). Moreover, choice preference at session 5 differed from all the other sessions (t test Bonferroni $p < 0.005$ —session 2 vs. session 5: $t = -3.938$, $p = 0.0002$; session 3 vs. session 5: $t = -3.203$, $p = 0.0033$; session 4 vs. session 5: $t = -3.209$, $p = 0.0023$). These data indicated that mice were able to discriminate long-term advantageous arms from those that would be more advantageous in the short term but not in the long term (also named “disadvantageous”).

Inter-individuals' differences among the inbred performing the MGT

Animals were separated using the k -mean statistical method based on their overall preferences for advantageous choices during the last 30 trails (differences from chance level for block of 10 trials: t test: trials 1–10: $t = 0.630$, $p = 0.5314$; trials 11–20: $t = 0.425$, $p = 0.6723$; trials 21–30: $t = 2.043$, $p = 0.0461$; trials 31–40: $t = 2.775$, $p = 0.0076$; trials 41–50: $t = 1.772$, $p = 0.0002$; trials 51–60: $t = 2.951$, $p = 0.0047$; trials 61–70: $t = 2.914$, $p = 0.0052$; trials 71–80: $t = 4.324$, $p < 0.0001$; trials 81–90: $t = 5.105$, $p < 0.0001$; trials 91–100: $t = 7.702$, $p < 0.0001$). We have chosen to divide our animals into three groups because of the Gaussian individual repartition (Fig. S2B). 27 % of all animals did not show a significant preference for long-term advantageous options (45 ± 2.8 %) (W test—session 3: $Z = -0.3629$, $p = 0.5294$; session 4: $Z = -1.051$, $p = 0.2934$; session 5: $Z = -1.734$, $p = 0.0830$). They constituted the group of “risky” mice. Mice of the “average” group (42 % of the overall group) developed a significant preference for the long term advantageous options (W test—session 1: $Z = -2.500$, $p = 0.0124$; session 2: $Z = -2.972$, $p = 0.003$; session 3: $Z = -2.906$, $p = 0.0037$; session 4: $Z = -3.493$, $p = 0.0005$; session 5: $Z = -4.015$, $p < 0.0001$) but they can be statistically distinguished from the last group, the “safe” mice (29 % of the overall group) which strongly developed a preference for advantageous options (W test—session 1: $Z = -0.943$, $p = 0.3454$; session 2: $Z = -2.040$, $p = 0.0413$; session 3: $Z = -2.386$, $p = 0.0171$; session 4: $Z = -3.408$, $p = 0.0007$; session 5: $Z = -3.516$, $p = 0.0004$). A two-way ANOVA revealed a significant interaction effects between groups and sessions [$F(2,4) = 3.744$, $p = 0.0004$]. The three groups (safe, average and risky) were significantly different from each others from the 4th session of the task (MW—safe vs. risky; session 4: $U = 13.500$, $p < 0.0001$; session 5: $U = 0.000$, $p < 0.0001$; safe vs. average; session 4: $U = 50.500$, $p = 0.0001$; session 5: $U = 48.500$, $p < 0.0001$; risky vs.

average; session 4: $U = 72.000$, $p = 0.0027$; session 5: $U = 10.000$, $p < 0.0001$). These results showed that inter-individual differences existed among inbred mice performing MGT and remained steady.

We observed a significant interaction between sessions and groups for pellets cumulative consumption [repeated measure ANOVA: $F(2,4) = 8.093$; $p < 0.0001$]. As illustrated on Fig. 2b, safe and average mice gained more pellets than risky one at the end of the task (342 pellets for safe and average mice vs. 310 pellets for risky mice) (MW—safe vs. risky; session 1: $U = 68.000$, $p = 0.0398$; session 2: $U = 83.500$, $p = 0.1491$; session 3: $U = 63.500$, $p = 0.0255$; session 4: $U = 50.000$, $p = 0.0057$; session 5: $U = 41.500$, $p = 0.0019$; safe vs. average; session 1: $U = 151.500$, $p = 0.3534$; session 2: $U = 151.500$, $p = 0.3534$; session 3: $U = 158.500$, $p = 0.4666$; session 4: $U = 176.500$, $p = 0.8304$; session 5: $U = 182.500$, $p = 0.9658$; risky vs. average; session 1: $U = 80.000$, $p = 0.0057$; session 2: $U = 70.000$, $p = 0.0022$; session 3: $U = 56.500$, $p = 0.0005$; session 4: $U = 58.000$, $p = 0.0006$; session 5: $U = 36.500$, $p < 0.0001$). The weight of the animals of the three groups did not differ for any daily session (Fig. S2A; KW: session 1: $H = 5.974$; $p = 0.0504$; session 2: $H = 5.297$; $p = 0.0707$; session 3: $H = 3.559$; $p = 0.1687$; session 4: $H = 5.309$; $p = 0.0703$; session 5: $H = 3.452$; $p = 0.1780$) showing that the difference in performance cannot be due to weight differences. Moreover, risky mice obtained (but not ate) more quinine pellets than others mice (Fig. S2D). Therefore, mice strategies for long-term advantageous options led to a larger amount of pellets consumed.

Rigidity score was calculated as the percentage of the more chosen arms during the two first sessions and the two last sessions of MGT. As illustrated in Fig. 2c, rigidity scores were close to 39.1 ± 1 % at the beginning of MGT for all mice and not different among them (MW—two first sessions—safe vs. average: $U = 172.000$, $p = 0.7319$; risky vs. average: $U = 151.000$, $p = 0.5208$; risky vs. safe: $U = 111.000$, $p = 0.7220$). At the end of MGT, only safe and average mice showed a significant increase of their rigidity scores (from 38.75 ± 1.8 to 61.4 ± 2.7 % and from 39.1 ± 1.3 to 51.4 ± 1.9 %; W safe $Z = -3.413$, $p = 0.0006$; average $Z = -3.597$, $p = 0.0003$; risky $Z = -1.433$, $p = 0.1520$). Rigidity scores were significantly different among 3 groups at the end of the task (MW—two last sessions—safe vs. average: $U = 92.500$, $p = 0.009$; risky vs. average: $U = 106.000$, $p = 0.047$; risky vs. safe: $U = 31.500$, $p = 0.0005$) and correlated with the percentage of advantageous choices during the 30 last trials (S correlation: $r^2 = 0.1689$; $p = 0.001$). Moreover, the number of switch between arms was significantly different between the three groups and less important for

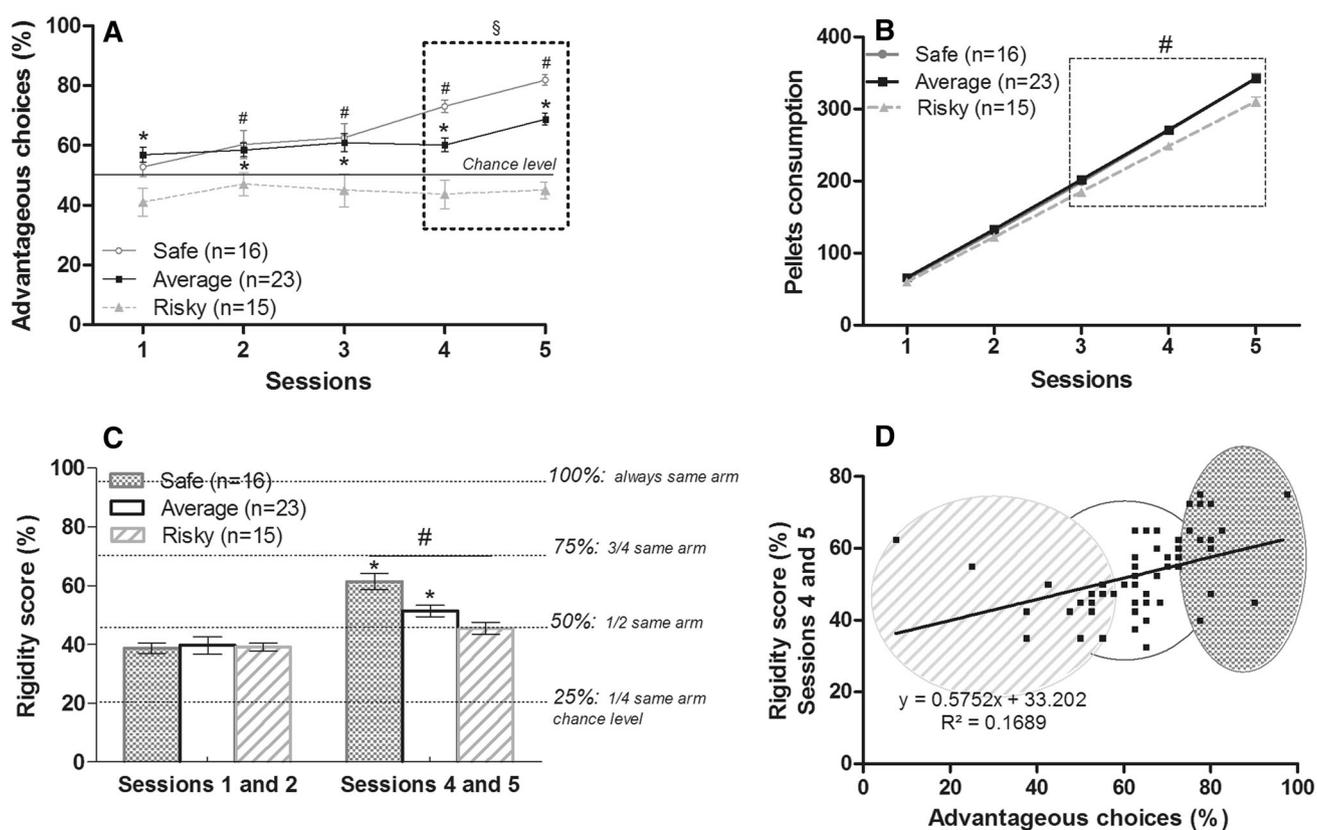


Fig. 2 Inter-individual differences that emerged during the MGT. **a** Performances evolution during MGT for safe ($n = 16$, grey circle), average ($n = 23$, black square) and risky animals ($n = 15$, grey triangle). Safe and average groups differed from chance but not risky group (W safe, $\#p < 0.05$; average, $*p < 0.05$). The three sub-groups differed from each other during the two last sessions (MW, $\$p < 0.05$). **b** Cumulative pellet consumption across sessions (addition of pellets obtained from the beginning for each session). Safe and average animals did not differ from each other but the three groups differed the three last sessions (KW, $\#p < 0.05$). **c** Rigidity score was calculated as the percentage of the more chosen arms during the two

first sessions and the two last sessions of the task. A 25 % score reflected an equal choice between the 4 arms and a 100 % score reflected a systematic choice of the same arm. Rigidity score of safe and average animals differed between sessions 1 and 2 and sessions 4 and 5 (W , $*p < 0.05$) and the three groups differed from each other during sessions 4 and 5 (KW, $\#p < 0.05$) with safe mice exhibiting more rigid behavior. Animals' performance during the 30 last trials were correlated with the rigidity score (**d**, $p < 0.05$). Safe animals are grouped in the darker ellipse, average animals are enclosed in the white circle, and risky animals grouped in the grey stripes

safe mice (Fig. S2C). Interestingly, a majority of safe mice (68 %) chose the arm 4, when they chose disadvantageous options. This arm was associated in general with less quinine pellets but also less food pellets when an important reward occurred. Moreover, 43 % of safe mice chose more often the arm 2 which is associated generally with more food pellets earned but also more quinine pellets when a penalty occurred. Conversely, 61 % of average mice chose more often the arm 2 and 52 % the arm 4 and 40 % of risky mice chose more often the arm 2 and the arm 4. These data indicated that only risky mice kept a strategy in which they continued to explore all different options (advantageous and disadvantageous options) until the end of MGT despite the less reward obtained (total pellets consumption) and that safe mice adopted a rigid strategy which aimed to obtained less quinine pellets.

