



**HAL**  
open science

# Investigation électrophysiologique de la boucle méso-cortico-limbique dans des contextes de stress et d'incertitude.

Samir Takillah

► **To cite this version:**

Samir Takillah. Investigation électrophysiologique de la boucle méso-cortico-limbique dans des contextes de stress et d'incertitude.. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066412 . tel-01378158v2

**HAL Id: tel-01378158**

**<https://theses.hal.science/tel-01378158v2>**

Submitted on 21 Mar 2017

**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.



THÈSE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité Neurosciences

Ecole doctorale Cerveau–Cognition–Comportement

Présentée par

M. Samir Takillah

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de thèse :

**Investigation électrophysiologique de la boucle méso-cortico- limbique dans des contextes de stress et d'incertitude.**

Soutenue le 24 juin 2016

devant le jury composé de :

Dr. Frédéric Canini	Rapporteur
Dr. Cyril Herry	Rapporteur
Pr. Régis Lambert	Examineur
Dr. Nadine Ravel	Examineur
Dr. Philippe Faure	Invité
Pr. Jean Mariani	Directeur de thèse

---

Université Pierre & Marie Curie - Paris 6  
Bureau d'accueil, inscription des doctorants  
et base de données  
Esc. G, 2<sup>e</sup> étage  
15 rue de l'école de médecine  
75270 - PARIS CEDEX 06

Tél. Secrétariat : 01 44 27 23 95  
Fax : 01 42 34 68 40  
Tél. pour les étudiants de A EL : 01 44 27 28 05  
Tél. pour les étudiants de EM à MON : 01 44 27 28 05  
Tél. pour les étudiants de MOO à Z : 01 44 27 28 02  
E-mail : [scolarite.doctorat@upmc.fr](mailto:scolarite.doctorat@upmc.fr)



## Remerciement

Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé au sein de l'UMR 8246 **Neuroscience Paris Seine** NPS et de l'UMR 8256 **Biological Adaptation and Ageing** B2A. Je remercie l'ensemble des membres du jury qui a accepté d'examiner ce travail et plus particulièrement Frédéric Canini et Cyril Herry d'avoir prît du temps sur leurs activités de recherche afin "d'endosser" le rôle de rapporteur.

J'ai tellement souhaité arriver aux moments des remerciements marquant la fin de l'écriture de ce manuscrit, que je me sens forcément soulagé, léger... Alors voilà! Que chacun se retrouve dans ces remerciements en espérant n'oublier personne et rendre, par ce paragraphe, à tous, la considération que j'ai reçue.

Je tiens en premier lieu à adresser mes plus chaleureux remerciements à Jean Mariani pour m'avoir permis d'accomplir dans les meilleurs conditions ce travail au sein de son équipe, pour son aménité, son écoute, ses conseils et sa grande disponibilité malgré un emploi du temps très chargé. Désolé encore une fois d'avoir dû t'imposer des corrections d'un manuscrit écrit sous latex.

Comment ne pas remercier Philippe Faure de m'avoir accueilli dans son laboratoire. Je m'estime chanceux d'avoir pu travailler dans cet environnement et dans cette ambiance. Je tiens également à lui témoigner ma gratitude pour son enseignement, pour avoir systématiquement été présent, compréhensif. Sa capacité à identifier clairement les failles d'un protocole, d'un raisonnement, d'un manuscrit, m'a grandement fait murir. En gros s'il vous dit : ce n'est pas une bonne idée! Faites autre chose, c'est voué à l'échec...

Je remercie Esther Schenker et Michael Spedding des laboratoires Servier de m'avoir permis de réaliser cette thèse en m'intégrant dans le projet *Newmeds*. Merci pour la confiance et les encouragements que vous m'avez accordés.

Je remercie Claude Sebban et sa part de responsabilité dans cette entreprise, il faut qu'il en assume ici même les conséquences. Merci pour ton enseignement sur le traitement du signal, le sens de l'EEG, ton investissement. Merci pour toutes nos discussions, ton humour et tes coups de gueule.

Je remercie Steve Didienne, mon binôme, mon collègue, mon pote, pour son investissement, ses descendeurs, ses efforts, ses idées, son humour et son côté "sans filtre". Ne change pas, tu es un grand.

Je remercie Jérémie Naudé pour son aide précieuse, ses remarques plus que pertinentes, nos discussions, nos débats, ses critiques et surtout son aide à gérer monsieur SD.

Je remercie toute les personnes de Charles Foix avec qui j'ai passé une superbe année : Laurent Potier, Aude-Marie Renaud , Soizic Jezequel, Laura Legouestre, Grégoire Mauny, Nicolas Debray.

I thank my neighbor Marie-Louise Dongelmans office for his good humor, his help and listening.

Je remercie Alexandre Mourot pour sa disponibilité et son aide précieuse.

Je ne peux pas oublier de remercier Carole Morel qui m'a fait part de son expérience, de sa joie de vivre, de son franc parler, de ses remarques constructives et de son soutien plus que nécessaire. Merci infiniment.

Je remercie Romain Durant et Michael Quimperoix mes collègues représentants des doctorants.

I thank Thomas Watson and Zhang Lu for our discussions on wavelet coherence.

Je remercie l'ESPCI Team (Karim Benchenane, Julie Lefort, Gaetan de Lavilleon et Marie Lacroix) pour toutes nos discussions sur le traitement de signal et sur l'optimisation des descendeurs.