Behavioral characterization of the three MGT groups

Sucrose preference Only average (62.8 ± 4 %) and safe (71.6 ± 5.3 %) mice significantly chose more often, and more importantly, the sucrose solution in comparison to water (W task—safe $Z = 4.240$, $p = 0.0007$; average $Z = 3.102$, $p = 0.0022$; risky $Z = 1.851$, $p = 0.1981$). Safe mice showed a significantly higher preference for sucrose compared to risky ones (MW: $U = 63.000$; $p = 0.0417$; Fig. 3a).

Anxiety like and risk-taking behaviors Compared to safe mice, risky mice spent significantly more time in open arms (MW: $U = 62.000$; $p = 0.0219$; Fig. 3b) and did more head dipping (MW: $U = 61.000$; $p = 0.0197$) (Fig. 3c).

Delay-reward The percentage of H4 choices (“large and delayed reward” hole) shifted to H1 (“small and immediate reward” hole) when the delay was higher than 30 s (from 57.7 ± 3 to 44.4 ± 2.3 %; Fig. 3d). There was a significant effect of sessions [repeated measurement ANOVA: $F(4) = 13.742$, $p < 0.0001$] but no significant effect for groups [repeated measurement ANOVA: $F(2) = 0.058$, $p < 0.9435$; Fig. 3d] and interaction sessions \times groups [repeated measurement ANOVA: $F(2,4) = 1.026$, $p < 0.4174$]. This suggests that all groups exhibited a similar switch from high to low reward as the delay to get the reward increased. Percentage of H4 choices differed from days 1 and 2 to days 3, 4 and 5. These data indicated that the overall switch between high and low reward happened around 30–40 s for all animals, like it was shown before (Serreau et al. 2011). As a result, all animals were able to discriminate a small reward from a large reward and to shift toward large choices when the delay was too long.

Control behaviors (Figs. S2, S3) The three groups of mice (safe, average and risky) did not differ regarding working memory (KW: $H = 2.009$; $p = 0.3663$), anxiety (KW—dark/light— $H = 1.452$; $p = 0.4837$; emergence $H = 2.637$; $p = 0.2676$), locomotor activity (KW: novelty exploration $H = 2.527$; $p = 0.2826$) and exploration (KW: $H = 1.348$; $p = 0.5097$; Figs. S2, S3).

In summary, these behavioral results showed that safe and risky mice have opposite behaviors. Safe mice were able to discriminate a more rewarding solution and took less risk in two different behavioral devices (EPM and MGT). Risky mice were more prone to take risks and less able to discriminate a more rewarding solution.

Neurobiological characterization of the three MGT groups

c-fos activation induced by MGT Other mice were used to determine the c-fos network activation after performing MGT. We first confirmed that another group of 24 more

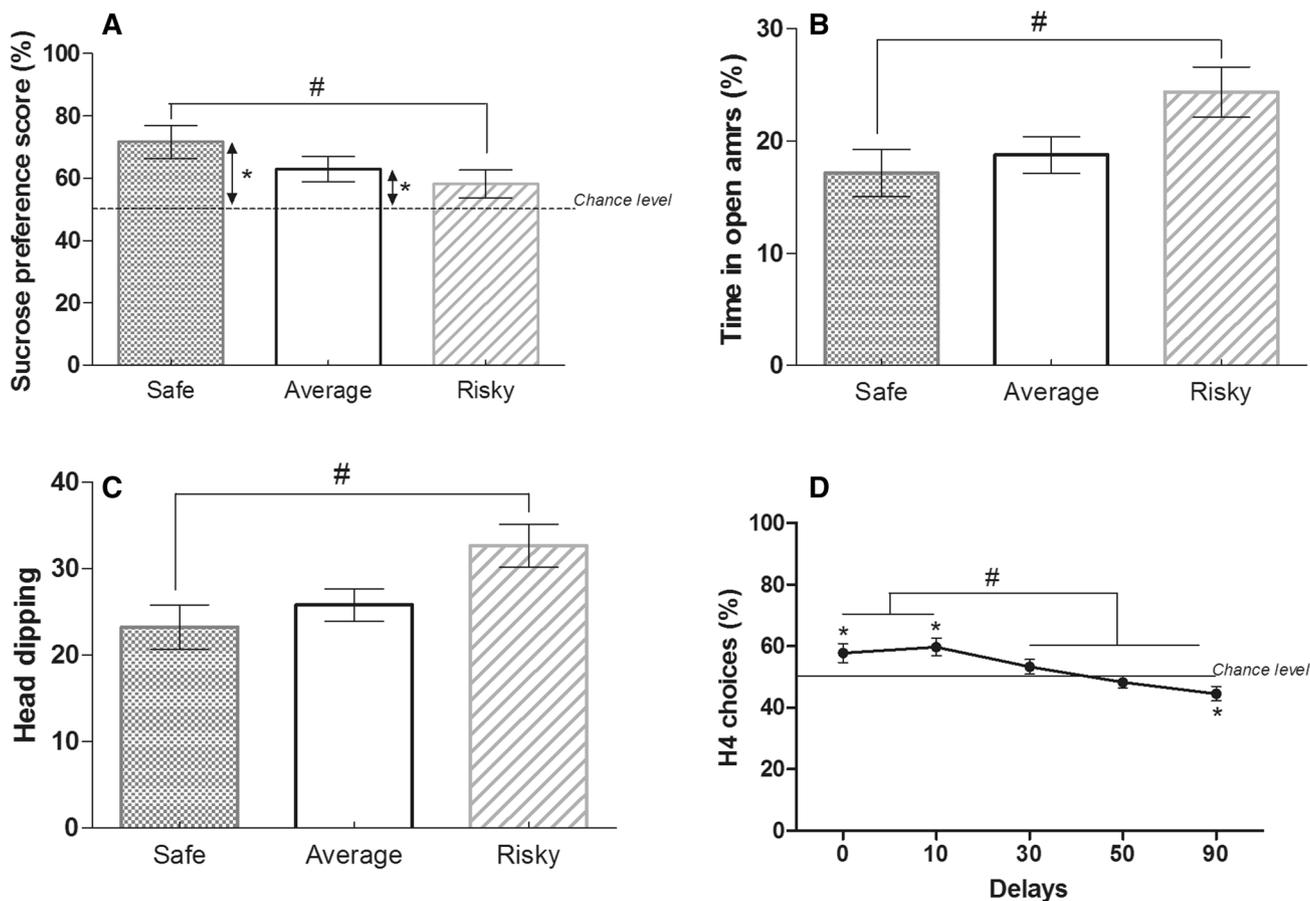


Fig. 3 Individual behavioral characterization. **a** During the sucrose preference task, average ($n = 23$) and safe ($n = 16$) animals significantly preferred sucrose over water whereas risky mice ($n = 14$) did not differ from chance (W , $*p < 0.05$). Safe and risky animals differed from each other (MW, $\#p < 0.05$). **b** Risky ($n = 15$) animals spent more time in the open arms of the elevated plus maze and did

more head dipping (**c**; MW, $\#p < 0.05$) than average ($n = 23$) and safe ($n = 16$) mice. **d** Percentage of H4 choices during the delay reward task changed across sessions (W , differences from chance $*p < 0.05$; differences between sessions $\#p < 0.05$) but there was no differences between groups and no interaction groups \times sessions

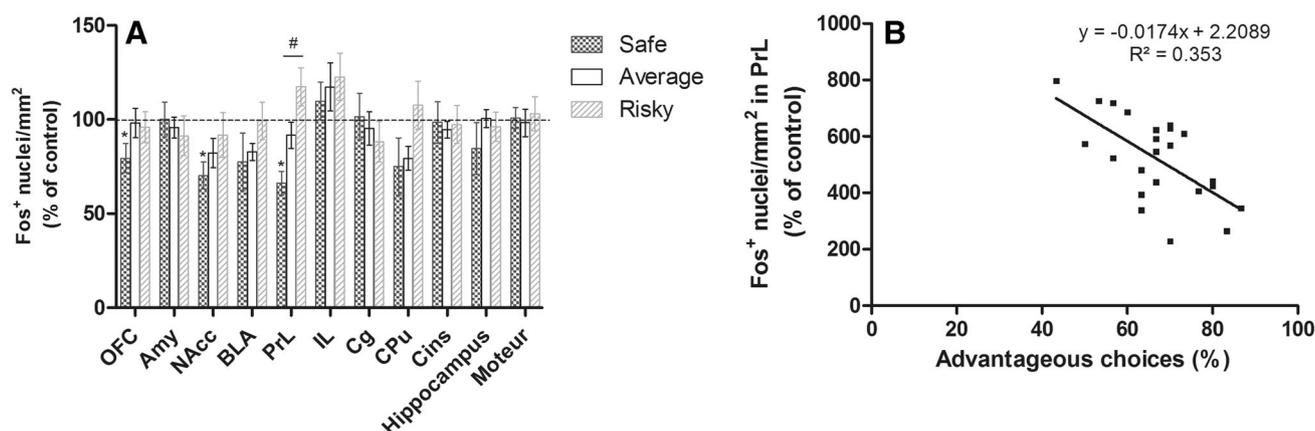


Fig. 4 **A.** Relative quantification of fos reactivity (mean \pm SEM) in the orbitofrontal cortex (OFC), amygdala (Amy), nucleus accumbens (NAcc), basolateral amygdala (BLA), prelimbic (PrL), infralimbic (IL), cingular cortex (Cg), caudate putamen, (CPu), insular cortex (CIns), hippocampus and motor cortex. c-fos quantification was expressed as a percentage of that measured in the control group

(dotted line) for safe ($n = 5$), average ($n = 13$) and risky ($n = 6$) mice. Only safe mice differed from the controls for the OFC, NAcc and PrL (W , $*p < 0.05$). The three groups differed from each other only regarding c-fos activation of the PrL (KW, $\#p < 0.05$). **b** c-fos reactivity was correlated with the percentage of advantageous choices during the 30 last trials ($p < 0.05$)

mice were able to discriminate long-term advantageous choices from long-term disadvantageous ones. Second, we observed individual differences with three groups of mice (safe, average and risky) based on their behavioral inter-individual differences (Fig. S5).

No differences existed between the three groups regarding the OFC (KW: $H = 3.510$; $p = 0.1729$), Amy (KW: $H = 0.939$; $p = 0.6253$), NAcc (KW: $H = 4.151$; $p = 0.1255$), BLA (KW: $H = 2.229$; $p = 0.3280$), IL (KW: $H = 0.450$; $p = 0.7985$), Cg (KW: $H = 0.704$; $p = 0.7034$), CPu (KW: $H = 3.723$; $p = 0.1554$), CIns (KW: $H = 2.038$; $p = 0.3609$), H (KW: $H = 0.166$; $p = 0.9202$) and M (KW: $H = 0.445$; $p = 0.8006$) (Fig. 4a). Activation of c-fos protein was significantly different among three groups in the PrL (KW: $H = 7.872$; $p = 0.0195$) and was correlated with the percentage of advantageous choices during the 30 last trials (S correlation: $r^2 = 0.353$; $p = 0.0094$, Fig. 4a, b). Interestingly, c-fos protein activity in the PrL was also correlated with the rigidity score of mice during the MGT (data not shown, $y = -0.104x + 59.533$, $R^2 = 0.0615$; $p = 0.004$). Indeed, c-fos protein activation of safe mice was less important than risky ones in this cortical area (MW: safe vs average $U = 13.000$, $p = 0.0546$; safe vs risky U prime = 25.000 , $p = 0.009$; risky vs average $U = 14.000$, $p = 0.0682$; Fig. 4).

Safe mice differed from the control mice regarding c-fos activation in the OFC (MW: $U = 3.000$, $p = 0.0472$), NAcc (MW: $U = 3.000$, $p = 0.0472$) and PrL (MW: $U = 0.000$, $p = 0.0062$) and no differences between average or risky compared to the control group (MW: always $p > 0.05$; Fig. 4).

Basal rate of cerebral monoamines for the three MGT groups ($n = 50$) As a result, risky mice showed a higher level of serotonin (5-HT) (KW: $H = 17.283$; $p = 0.0002$; MW: safe vs. average $U = 43.000$, $p = 0.3237$; safe vs. risky $U = 21.000$, $p = 0.002$; risky vs. average $U = 43.000$, $p = 0.0007$), dopamine (DA) (KW: $H = 12.048$; $p = 0.0024$; MW: safe vs. average $U = 68.500$, $p = 0.2325$; safe vs. risky $U = 32.000$, $p = 0.0009$; risky vs. average $U = 68.500$, $p = 0.0124$) and noradrenaline (NA) (KW: $H = 14.103$; $p = 0.0009$; MW: safe vs. average $U = 53.000$, $p = 0.2862$; safe vs. risky $U = 29.000$, $p = 0.006$; risky vs. average $U = 55.000$, $p = 0.0029$) in the H (Figs. 5d, h, S6D).

Safe mice had a lower level of 5-HT than risky ones in the PrL (KW: $H = 9.691$; $p = 0.0079$; MW: safe vs. average $U = 129.000$, $p = 0.0057$; safe vs. risky $U = 45.500$, $p = 0.0057$; risky vs. average $U = 129.000$, $p = 0.7003$), CIns (KW: $H = 17.047$; $p = 0.0002$; MW: safe vs. average $U = 122.000$, $p = 0.0004$; safe vs. risky $U = 27.500$, $p = 0.004$; risky vs. average $U = 122.000$, $p = 0.5288$; Fig. 5a,b). Conversely, risky mice had a lower level of 5-HT compared to safe mice in the OFC (KW: $H = 17.233$; $p = 0.0002$; MW: safe vs. average $U = 34.000$, $p = 0.0856$; safe vs. risky $U = 36.500$, $p = 0.0017$; risky vs. average $U = 34.000$, $p = 0.002$; Fig. 5c).

Safe mice had less DA in the Amy (KW: $H = 7.071$; $p = 0.0291$; MW: safe vs. average $U = 125.000$, $p = 0.1710$; safe vs. risky $U = 125.000$, $p = 0.0053$; risky vs. average $U = 60.000$, $p = 0.2207$), CPu (KW: $H = 7.270$; $p = 0.0264$; MW: safe vs. average $U = 110.000$, $p = 0.013$; safe vs. risky $U = 67.000$,

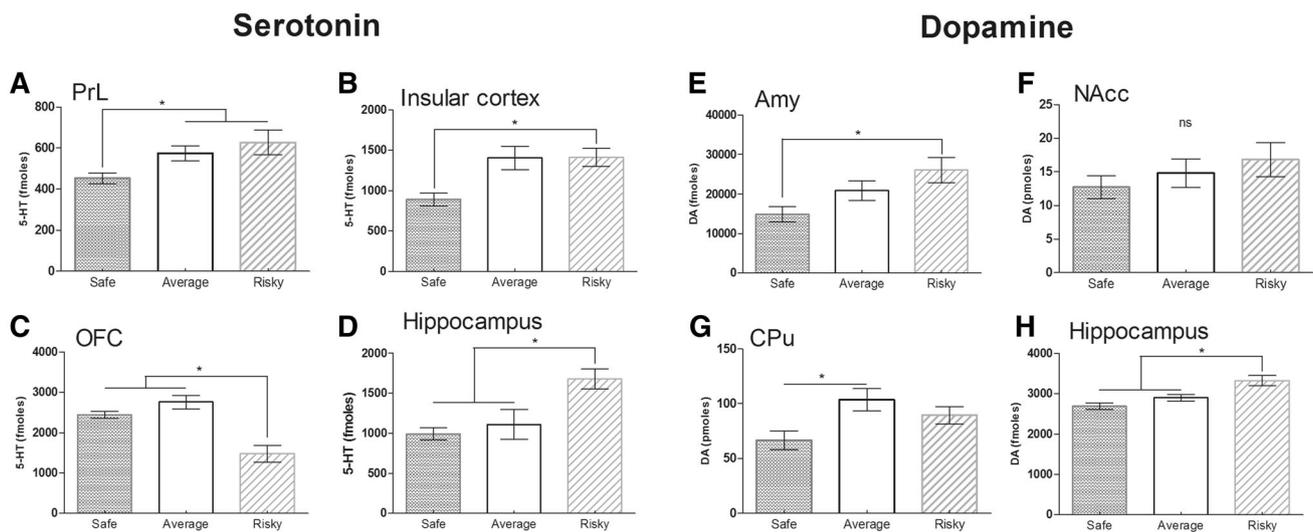


Fig. 5 Basal rates of serotonin (5-HT) (**a–d**) and dopamine (DA) (**e–h**) in the prelimbic (PrL), the insular cortex (CIns), orbitofrontal cortex (OFC), the hippocampus, the amygdala (Amy), the nucleus accumbens (NAcc) and the caudate putamen (CPu) for safe ($n = 16$), average ($n = 20$) and risky ($n = 14$) mice. Results are expressed as mean \pm SEM for each group. * $p < 0.05$ represented a significant

difference between each groups (MW). Safe mice had a low level of 5-HT in the PrL, the CIns and less DA in the Amy and the CPu. Risky mice had a low level of 5-HT in the OFC and a higher level in the hippocampus. Risky mice also had a higher level of DA in the hippocampus. No significant difference existed between groups regarding the NAcc (ns)

$p = 0.0614$; risky vs. average $U = 110.000$, $p = 0.2938$; Fig. 5e, g) and no differences existed between groups regarding the NAcc and OFC (KW: $H = 1.519$; $p = 0.4679$; Figs. 5f, S6A).

Discussion

We evidenced here inter-individual differences among healthy inbred mice during a decision-making task as already shown during a variant version of the IGT in humans (Bechara et al. 2002) and during the rat gambling task (Rivalan et al. 2009). We confirm and extend our previous report (Pittaras et al. 2013) that healthy C57Bl/6J mice behave differently in a mouse gambling task—MGT—and that behavioral differences rely on neurochemical and brain activation specificities. Solving the MGT requires first an exploration phase in which mice acquire information about each option, then an exploitation phase in which mice use their knowledge about the putative value and risk associated to each option (de Visser et al. 2011c). This knowledge naturally remains imperfect by nature as the response-outcome association is probabilistic. In the exploration phase, mice did not differ from each other. Inter-individual differences emerged only during the exploitation phase. At the end of the MGT, the 54 mice as well as the 24 mice used for immunocytochemistry, exhibited the same global evolution and inter-individual differences than reported previously (Pittaras et al. 2013). Furthermore, percentage of mice advantageous choices followed a

Gaussian type distribution (Fig. S2B), similar to what was observed in a healthy human population during a variant version of the IGT (Bechara et al. 2002). As in humans and rats, a majority of mice (44 %, “average”) preferred advantageous options without neglecting alternative—potentially more risky—choices. Although we cannot rule out the hypothesis that these mice would improve performance if given a couple of more training sessions, we have evidence that their strategies differed from that exhibited by other subgroups the fifth session. We have unpublished data showing that two more sessions of MGT did not change average preferences. A small subgroup of mice (29 %, “safe”) preferred long-term advantageous choices and progressively avoided exploring other options by developing rigid behavior, doing a small number of switches and choosing arms associated with less quinine pellets (even if mice did not eat them). Another small proportion of mice (27 %, “risky”) continued to explore all available options throughout the experiment despite a low probability of getting a reward. Therefore, the MGT allows us to characterize three subgroups of animals regarding their decision-making strategies.

In the elevated plus maze (EPM), risky mice present the same profile as during the MGT, i.e., explorative and non-anxious behavior. This increased exploration of risky or ambiguous options was not associated to a general increase of locomotion, novelty exploration or to a deficit of working memory (Fig. S3). Furthermore, their performance in the MGT was not due to inability to distinguish large from small rewards because risky mice performed

normally during the delay-reward task (Fig. 3). In addition, the expected sucrose preference (Ping et al. 2012) was only observed in safe and average groups, but not in the risky group. This apparently surprising result could explain the fact that risky mice were more attracted by novelty exploration than food reward and thus, when subjected to the MGT, continued to visit various arms, including those likely to contain quinine. Altogether, this information suggests that risky mice make choices independently of the probability to get quinine or reward. To that regard, it is noticeable that they did not show more activity in the insular cortex, associated with disgust (Chapman and Anderson 2012). Since food reinforcement is associated to a decreased DA and 5-HT in hippocampus and prefrontal cortex (González-Burgos and Feria-Velasco 2008), the high basal rates of monoamines in the hippocampus (Figs. 5d, h, S6D) of risky mice may prevent them to establish an appropriate action-outcome relationship. In addition, as DA and 5-HT in the hippocampus are necessary for learning and memory (González-Burgos et al. 2008), risky mice may be more prone to explore and learn spatial cues and hence to rely on external information by maintaining exploration phase.

It has been shown that 5-HT plays a key role during top-down control of decision-making (Van den Bos et al. 2013) but some authors found that a low level of extracellular 5-HT is linked with poor performance during decision-making (Heitland et al. 2012; Homberg et al. 2008; Koot et al. 2012; Pittaras et al. 2013; Zeeb et al. 2009) while others did not (Gendle et al. 2010; Homberg et al. 2008; Lage et al. 2011; Macoveanu et al. 2013; Stoltenberg et al. 2011). Here, we observed that risky mice had a high level of 5-HT in the prelimbic (PrL), insular cortices (CIns) and a low level of 5-HT in the orbitofrontal cortex (OFC). We suggest that unbalanced 5-HT levels between the different prefrontal areas—specifically between the OFC and the PrL—lead to more exploratory behavior despite potential risks.

Altogether, these data show that in a healthy mice population, some mice maintained exploration of available options even if associated to uncertain outcomes. A high level of 5-HT, DA and NA in the hippocampus and a low level of 5-HT in the OFC are expected to be markers of this extreme pattern of choices. It has been shown that sensation-seeking, risk-taking and high reactivity to novelty predicts a propensity to initiate cocaine self-administration (Belin et al. 2008, 2011). In addition, level of 5-HT in the OFC plays a key role during top-down control of decision-making (Van den Bos et al. 2013). Regarding these data, risky mice could be good models for vulnerability of addiction or pathological gambling.

Safe mice strongly preferred advantageous options during the MGT. However, they did not choose

systematically the arm associated with the larger reward and did not earn more pellets than average mice (Fig. 2b): their apparently more efficient strategy which drives them away from exploration and penalty (quinine pellets), is in fact accompanied by rigid behaviors.

It has been shown that lesion of the OFC or PrL leads to unadapted decision-making (Granon et al. 1994; Rivalan et al. 2011). In addition, it was proposed that the exploration phase requires the activation of the limbic loop and the exploitation phase the activation of the cognitive loop, at the cost of the limbic loop (de Visser et al. 2011a; Koot et al. 2013). This was actually what we observed as safe mice exhibited a hypoactivation of the OFC and of the NAcc at the end of the task (Fig. 4a), two brain areas that are part of the limbic loop. Notably, safe mice exhibited reduced activation of the cognitive loop, specifically the PrL area, as compared to other subgroups. Hypoactivation in safe mice of brain regions involved in the integration of both limbic and cognitive information could explain their important rigidity score at the end of the task. Indeed, OFC, NAcc and PrL brain areas are known to be necessary for flexible behaviors (Boulougouris et al. 2007; Floresco et al. 2009; Mihindou et al. 2013; Young and Shapiro 2009). Moreover, c-fos protein activity in the PrL was negatively correlated with the animal's performance and rigidity score; therefore we reinforce the fact that a low PrL activity is expected to be a marker of rigid behavior (Floresco et al. 2009). Since safe mice evaluated appropriately the reward value in the sucrose preference test (Fig. 3a) as well as in the delay reward task (Fig. 3d), their choices in the MGT are likely to be guided by penalty avoidance, to the detriment of exploration and flexibility. Low level of risk-taking of safe mice in the EPM reinforces this hypothesis. The monoamine pattern of safe mice is congruent with results obtained in monkeys showing inflexible behaviors associated to regional balance of DA and 5-HT (Groman et al. 2012).

Altogether, these data showed that in a healthy mice population, some mice favor safe strategies to avoid risk and penalty. Hypoactivation of brain areas involved in both limbic and cognitive loops associated with a high level of 5-HT in the OFC combined with low DA level in the CPu are expected to be markers of rigid but safe behavior. It has been shown that anxious subjects performing a risky decision-making task exhibited hypoactivation of the PFC in loss condition (Galván et al. 2014). Moreover, anxiety disorders during adolescence confer increased risk for depression during adulthood (Galván et al. 2014; Kendall et al. 2004; Pine et al. 1998). Although our safe mice did not show general higher level of anxiety in our current experimental conditions, their propensity to prefer conservative and rigid choices could be good traits for vulnerability of anxiety. This prediction would remain to be investigated.

Results of the current study indicate that within inbred healthy mice inter-individual differences exist and can be explained by specific network activity or regional neurochemical markers. As a social group, having different behavioral profiles could be an advantage, if individuals share outcomes. At an individual level, we characterized three different profiles: mice mostly driven by risk avoidance and internal cues, mice which preferred exploration of novel options even those associated to putative risks (these mice were mostly driven by environmental cues), and a third—and larger—subgroup of mice exhibiting balanced choices between the two former extreme profiles therefore showing adaptive decision-making.

In conclusion, we show for the first time that mice subjected to the MGT cope variously to uncertainty and can exhibit extreme patterns of choice and strategy, either rigid or flexible, related to specific monoaminergic and behavioral markers. We expect this work to open the way for the identification of valuable individual markers of vulnerability to psychiatric disorders.

Acknowledgments This research was funded by the Direction Générale de l'Armement (DGA, Grants # PDH-1-SMO-2-505), the CNRS and Paris Sud University. We thank A. Faure for helpful comments, A. Cressant, N. Samson, B. Poly, M. Lefèvre, S. Antoine for technical or experimental assistance. We particularly thank F. Canini for his attentive reading of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Avale M, Chabout J, Pons S, Serreau P, Chaumont FD, Olivo-Marín J et al (2011) Prefrontal nicotinic receptors control novel social interaction between mice. *FASEB J* 25(7):2145–2155. doi:10.1096/fj.10-178558
- Balconi M, Finocchiaro R (2015) Decisional impairments in cocaine addiction, reward bias, and cortical oscillation “unbalance”. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:777–786. doi:10.2147/NDT.S79696
- Bechara A, Damasio A, Damasio H, Anderson S (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7–15
- Bechara A, Damasio H, Damasio A, Lee G (1999) Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 19(13):5473–5481

- Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson S, Nathan P (2001) Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39(4):376–389
- Bechara A, Dolan S, Hindes A (2002) Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 40(10):1690–1705
- Belin D, Mar A, Dalley J, Robbins T, Everitt B (2008) High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320(5881):1352–1355. doi:10.1126/science.1158136
- Belin D, Berson N, Balado E, Piazza P, Deroche-Gamonet V (2011) High-novelty-preference rats are predisposed to compulsive cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacol Rev* 36(3):569–579
- Boulougouris V, Dalley J, Robbins T (2007) Effects of orbitofrontal, infralimbic and prelimbic cortical lesions on serial spatial reversal learning in the rat. *Behav Brain Res* 179(2):219–228. doi:10.1016/j.bbr.2007.02.005
- Brown E, Hack S, Gold J, Carpenter WJ, Fischer B, Prentice K et al (2015) Integrating frequency and magnitude information in decision-making in schizophrenia: an account of patient performance on the Iowa gambling task. *J Psychiatr Res* 66–67:16–23. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.04.007
- Cella M, Dymond S, Cooper A (2010) Impaired flexible decision-making in major depressive disorder. *J Affect Disord* 124:207–210. doi:10.1016/j.jad.2009.11.013
- Chapman H, Anderson A (2012) Understanding disgust. *Ann N Y Acad Sci* 1251:62–76. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06369
- Chauveau F, Laudreau K, Libourel P, Gervasoni D, Thomasson J, Poly B et al (2014) Ciproxifan improves working memory through increased prefrontal cortex neural activity in sleep-restricted mice. *Neuropharmacology* 85:349–356. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.04.017
- Clark L, Averbach B, Payer D, Sescousse G, Winstanley C, Xue G (2013) Pathological choice: the neuroscience of gambling and gambling addiction. *J Neurosci* 33(45):17617–17623. doi:10.1523/JNEUROSCI.3231-13.2013
- de Visser L, Baars A, Lavrijsen M, Van der Weerd C, Van den Bos R (2011a) Decision-making performance is related to levels of anxiety and differential recruitment of frontostriatal areas in male rats. *Neuroscience* 184:97–106. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.02.025
- de Visser L, Baars A, Van 't Klooster J, van den Bos R (2011b) Transient inactivation of the medial prefrontal cortex affects both anxiety and decision-making in male wistar rats. *Front Neurosci* 5:102. doi:10.3389/fnins.2011.00102
- de Visser L, Homberg J, Mitsogiannis M, Zeeb F, Rivalan M, Fitoussi A et al (2011c) Rodent versions of the Iowa gambling task: opportunities and challenges for the understanding of decision-making. *Front Neurosci* 5:109. doi:10.3389/fnins.2011.00109
- Dreher J, Kohn P, Kolachana B, Weinberger D, Berman K (2009) Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(2):617–622. doi:10.1073/pnas.0805517106
- Fitoussi A, Moine CL, Deurwaerdère PD, Laqui M, Rivalan M, Cador M et al (2014) Prefronto-subcortical imbalance characterizes poor decision-making: neurochemical and neural functional evidences in rats. *Brain Struct Funct*. doi:10.1007/s00429-014-0868-8 (epub ahead of print)
- Floresco S, Zhang Y, Enomoto T (2009) Neural circuits subserving behavioral flexibility and their relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res* 204(2):396–409. doi:10.1016/j.bbr.2008.12.001
- Galván A, Peris T (2014) Neural correlates of risky decision making in anxious youth and healthy controls. *Depress Anxiety* 3(7):591–598. doi:10.1002/da.22276

- Gamache P, Ryan E, Svendsen C, Murayama K, Acworth I (1993) Simultaneous measurement of monoamines, metabolites and amino acids in brain tissue and microdialysis perfusates. *J Chromatogr* 614(2):213–220
- Gendle M, Golding A (2010) Oral administration of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) impairs decision making under ambiguity but not under risk: evidence from the Iowa gambling task. *Hum Psychopharmacol* 25(6):491–499. doi:10.1002/hup.1139
- González-Burgos I, Feria-Velasco A (2008) Serotonin/dopamine interaction in memory formation. *Prog Brain Res* 172:603–623. doi:10.1016/S0079-6123(08)00928-X
- Granon S, Vidal C, Thinus-Blanc C, Changeux J-P, Poucet B (1994) Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behav Neurosci* 108(5):883–891
- Groman SM, James AS, Seu E, Crawford MA, Harpster SN, Jentsch JD (2012) Monoamine levels within the orbitofrontal cortex and putamen interact to predict reversal learning performance. *Biol Psychiatry* 73:756–762. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.002
- Heitland I, Oosting R, Baas J, Massar S, Kenemans J, Böcker K (2012) Genetic polymorphisms of the dopamine and serotonin systems modulate the neurophysiological response to feedback and risk taking in healthy humans. *Cogn Affect Behav Neurosci* 12(4):678–691. doi:10.3758/s13415-012-0108-8
- Homberg J, Van Den Bos R, den Heijer E, Suer R, Cuppen E (2008) Serotonin transporter dosage modulates long-term decision-making in rat and human. *Neuropharmacology* 55(1):80–84. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.04.016
- Kema I, Schellings A, Hoppenbrouwers C, Rutgers H, de Vries E, Muskiet F (1993) High performance liquid chromatographic profiling of tryptophan and related indoles in body fluids and tissues of carcinoid patients. *Clin Chim Acta* 221(1–2):143–158
- Kendall P, Safford S, Flannery-Schroeder E, Webb A (2004) Child anxiety treatment: outcomes in adolescence and impact on substance use and depression at 7.4-year follow-up. *J Consult Clin Psychol* 72(2):276–287
- Koot S, Zoratto F, Cassano T, Colangeli R, Laviola G, van den Bos R et al (2012) Compromised decision-making and increased gambling proneness following dietary serotonin depletion in rats. *Neuropharmacology* 62(4):1640–1650. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.11.002
- Koot S, Baars A, Hesselings P, van den Bos R, Joëls M (2013) Time-dependent effects of corticosterone on reward-based decision-making in a rodent model of the Iowa gambling task. *Neuropharmacology* 70:306–315. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.02.008
- Lage G, Malloy-Diniz L, Matos L, Bastos M, Abrantes S, Corrêa H (2011) Impulsivity and the 5-HTTLPR polymorphism in a non-clinical sample. *PLoS ONE* 6(2):e16927. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.11.002
- Li X, Lu Z, D'Argembeau A, Ng M, Bechara A (2010) The Iowa gambling task in fMRI images. *Hum Brain Mapp* 30(3):410–423. doi:10.1002/hbm.20875
- Macoveanu J, Rowe J, Hornboll B, Elliott R, Paulson O, Knudsen G et al (2013) Playing it safe but losing anyway—serotonergic signaling of negative outcomes in dorsomedial prefrontal cortex in the context of risk-aversion. *Eur Neuropsychopharmacol* 23(8):919–930. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.09.006
- Malloy-Diniz L, Lage G, Campos S, dePaula J, deSouzaCosta D, Romano-Silva M et al (2013) Association between the catechol O-methyltransferase (COMT) Val158met polymorphism and different dimensions of impulsivity. *PLoS ONE* 8(9):e73509. doi:10.1371/journal.pone.0073509
- Mihindou C, Guillem K, Navailles S, Vouillac C, Ahmed S (2013) Discriminative inhibitory control of cocaine seeking involves the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 73(3):271–279. doi:10.1016/j.biopsych.2012.08.011
- Pais-Vieira M, Mendes-Pinto M, Lima D, Galhardo V (2009) Cognitive impairment of prefrontal-dependent decision-making in rats after the onset of chronic pain. *Neuroscience* 161(3):671–679. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.04.011
- Parasuraman R, deVisser E, Lin M, Greenwood P (2012) Dopamine beta hydroxylase genotype identifies individuals less susceptible to bias in computer-assisted decision making. *PLoS ONE* 7(6):e39675. doi:10.1371/journal.pone.0039675
- Paulus M, Stewart J (2014) Interoception and drug addiction. *Neuropharmacology* 76(Pt B):342–350. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.07.002
- Paxinos G, Franklin K (2001) The mouse brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, San Diego
- Pellow S, File S (1986) Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 24(3):525–529
- Peña-Oliver Y, Sanchez-Roige S, Stephens D, Ripley T (2014) Alpha-synuclein deletion decreases motor impulsivity but does not affect risky decision making in a mouse gambling task. *Psychopharmacology* 231(12):2493–2506. doi:10.1007/s00213-013-3416-y
- Piérand C, Liscia P, Valteau M, Drouet I, Chauveau F, Huart B et al (2006) Modafinil-induced modulation of working memory and plasma corticosterone in chronically-stressed mice. *Pharmacol Biochem Behav* 83(1):1–8. doi:10.1016/j.pbb.2005.11.018
- Pine D, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y (1998) The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55(1):56–64
- Ping F, Shang J, Zhou J, Zhang H, Zhang L (2012) 5-HT_{1A} receptor and apoptosis contribute to interferon- α -induced “depressive-like” behavior in mice. *Neurosci Lett* 514(2):173–178. doi:10.1016/j.neulet.2012.02.087
- Pittaras E, Cressant A, Serreau P, Bruijijel J, Dellu-Hagedorn F, Callebert J et al (2013) Mice gamble for food: individual differences in risky choices and prefrontal cortex serotonin. *J Addict Res Ther* S4:011. doi:10.4172/2155-6105.S4-011
- Rivalan M, Ahmed S, Dellu-Hagedorn F (2009) Risk-prone individuals prefer the wrong options on a rat version of the Iowa gambling task. *Biol Psychiatry* 66(8):743–749. doi:10.1016/j.biopsych.2009.04.008
- Rivalan M, Coutureau E, Fitoussi A, Dellu-Hagedorn F (2011) Inter-individual decision-making differences in the effects of cingulate, orbitofrontal, and prefrontal cortex lesions in a rat gambling task. *Front Behav Neurosci* 5:22. doi:10.3389/fnbeh.2011.00022
- Rivalan M, Valton V, Seriès P, Marchand A, Dellu-Hagedorn F (2013) Elucidating poor decision-making in a rat gambling task. *PLoS ONE* 8(12):e82052. doi:10.1371/journal.pone.0082052
- Robinson O, Bond R, Roiser J (2015) The impact of stress on financial decision-making varies as a function of depression and anxiety symptoms. *PeerJ* 3:e770. doi:10.7717/peerj.770
- Schutter D, Van Bokhoven I, Van der schuren L, Lochman J, Matthys W (2011) Risky decision making in substance dependent adolescents with a disruptive behavior disorder. *J Abnorm Child Psychol* 39:333–339. doi:10.1007/s10802-010-9475-1
- Serreau P, Chabout J, Suarez S, Naudé J, Granon S (2011) Beta2-containing neuronal nicotinic receptors as major actors in the flexible choice between conflicting motivations. *Behav Brain Res* 225(1):151–159. doi:10.1016/j.bbr.2011.07.016
- Stoltenberg S, Lehmann M, Anderson C, Nag P, Anagnopoulos C (2011) Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and childhood trauma are associated with individual differences in decision making. *Front Genet* 2:33. doi:10.3389/fgene.2011.00033

- Timmerman M, Ceulemans E, Roover KD, Leeuwen KV (2013) Subspace K-means clustering. *Behav Res Methods* 45(4):1011–1023. doi:[10.3758/s13428-013-0329-y](https://doi.org/10.3758/s13428-013-0329-y)
- Van den Bos R, Lasthuis W, den Heijer E, van der Harst J, Spruijt B (2006) Toward a rodent model of the Iowa gambling task. *Behav Res Methods* 38(3):470–478
- Van den Bos R, Jolles J, van der Knaap L, Baars A, de Visser L (2012) Male and female Wistar rats differ in decision-making performance in a rodent version of the Iowa gambling task. *Behav Brain Res* 234(2):375–379. doi:[10.1016/j.bbr.2012.07.015](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.015)
- Van den Bos R, Homberg J, Visser Ld (2013) A critical review of sex differences in decision-making tasks: focus on the Iowa gambling task. *Behav Brain Res* 238:95–108. doi:[10.1016/j.bbr.2012.10.002](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.002)
- Van den Bos R, Koot S, de Visser L (2014) A rodent version of the Iowa gambling task: 7 years of progress. *Front Psychol* 5:203. doi:[10.3389/fpsyg.2014.00203](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00203)
- Van Enkhuizen J, Geyer M, Young J (2013) Differential effects of dopamine transporter inhibitors in the rodent Iowa gambling task: relevance to mania. *Psychopharmacology* 225(3):661–674. doi:[10.1007/s00213-012-2854-2](https://doi.org/10.1007/s00213-012-2854-2)
- Van Hasselt F, DeVisser L, Tieskens J, Cornelisse S, Baars A, Lavrijsen M et al (2012) Individual variations in maternal care early in life correlate with later life decision-making and c-fos expression in prefrontal subregions of rats. *PLoS ONE* 7(5):e37820. doi:[10.1371/journal.pone.0037820](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037820)
- Young J, Shapiro M (2009) Double dissociation and hierarchical organization of strategy switches and reversals in the rat PFC. *Behav Neurosci* 123(5):1028–1035. doi:[10.1037/a0016822](https://doi.org/10.1037/a0016822)
- Zeeb F, Winstanley C (2011) Lesions of the basolateral amygdala and orbitofrontal cortex differentially affect acquisition and performance of a rodent gambling task. *J Neurosci* 31(6):2197–2204. doi:[10.1523/JNEUROSCI.5597-10.2011](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5597-10.2011)
- Zeeb F, Robbins T, Winstanley C (2009) Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology Reviews* 34(10):2329–2343. doi:[10.1038/npp.2009.62](https://doi.org/10.1038/npp.2009.62)
- Zeeb F, Wong A, Winstanley C (2013) Differential effects of environmental enrichment, social-housing, and isolation-rearing on a rat gambling task: dissociations between impulsive action and risky decision-making. *Psychopharmacology* 225(2):381–395. doi:[10.1007/s00213-012-2822-x](https://doi.org/10.1007/s00213-012-2822-x)

Annexe 3 : Article Social behaviors and acoustic social communication in different strains of mice de Faure A, **Pittaras E**, Nosjean A, Chabout J, Cressant A, Granon S, en soumission au journal *Genes, Brain and Behavior*.

Lors de ce travail scientifique, j'ai réalisé et analysé les expérimentations d'actimétrie et d'anxiété. J'ai aussi contribué à l'écriture de l'article.

Social behaviors and acoustic social communication in different strains of mice

Alexis Faure¹, Elsa Pittaras¹, Anne Nosjean¹, Jonathan Chabout^{3,4}, Arnaud Cressant^{1,2}, Sylvie Granon^{1*}

¹ Paris-Saclay Institute of Neuroscience, UMR CNRS 9197, Neurobiology of decision team, 15 boulevard Clémenceau 91405 Orsay, France

² Current address: Brain@vior, Saint-Prest, France

³ Department of Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710

⁴ Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland 20815

* corresponding author

Abstract

Proposing a framework for the study of core functions altered in multiple mental disorders is valuable for the understanding of an endophenotype, the factors that will influence, modulate or trigger it, and for testing therapeutic compounds. Social behaviors and communication abilities are reported in several major psychiatric disorders and social communication disorders are now fully acknowledged independently of any other disorder. Being able to study altogether social interactions and associated acoustic communication is thus important. Although all rodents show developed social behaviors, they also show discrepancies. It is therefore important to pinpoint putative strain differences –and similarities- in social behavior and communication.

We compared social behavior and ultrasonic acoustic communication profiles in males of four mouse strains (129S2/Sv, C57BL/6J, DBA/2, and CD-1) using a task that we previously showed to rely on prefrontal network activity, the integrity of which is altered in psychiatric disorders.

Our social interaction task promotes a high level of ultrasonic vocalization and both social and acoustic parameters were independent of anxiety or locomotor features. The duration of social contact, dominance and aggressiveness were variable between strains, with only C57BL/6J mice showing no attacks, their social contact being highly affiliative. C57BL/6J mice also exhibited a significantly higher call rate with the highest frequency during social interaction. As high USV frequency has been shown to carry rewarding properties, our results suggest that for C57BL/6J mice only, as compared to the three other strains, real and free social contact with a novel same sex conspecific carries some rewarding features.

Annexe 4 : Article Nicotinic receptors are crucial for tuning of E/I balance in prelimbic cortex and for gambling performance in mouse de **Pittaras E***, Faure A*, Leray X, Moraitopoulou E, Cressant A, Rabat A, Meunier C, Fossier P, Granon S en soumission au journal *Frontiers in Psychiatry*.

J'ai contribué à cet article scientifique en réalisant les expérimentations du Mouse Gambling Task, ainsi que le marquage immuno-histochimique, chez les souris mutantes pour la sous-unité bêta 2 des récepteurs nicotiniques. J'ai aussi contribué à l'écriture de l'article scientifique.

Neuronal nicotinic receptors are crucial for tuning of E/I balance in prelimbic cortex and for gambling performance

Elsa Pittaras^{1*,2}, Alexis Faure^{1*}, Xavier Leray^{1,3}, Elina Moraitopoulou¹, Arnaud Cressant⁴, Arnaud Rabat², Claire Meunier¹, Philippe Fossier¹, Sylvie Granon^{1§}

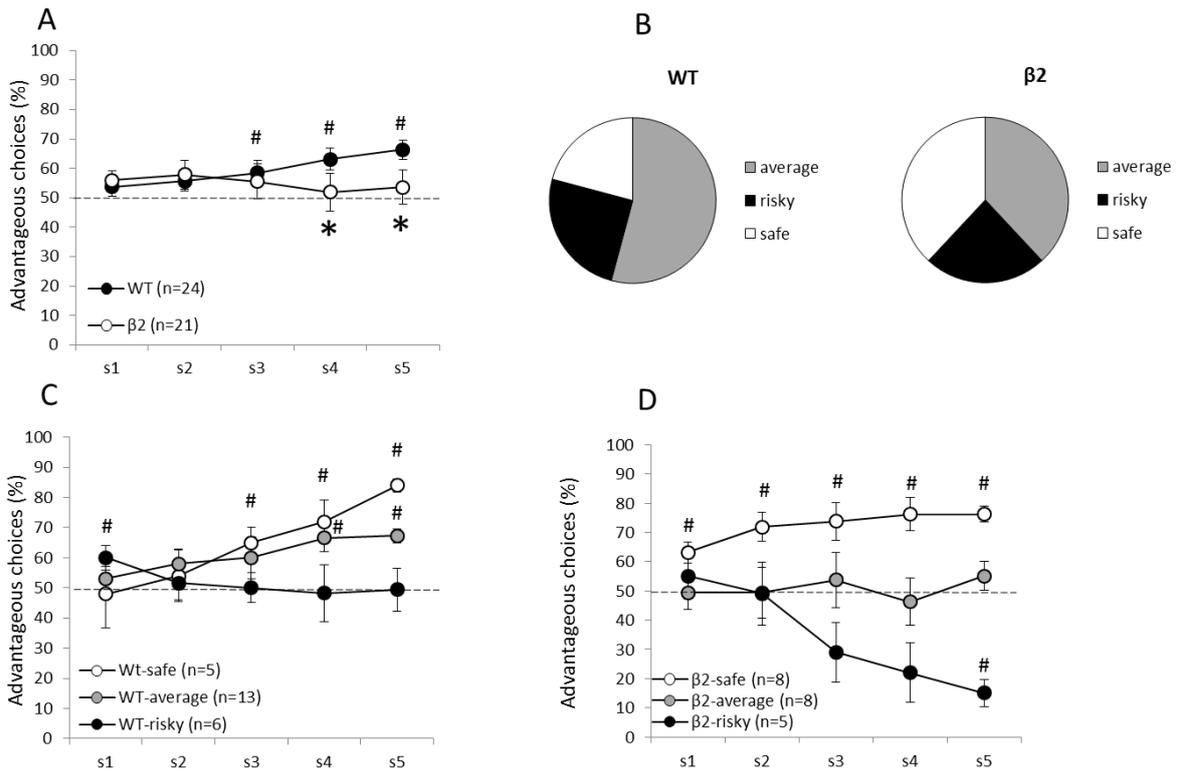
Abstract

Rationale Decision-making is an essential component of our everyday life commonly disabled in a myriad of psychiatric conditions such as bipolar and impulsive control disorders, addiction and pathological gambling, or schizophrenia. Decision-making relies on complex processes modulated by motivational and internal states, the evaluation of risk and uncertainty of outcomes. A large cerebral network encompassing the prefrontal cortex -PFC- the amygdala and the nucleus accumbens is activated for efficient decision-making.

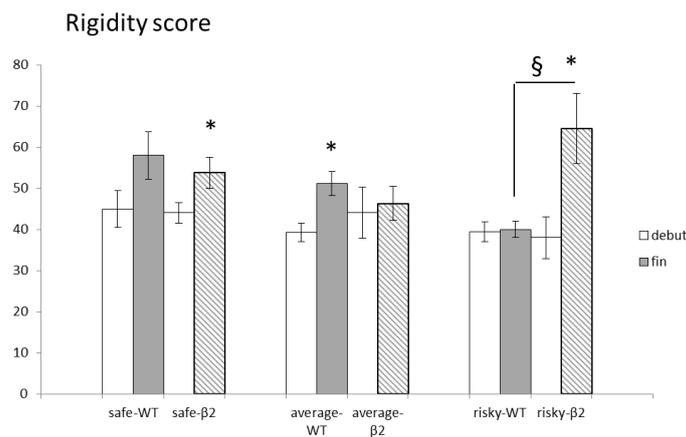
Methods We developed a Mouse Gambling Task -MGT- well suited to investigate the influence of uncertainty and risk in decision-making and the role of neurobiological circuits and their monoaminergic inputs. As we previously demonstrated the crucial involvement of neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) of the PFC both in decision making processes and in monoaminergic innervation of the PFC, we used here mice lacking nAChRs. We measured the cellular balance of excitation and inhibition (E/I) within the PFC, the performance in the MGT and associated regional cfos expression, and choice behaviors between various outcomes.

Results Our results evidence for the first time the crucial role of nAChRs in the fine tuning of prefrontal E/I balance together with the PFC, insular, and hippocampal alterations in gambling behavior likely due to sensitivity to punishment and flexibility alterations.

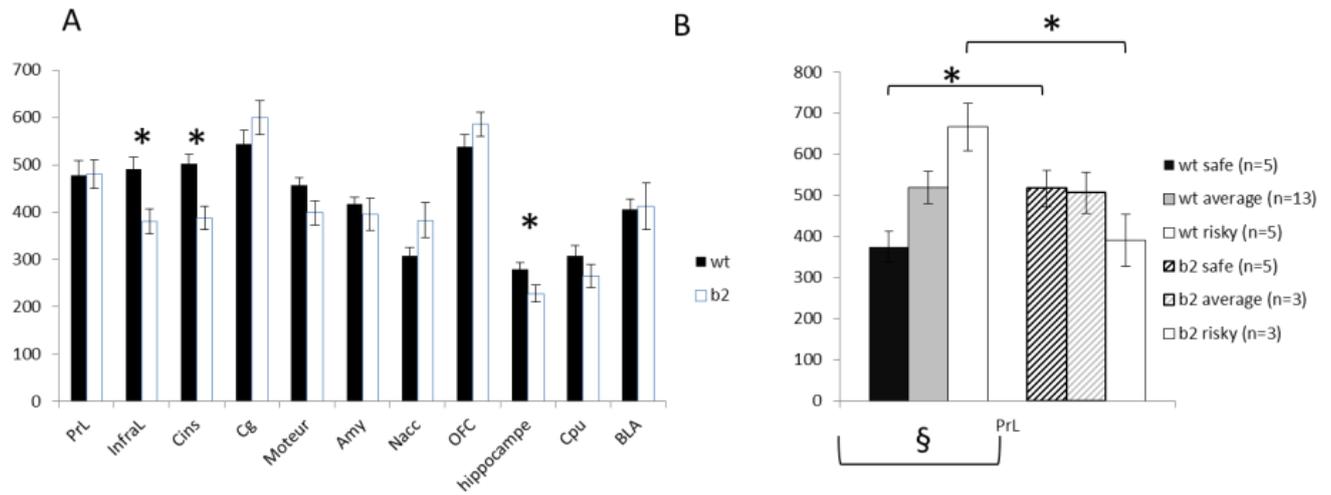
Results Mouse Gambling Task and immunochemistry



Animal's performances during the decision making task (MGT) are expressed as mean \pm sem for WT and $\beta 2^{-/-}$ mice. A. Global performances of WT (n=24) and beta 2 (n=21) during the MGT. K-means clustering analysis divided each group of mice in three sub-groups. Safe, Average and risky mice are represented in C. for WT mice and D. for beta 2 mice. B. represents diagrams of sub groups repartition for each genotype. Differences from chance were represented as # and genotype effect by *. Represent subgroups with significant increase in rigidity from begin to end of gambling task.



Animal's rigidity score on the beginning (sessions 1 and 2) and last two sessions (sessions 4 and 5) of the decision making task (MGT) are expressed as mean \pm sem for WT and $\beta 2^{-/-}$ mice. * vs beginning $p < 0.05$, § WT vs $\beta 2^{-/-}$, $p < 0.05$.



Animal's cFos expression following the mouse gambling task (MGT) are expressed as mean \pm sem for WT and $\beta 2^{-/-}$ mice. A. cFos expression as a mean of all WT and $\beta 2^{-/-}$ mice in brain structures.* genotype effect $p < 0.05$. B. cFos expression in Prelimbic cortex in different sub-groups (safe, average and risky). * genotype effect $p < 0.05$, § significant cFos expression in relation with sub-groups. Data from Pittaras et al., 2016 for the wt group of mice.

Annexe 5 : Résumé de l'article "Pediatric wartime: epidemiologic features of pediatric admissions in intensive care unit at the French military hospital of Kabul, Afghanistan" par Salvadori A, **Pittaras E**, Merrat S. (en préparation pour le journal *American Academy of Pediatrics*).

J'ai contribué à cet article scientifique en réalisant les analyses statistiques des données épidémiologiques du médecin militaire Alexandre Salvadori portant sur les caractéristiques des admissions d'enfants à Kaboul en Afghanistan entre mai 2010 et août 2012. Le but étant d'avoir une meilleure connaissance des raisons pour lesquelles les enfants sont admis en soin sur une zone de guerre afin de mieux s'y préparer.

Pediatric wartime: epidemiologic features of pediatric admissions in intensive care unit at the French military hospital of Kabul, Afghanistan.

Salvadori A, Pittaras E, Merrat S.

Abstract :

Objective: To describe the epidemiologic feature of the pediatric admissions in intensive care at the French military hospital of Kabul, Afghanistan.

Material and Methods: A retrospective study has been performed. All medical records of children age < 18 years hospitalized between May 2010 and August 2012 were analyzed. The 3 age group 0-8 years, 9-14 years, 15-17 years and battle versus non-battle injury were compared.

Results: 111 children were admitted in intensive care during the study period representing 21% of all admissions. Trauma accounted for 92% of admissions. Mean age was 9.4 ± 4 years; mean length of stay was 5.3 ± 5 days. 9/111 children died in intensive care (8.1%). Causes of injury were blast (36.5%), blunt (31.7%) and penetrating injuries (22.1%). Mechanisms of injury were explosion (37.5%) and gunshot wound (22%). Mean ISS was 15 ± 10 with 40% having an ISS > 15. There was not statistical difference between trauma severities in the three age groups. Battle injuries accounted for 66 % of admissions. Patients with battle injury had a higher ISS (17 vs. 11 $p = 0.007$) and a higher number of body regions traumatized (2.3 vs. 1.7 $p = 0.007$) compared with non-battle injuries.

Conclusion: Our results showed an important pediatric workload in Afghanistan. Majority of children admitted in ICU were severely traumatized related with battle injuries.

Keys words: pediatric trauma, wartime, Afghanistan, battle injury, non-battle injury

Annexe 6 : Livre « Bien dormir pour les nuls » sous la direction d'Arnaud Rabat et Mounir Chennaoui, Edition First.

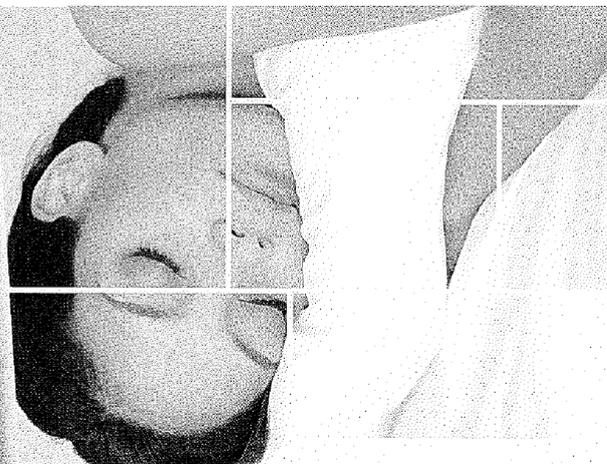
J'ai contribué à l'écriture de ce livre : Chapitre 8 : Comment fonctionne votre cerveau en manque de sommeil ?

Avec les Nuls, tout devient facile!

Bien dormir POUR LES NULS

- ✓ Les mécanismes du sommeil
- ✓ Le sommeil à toutes les étapes de la vie
- ✓ Les bons comportements pour retrouver un sommeil serein

**Sous la direction
d'Arnaud Rabat et
de Mounir Chennaoui**
*Chercheur et chef de l'unité Fatigue
et Vigilance à l'Institut de Recherche
Biomédicale des Armées*



À propos des auteurs

Arnaud RABAT (Introduction, Chapitres 3, 8, 10, 16, 21, 26, 27 & 29)

Titulaire d'un doctorat en neurosciences, chercheur (chef de projet) spécialiste des effets cérébraux de la somnolence et de la fatigue dans l'unité **Fatigue et Vigilance de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA)** et dans l'équipe d'accueil **EA7330 Vigilance Fatigue et Sommeil (VIFASOM)** de l'université Paris 5 Descartes.

Mounir CHENNAOUI (Chapitres 1, 6, 9 & 27)

Titulaire d'un doctorat en physiologie, habilité à diriger des recherches (HDR), ancien officier supérieur du service de santé des armées (SSA), chef de l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et de l'équipe d'accueil **EA7330 VIFASOM** de l'université Paris 5 Descartes.

Pierrick ARNAL (Chapitres 5 & 7)

Docteur dans l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA**, l'équipe d'accueil **EA7330 VIFASOM** de l'université Paris 5 Descartes et dans le laboratoire de **Physiologie de l'Exercice (EA4388)** de l'université Jean Monet de Saint Étienne.

Clément BOUGARD (Chapitre 22)

Titulaire d'un doctorat en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives et technicien européen du sommeil (European Sleep Research Society), il travaille en qualité de chercheur sur les effets de la baisse de vigilance (liée à l'heure de la journée et au manque de sommeil) dans les transports au sein de l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et de l'équipe d'accueil **EA7330 VIFASOM** de l'université Paris 5 Descartes.

Garance DISPERSYN (Chapitres 4 & 23)

Titulaire d'un doctorat de sciences mention biologie-physiologie, et spécialisée en chronobiologie qui mène des recherches en lien avec le sommeil appliquées à l'Homme et l'animal dans l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et dans l'équipe d'accueil **EA7330 VIFASOM** de l'université Paris 5 Descartes.

Rodolphe DOREY (Chapitre 17)

Titulaire d'un doctorat en neurosciences (université de Bordeaux 2), il travaille en qualité de chercheur biomédical sur les contre-mesures pharmacologiques et non pharmacologiques palliant aux effets néfastes de la fatigue sur les processus cognitifs dans l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et dans l'équipe d'accueil EA7330 VIFASOM de l'université Paris 5 Descartes.

Catherine DROGOU (Chapitre 18)

Titulaire d'un master en biologie, officier du SSA, spécialiste de l'analyse de biomarqueurs en lien avec de nombreuses expérimentations sur le sommeil dans l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et dans l'équipe d'accueil EA7330 VIFASOM de l'université Paris 5 Descartes.

Danièle GOMEZ-MERINO (Chapitres 1, 6, 9, 11 & 19)

Titulaire d'un doctorat en physiologie, habilitée à diriger des recherches, chercheuse en qualité de colonel réserviste du SSA dans l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et dans l'équipe d'accueil EA7330 VIFASOM de l'université Paris 5 Descartes.

Mathias GUILLARD (Chapitre 15)

Titulaire d'un diplôme d'ingénieur en électronique et informatique industrielle (Option Systèmes embarqués) de l'ENSSAT, il est depuis 2006 ingénieur d'études et de fabrications pour le ministère de la défense dans la spécialité « traitement du signal » au sein de l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et de l'équipe d'accueil EA 7330 VIFASOM de l'université Paris 5 Descartes.

Didier LAGARDE (Introduction et Chapitre 2)

Médecin de la Marine, diplômé en médecine du sport et en médecine aéronautique et spatiale, spécialiste de recherche du Service de santé des armées (SSA), docteur en Neurosciences et habilité à diriger des recherches, il fut successivement ancien directeur de l'Institut de Médecine Navale puis de l'IRBA. Il est aujourd'hui chercheur associé à l'équipe d'accueil EA 7330 VIFASOM de l'université Paris 5 Descartes.

Elsa PITTARAS (Chapitre 8)

Doctore en neurosciences sur les bases neurales et comportementales des effets différentiels d'une dette de sommeil sur la prise de décision dans l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et au sein de l'équipe **Neurobiologie de la prise de décision de l'Institut Neuro-PSI de l'université Paris 11 à Orsay** et de l'équipe d'accueil EA 7330 VIFASOM de l'université Paris 5 Descartes.

Fabien SAUVET (Chapitres 12, 13, 14, 17, 24, 26 & 28)

Médecin militaire, spécialiste en médecine du sommeil et médecine du sport, titulaire d'un doctorat en physiologie et qui exerce au sein de l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et de l'équipe d'accueil EA 7330 VIFASOM de l'université Paris 5 Descartes.

Pascal VAN BEERS (Chapitres 15 & 17)

Titulaire du diplôme « Technicien d'étude et de recherche clinique » et « Expert Somnologist Technologist » de la « European Sleep Research Society », il met en œuvre, depuis 20 ans, les outils d'acquisition et d'analyse du sommeil dans l'unité **Fatigue et Vigilance de l'IRBA** et fait partie de l'équipe d'accueil EA 7330 VIFASOM de l'université Paris 5 Descartes.



Chapitre 8

Comment fonctionne votre cerveau en manque de sommeil ?

Dans ce chapitre :

- ▶ Comment fonctionne votre cerveau ?
- ▶ Que fait votre cerveau lorsque vous dormez ?
- ▶ Quel est le rôle du sommeil dans votre fonctionnement cérébral ?

Comment vous sentez-vous aujourd'hui ? Avez-vous bien dormi ? Quel bonheur de se réveiller après une bonne nuit de sommeil ! Vous vous sentez alors reposé, serein, de bonne humeur et prêt à attaquer une nouvelle journée ! En revanche, lorsque vous passez une mauvaise nuit, il en est tout autrement. Vous vous sentez faible, groggy, sensible, irritable, et vos capacités intellectuelles vous semblent amoindries. En effet, réfléchir sur un projet, réaliser un calcul mental ou encore mémoriser une information vous paraît beaucoup plus difficile.

Le sommeil au service du cerveau

Le sommeil joue donc un rôle majeur sur votre humeur, mais aussi sur vos capacités mentales, dites *cognitives*. La cognition rassemble l'ensemble des processus mentaux comme la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage...

Dans la vie de tous les jours, vous ne pouvez pas toujours dormir autant que vous le souhaitez. En effet, les contraintes professionnelles, l'allongement du trajet domicile-travail, les enfants... font que votre sommeil est souvent « la cinquième roue du carrosse ». Dormir est pourtant vital et vous en ressentez le besoin après une longue journée.

Nous allons voir comment votre sommeil participe au fonctionnement de votre cerveau et pourquoi il est si important de dormir pour vivre pleinement toutes vos journées, mais aussi pour réfléchir « avec toute sa tête ».

Votre cerveau a besoin d'énergie pour bien fonctionner

Pour comprendre comment le sommeil participe au fonctionnement de votre cerveau et de vos capacités cognitives, il faut tout d'abord comprendre comment votre cerveau fonctionne.

Bien boire et bien manger

Votre corps, c'est-à-dire l'ensemble de vos cellules (et par extension de vos tissus), a besoin d'énergie pour fonctionner. Il vous est donc indispensable de manger et de boire afin de fournir à votre corps l'ensemble des éléments qui vont lui permettre de fabriquer de l'énergie, nécessaire à son bon fonctionnement.

Votre cerveau n'échappe pas à cette logique. Même si ce dernier ne représente que 2 % du poids de votre corps, il utilise 20 % de l'énergie totale consommée. Cette consommation énergétique cérébrale peut être observée grâce à l'utilisation de nouvelles technologies d'imagerie médicale comme l'imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique (IRM). Cette technique permet d'observer le flux sanguin cérébral et de calculer la consommation du glucose, le principal carburant du cerveau.

Des expériences et observations médicales ont ainsi permis de constater que la consommation énergétique (la consommation de glucose) des différentes zones du cerveau dépend de leur niveau d'activité. Autrement dit, si vous stimulez votre cortex auditif, par exemple en écoutant de la musique, celui-ci va s'activer en consommant l'énergie emmagasinée dans les neurones (les cellules cérébrales). Ce glucose permet aux neurones de fonctionner avec



comme principale activité la communication avec les autres neurones. Le glucose, grâce à la glycolyse (réaction chimique de dégradation du glucose), permet de générer la synthèse d'une molécule qui stocke en son sein de l'énergie pour le corps humain : il s'agit de l'adénosine triphosphate (ou ATP). L'ATP porte ce nom car elle possède trois liaisons chimiques de phosphate (tri = trois). Ces liaisons entre les groupes de phosphate sont très riches en énergie. La rupture de la liaison entre deux groupes de phosphate va permettre de libérer de l'énergie et d'obtenir de l'adénosine diphosphate (di = deux) et ainsi de suite jusqu'à la molécule finale d'adénosine qui ne contient aucune énergie.

Votre cerveau fonctionne donc grâce à l'activité de ses neurones qui ont besoin d'utiliser l'énergie emmagasinée. Comme dans toutes les situations de production et d'utilisation d'énergie, votre cerveau fabrique également des déchets. Il va donc en permanence, pour fonctionner, produire et utiliser de l'énergie puis évacuer des déchets...

Votre cerveau dort-il ?

Lorsque vous vous endormez, vous tombez progressivement dans un état d'inconscience. Immobilie, votre perception de l'environnement est grandement diminuée. Il serait alors logique d'imaginer que votre cerveau, lui aussi, s'inactive durant cette période de repos. C'est ce que les scientifiques ont longtemps pensé... Mais la réalité est tout autre !

Un peu d'histoire des sciences...

Le professeur Michel Jouvet et son équipe ont pu étudier, dans les années 1950, l'activité électrique cérébrale du chat pendant son sommeil. Ils ont pour cela utilisé une technique découverte à la fin du XIX^e siècle : l'électroencéphalogramme. Cette technique permet d'enregistrer l'activité électrique des neurones qui se situent dans les couches superficielles de votre cerveau, c'est-à-dire juste en dessous de votre peau et de votre boîte crânienne. Ils ont réalisé que, tout au long du sommeil, le cerveau du chat ne reste pas inactif ! Son activité cérébrale ralentit et



se synchronise pendant les phases, légères et profondes, du sommeil à ondes lentes (voir chapitre 5), mais cette activité cérébrale ressemble étrangement à celle de l'éveil pendant une autre phase du sommeil : le sommeil paradoxal.

Le cerveau actif pendant le sommeil paradoxal

Cette phase du sommeil a été découverte conjointement en France par l'équipe du professeur Jouvet chez le chat, mais également chez l'homme, aux États-Unis, par Nathaniel Kleitman, Eugène Aserinsky et William Dement. Pendant cette phase du sommeil paradoxal, vous êtes totalement immobile et même *paralysé*, mais votre cerveau présente une activité très importante, proche de celle de l'éveil. Cette phase est aussi caractérisée par des mouvements rapides de vos yeux. Votre cerveau est donc actif comme si vous étiez éveillé et en mouvement alors que vous êtes endormi et totalement immobile. C'est pour cela que ce stade a été appelé en français *sommeil paradoxal* et *rapid eye movement sleep* (REM) en anglais. Très rapidement, ce stade a été associé avec nos activités *oniriques* (nos rêves). Mais, depuis quelques années, ce concept est battu en brèche par de nombreuses observations expérimentales qui montrent que le sommeil paradoxal n'est pas la seule phase de sommeil pendant laquelle vous rêvez !

Le cerveau jamais totalement au repos

En revanche, ce qui semble incontestable, c'est que la consommation énergétique de votre cerveau évolue durant votre sommeil : elle est ralentie très fortement pendant votre sommeil à ondes lentes (notamment les stades profonds), mais elle est accélérée pendant le sommeil paradoxal. Lorsque vous dormez, votre cerveau n'est donc pas totalement inactif et surtout pas dans un état *passif*. Pourquoi alors le sommeil vous est-il si nécessaire ? Pourquoi vos fonctions intellectuelles (cognitives) sont-elles diminuées après une nuit blanche, ou une mauvaise nuit de sommeil ? Si votre cerveau ne profite pas de ce temps pour se reposer, que fait-il ?

Que se passe-t-il dans votre cerveau lorsque vous dormez ?

Pour bien vous expliquer ce qu'il se passe dans votre cerveau pendant que vous dormez, faisons l'analogie avec le fonctionnement de votre voiture...

Le sommeil : un moment propice pour recharger vos batteries !

Ce que les scientifiques, experts de la question, observent depuis quelques décennies, c'est à la fois une réduction très significative du *catabolisme* de votre cerveau (sa consommation énergétique) pendant les phases de sommeil à ondes lentes, notamment le stade profond, mais également une augmentation des réserves énergétiques cérébrales. Votre cerveau, pendant cette phase de sommeil, réduit sa consommation et fait le plein de réserves énergétiques tout comme une voiture qui réduirait sa vitesse (et donc sa consommation d'essence) et passerait à la station service pour « faire le plein ». Mais ce n'est pas tout !

En 2013, une équipe de neuroscientifiques basée à New York (Rashid Deane et ses collaborateurs) a découvert que, durant le sommeil, votre cerveau réalise un nettoyage de toutes les toxines qu'il a accumulées pendant la journée. C'est le système *glymphatique* (issu de la fusion entre le mot *gliale* pour le nom des cellules présentes dans votre cerveau et *lymphatique* pour le nom du système de nettoyage de votre corps). Ce système va absorber les déchets produits par votre activité cérébrale (voir plus haut) pour ensuite les éliminer. Là encore, c'est pendant votre sommeil que ce système de nettoyage cérébral est le plus actif ! Il permet ainsi à votre cerveau, qui n'est plus soumis aux stimulations externes, de réaliser ce nettoyage, à l'image de votre voiture qui passerait au garage pour une vidange et une révision générale...



Le sommeil : un moment privilégié pour vos apprentissages

Communément, il est admis qu'une bonne nuit de sommeil précédant une période d'examen est gage de réussite ! Là encore, les recherches scientifiques menées depuis maintenant une quarantaine d'années confortent cette assertion et permettent de préciser le rôle du sommeil dans la consolidation de nos apprentissages et de nos souvenirs. Les données scientifiques obtenues aussi bien chez l'homme que chez des animaux montrent que les neurones, stimulés pendant la journée par une activité mentale particulière, vont être réactivés dans un ordre bien précis durant le sommeil. Cela permettra de consolider l'apprentissage et donc l'acquisition des informations enregistrées dans votre mémoire. Votre cerveau traite donc les informations emmagasinées pendant la journée durant votre sommeil.

Le sommeil étant une alternance de stades de sommeil à ondes lentes et de sommeil paradoxal, il subsiste une interrogation quand au rôle respectif de chacun. Les scientifiques considèrent que les deux phases de sommeil (lent et paradoxal) participent à la consolidation de votre mémoire et donc favorisent vos apprentissages. Pour certains, le sommeil paradoxal consoliderait plutôt les *mémoires procédurales* (vos habiletés, comme par exemple votre capacité à faire du vélo), tandis que le sommeil à ondes lentes favoriserait plutôt vos *mémoires déclaratives*, c'est-à-dire tout ce que vous êtes capable de vous remémorer consciemment (c'est-à-dire votre lieu d'habitation ou bien encore le véritable nom du « Roi Soleil », etc.).

Votre sommeil vous permet donc une triple action : réduire votre consommation cérébrale tout en refaisant vos réserves énergétiques, nettoyer des toxines produites pendant votre phase d'éveil et, enfin, consolider les informations et les événements importants de votre journée.



Le fonctionnement du cerveau en manque de sommeil

Comme vous avez pu le lire précédemment, le sommeil est indispensable à votre fonctionnement cérébral. Pourtant, vous êtes certainement régulièrement contraint à dormir moins que vous le souhaitez (contraintes professionnelles, familiales, sociales, changement d'heure, etc.). Cette *dette de sommeil* peut entraîner une somnolence, une baisse de votre attention, de vos capacités de mémorisation, des troubles de votre humeur et, plus généralement, une baisse de votre efficacité et de votre endurance au travail. Comment expliquer cela ?

Une diminution des capacités intellectuelles

Sans plein d'énergie et sans vidange des toxines, vous rencontrerez de façon quasi certaine des difficultés pour effectuer des tâches intellectuelles (cognitives) qui seront *coûteuses* énergétiquement pour votre cerveau. En effet, votre cerveau (et *a fortiori* votre corps !) va mettre en place une stratégie de *économie* dont l'objectif sera d'utiliser le minimum de ressources énergétiques pour chaque activité mentale. Ceci explique pourquoi vous avez l'impression de fonctionner comme un « robot » les jours où vos nuits ont été courtes ou que votre sommeil a été fortement perturbé...

Un cerveau en mode « automatique »

Le cerveau qui fonctionne à l'*économie* vous oblige à utiliser un mode de fonctionnement *automatique* qui repose sur l'utilisation d'*habitudes, habiletés cognitives*. Le cortex frontal, la zone cérébrale qui se trouve derrière le front, joue un rôle majeur pour vos fonctions intellectuelles complexes comme le langage, la mémoire, mais aussi le raisonnement. Des expériences menées chez l'homme ont ainsi montré que, lors de la réalisation de tests de mémoire, cette partie du cerveau était globalement moins activée chez des sujets privés de sommeil en comparaison avec des sujets témoins ayant bien

100 Troisième partie : Quand le sommeil fait défaut

dormi. Des chercheurs de l'université de Wisconsin-Madison aux États-Unis ont même montré que, lorsque des rats étaient totalement privés de sommeil, certaines de leurs zones cérébrales s'éteignaient durant les périodes d'éveil suivant cette privation de sommeil. Par conséquent, certaines parties de votre cerveau, qui n'ont pas eu le temps de se reposer, vont s'inactiver pendant l'éveil comme elles l'auraient fait pendant le sommeil. De même, votre cerveau n'aura pas eu le temps de réaliser le nettoyage nécessaire à son bon fonctionnement. Les déchets accumulés vont alors gêner et ralentir votre cerveau.

Vous aurez donc des difficultés à vous concentrer, à travailler et à vous rappeler de certains événements, car votre cerveau n'aura pas eu le temps de les consolider pendant votre sommeil. D'où la sensation de ne pas être efficace... sensation bien réelle !



L'homme qui n'a pas dormi pendant 266 heures (soit 11 jours) !

Le record du monde de la période la plus longue sans dormir a longtemps été détenu par Randy Gardner, un Américain âgé de 17 ans. En 1964, dans le cadre d'un projet d'étude, il a voulu savoir combien de temps un homme pouvait tenir sans dormir. Il a d'abord été aidé par des amis afin de ne pas s'endormir, puis il a été suivi par des scientifiques. Dès la quatrième nuit, l'étudiant de San Diego se prit pour un célèbre joueur de football et se mit à discuter avec des panneaux de signalisation et à avoir des hallucinations ; ce qui montre l'importance du sommeil pour le fonctionnement cérébral ! Victime de crises de paranoïa, d'hallucinations

et de troubles de la mémoire, son état a parfois suscité de sérieuses inquiétudes. Au cours de la dernière phase, il n'était plus capable de réaliser une simple opération de calcul. En dehors de ces symptômes, le cobaye supporta plutôt bien l'expérience et est resté éveillé durant 264 heures (soit 11 jours) avant de tomber dans un sommeil de plus de 14 heures.

Ce record a été battu en 2007 par Tony Wright, un Britannique de 42 ans, qui n'a pas dormi pendant 266 heures. Tony Wright a aussi remarqué que certaines de ses fonctions cognitives étaient altérées par le manque de sommeil.

Chapitre 8 : Comment fonctionne votre cerveau en manque de sommeil ? 101

Pour conclure...

Vous avez donc pu lire et comprendre que votre cerveau est comme une voiture qui a besoin d'énergie pour fonctionner ! Il reste toujours actif quand vous dormez au même titre que votre respiration. Durant le sommeil, votre cerveau va alterner entre des périodes pendant lesquelles il va réduire sa consommation, alimenter ses réserves d'énergie et nettoyer les toxines accumulées dans la journée, et des périodes pendant lesquelles il va plutôt *rejouer* vos informations et événements acquis au cours de la journée afin de les consolider et ainsi alimenter votre *banque* de mémoire, vos souvenirs.

En revanche, lorsque vous êtes en situation de dette de sommeil, votre cerveau n'aura pas eu le temps de profiter de ces deux périodes-clés du sommeil et va se mettre à fonctionner à l'économie pour préserver ses ressources énergétiques. Votre fonctionnement cognitif sera alors diminué et vous serez moins efficace. Une seule solution : vous reposer sur vos compétences et vos expertises ! Vous ne serez pas mis en défaut en état de somnolence si vous faites ce que vous savez faire de mieux...

Titre : Marqueurs comportementaux et neurochimiques individuels de la prise de décision chez la souris et effets d'une dette de sommeil.

Mots clés : prise de décision, modèle animal, différences interindividuelles, sommeil, dette de sommeil, vulnérabilité, traits comportementaux, cortex préfrontal, Mouse Gambling Task, endophénotype, dopamine, noradrénaline, sérotonine.

Résumé : La prise de décision est un processus adaptatif essentiel dont l'efficacité dépend de processus exécutifs, motivationnels, émotionnels et donc de l'intégrité de différents circuits cérébraux. Au sein d'une population saine, il existe des variabilités individuelles décisionnelles influencées par des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. De plus, de nombreuses pathologies mentales, neurobiologiques et neurodégénératives provoquent des altérations des processus décisionnels. Ainsi, déterminer des traits comportementaux et des substrats neurobiochimiques impliqués dans ce dysfonctionnement représente un intérêt majeur.

Nous avons développé, chez la souris, un test de prise de décision, basé sur le test classiquement utilisé chez l'homme (l'Iowa Gambling Task), qui reproduit une situation incertaine, complexe et conflictuelle de choix : le Mouse Gambling Task (MGT). Grâce à une approche différentielle du comportement, nous avons observé des différences spontanées de capacités décisionnelles : certaines souris ont un comportement rigide et évitent toute pénalité (souris safe), d'autres ont un comportement exploratoire quitte à prendre des risques (souris risky), et une majorité des souris a un comportement intermédiaire (souris average). Nous avons ensuite révélé que les souris safe ont un comportement plus anxieux, une activation préfrontale plus faible que les autres groupes à l'issue du MGT, et un taux de sérotonine à l'état basal plus faible au niveau du cortex préfrontal. Les souris risky ont un comportement plus risqué dans plusieurs tests comportementaux et sont moins sensibles à la récompense. De plus, elles présentent un faible taux de sérotonine au niveau du cortex orbitofrontal ainsi qu'un taux de dopamine, noradrénaline et sérotonine plus important au niveau hippocampique.

Afin de tester l'effet d'une modification de l'environnement sur les profils décisionnels caractérisés précédemment, nous avons réalisé le MGT sur un groupe de souris soumises soit à une dette aiguë de sommeil (DAS) soit à une dette chronique de sommeil (DCS). Nous avons alors montré qu'une DCS n'a pas d'effet sur les profils décisionnels mais qu'une DAS accentue ces profils décisionnels: les animaux safe deviennent d'autant plus rigides et évitent encore d'avantage les pénalités alors que les animaux risky choisissent systématiquement les options plus risquées, en adoptant un comportement rigide. Ces observations comportementales peuvent s'expliquer par un métabolisme sérotoninergique diminué au niveau du cortex orbitofrontal et augmenté au niveau hippocampique, ainsi que par un taux élevé de dopamine au niveau du striatum dorsal, structure cérébrale clé des processus d'automatisation.

Par conséquent, le MGT permet de révéler, chez des souris consanguines saines, les caractéristiques comportementales et neurobiologiques individuelles de stratégies décisionnelles inadaptées pouvant être amplifiées par un stress environnemental. Ce modèle permettra, notamment, de déterminer les facteurs de vulnérabilité au développement de certaines psychopathologies (l'addiction et la dépression, par exemple) dont le manque de sommeil pourrait être un déclencheur ou un amplificateur.

Title: Behavioral and neurochemical individual markers of decision-making in mice and effect of a sleep debt.

Keywords : decision-making, animal model, inter-individual differences, sleep, sleep debt, vulnerability, behavioral traits, behavioral addiction, prefrontal cortex, Mouse Gambling Task, endophenotype, dopamine, noradrenaline, serotonin.

Abstract: Decision-making is a crucial adaptive process which depends on executive, motivational, and affective abilities that rely on the integrity of several neural circuits. In healthy subjects, inter-individual variability during decision-making exists due to genetic, epigenetic and environmental factors. Moreover, many psychiatric and neurobiological disorders are characterized by poor decision-making processes. Therefore, determining behavioral traits and neurobiological substrates involved in these processes is of major interest to unravel markers that could predict the emergence of neuropathology.

Based on the Iowa Gambling Task in humans, we developed a decision-making task in mice that assesses their ability to choose between several conflicting options under uncertainty. Thanks to a differential approach of mice's behavior, we show that decision-making skills differed between mice: some mice exhibit a rigid behavior and avoid penalty (safe mice); others maintained exploratory behavior even if they took risks (risky mice); a majority of mice exhibit an intermediate behavior (average mice). We found that a combination of behavioral characteristics related to different psychopathologies in humans were specifically associated with extreme behavior in mice: safe mice exhibited a more anxious behavior, a lower prefrontal activation after the MGT than others subgroups of performance together with a lower basal rate of serotonin in the prefrontal cortex. Risky mice displayed a riskier behavior in various behavioral tasks, were less sensitive to reward, and had a lower basal rate of serotonin in the orbitofrontal cortex as well as a higher basal rate of serotonin, dopamine and noradrenaline in the hippocampus.

To investigate the consequences of environmental changes on decision-making individual profiles, we performed the MGT on groups of mice either under Acute Sleep Deprivation (ASD) or under chronic sleep debt (CSD). We show that CSD didn't play any apparent effect but that ASD emphasized decision-making profiles: safe mice became drastically more rigid and avoided penalty; and risky mice chose systematically riskier options and developed rigid and inefficient decisions. These behavioral data could be explained by a decreased serotonin metabolism in the orbitofrontal cortex, an increase in the hippocampus and a high level of dopamine in the caudate putamen, the key brain area of habits.

Therefore, in healthy inbred mice the MGT reveals individual inadapted decision-making strategies which are characterized by behavioral and neurobiological substrates exacerbated by an environmental stress. This paradigm also allows the determination of mice vulnerability to develop psychopathologies (e.g. depression, addiction) for which sleep debt could be a trigger or a magnifier.