Je remercie Amélie Cougny, Claire Nguyen, Eléonore Schiltz pour avoir accepté de me relire et corrigé mes quelques fautes de grammaire :-)

Je remercie Amélie Cougny et Vincent Grosjean de m'avoir supporté en tant qu'encadrant pour leur stage de M2. Je garde encore de super bon souvenir de cette période. Merci de m'avoir fait découvrir le sujet passionnant de la Maladie d'Alzheimer.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont accompagnées durant cette thèse : Stéphanie Tolu, Sébastien Valverbe, Romain Durand, Fabio Marti, Raphaël Eddine, Elise

Bousseynol, Sarah Mondoloni, Nicolas Torquet, Juliette Piquet, Antoine Bergel, Clément Prévost, Tom Dufort, Raith Mrad.

Pour finir, je ne remercierai jamais assez Adeline Rahmani Takillah pour son aide, ses encouragements sur toute la durée de ma thèse, sa patience et ses corrections sur ce texte qui a du être affreux à lire, pour elle qui n'est pas une scientifique. Merci pour tout.

## Résumé

On constate actuellement un regain d'intérêt pour l'étude des potentiels de champs extracellulaires (EFP). Ce signal et les oscillations qui lui sont associées sont à la base de nombreuses études sur les mécanismes sous-tendant des processus cognitifs au sein des réseaux corticaux. Trois principaux rôles fonctionnels des oscillations enregistrées dans le système nerveux ont été proposés : i) le codage d'informations spécifiques ii) la modulation des états attentionnels du cerveau, mais aussi iii) la création d'assemblées dynamiques. Si l'intérêt pour les EFP ne cesse de croître, l'interprétation de ces signaux demeure cependant délicate.

Je me suis intéressé aux EFP enregistrés dans les régions du néocortex, de l'hippocampe (HPC) et de l'aire tegmentale ventrale (VTA) dans deux cadres expérimentaux dits "contrôlés" - afin de déceler des "motifs" oscillatoires spécifiques dans les mécanismes de mémorisations d'une situation stressante d'une part et dans les prises de décision sous incertitude d'autre part.

Nous avons dans un premier temps enregistré et analysé l'activité dans les circuits dopaminergiques de la VTA (l'aire tegmentale ventrale), le PFC (cortex préfrontal) et l'OFC (cortex orbitofrontal) dans un paradigme permettant d'analyser le comportement de souris dans un cadre de prise de décision sous incertitude. Nous avons pu montrer dans un premier temps, que les circuits PFC, OFC et la VTA montrent des séquences d'activations et de synchronisations spécifiques selon le choix de l'individu, en condition incertaine.

Dans un second temps, je me suis intéressé à mesurer, chez l'animal éveillé, les effets que pouvait engendrer une situation stressante sur le PFC et l'HPC en fonction de l'âge. Nos résultats mettent en évidence que les principaux effets mesurables aux niveaux des spectres de puissances s'expliquent par l'apparition d'activités électriques de fortes amplitudes dans la gamme (7-12 Hz), dont l'apparition varie en fonction de l'âge et du contexte (repos, stress).

**Mots-clés :** *EFP, Analyse spectrale, Néocortex, Hippocampe, Aire tegmentale ventrale, Stress et incertitude.*

## Abstract

Currently, there is a renewed interest in studying extracellular field potentials (EFP). This signal and the oscillations associated with it are the basis of many studies on the mechanisms underlying cognitive processes in cortical networks. Three key functional roles of oscillations recorded in the nervous system have been proposed : i) encoding specific information ii) modulation of attentional states of the brain, but also iii) creating dynamic assemblies. Although the interest for EFP continues to grow, the interpretation of these signals are sparse.

During my project I focused on the interpretation of EFP patterns under stress and uncertainty and specifically studied neocortex, hippocampus (HPC) and the ventral tegmental area (VTA) signals in these two experimental settings.

Firstly, we recorded and analyzed the activity in the dopaminergic circuits including the VTA, PFC (prefrontal cortex) and OFC (orbitofrontal cortex) in a probabilistic decision-making paradigm for mice. We demonstrated that the PFC, OFC and VTA circuit shows specific time-dependent activation sequences depending on the anticipated choice per trial.

Secondly, I was interested to measure, in awake animals, the effects caused by stress on the PFC and HPC signals at different ages. Our results demonstrate major effects at the level of the power spectral analysis. We identified that particularly the occurrence of high amplitudes in the range (7-12 Hz) vary according age and context (rest, stress).

**Keywords :** *EFP, Spectral analysis, Néocortex, Hippocampus, Ventral tegmental area, Stress and uncertainty.*



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>1 Exploration fonctionnelle : Activité électrique oscillatoire dans le système nerveux central</b>	<b>5</b>
1.1 Origine de ces activités électriques . . . . .	6
1.2 Potentiels évoqués . . . . .	9
1.3 Organisation des rythmes cérébraux . . . . .	11
1.4 Les principaux rythmes cérébraux . . . . .	13
1.4.1 Origine et fonction du rythme theta . . . . .	14
1.4.2 Rythmes et ondes du sommeil . . . . .	18
1.4.3 Rythme 7-12Hz et état de vigilance . . . . .	21
1.4.4 Conclusion . . . . .	26
<b>2 Implication du cortex préfrontal et de l'hippocampe dans la mémoire et le stress</b>	<b>27</b>
2.1 Mémoires et Cognitions . . . . .	27
2.1.1 Conditionnements et mémoires . . . . .	27
2.1.2 Mémoire à long terme : modèle de Squire et modèle de Tulving . . . . .	30
2.1.3 Rôles présumés des ces activités oscillatoires synchronisées dans la mémoire . . . . .	34
2.2 Hippocampe : mémoire spatiale et stress . . . . .	36
2.2.1 Rappels anatomiques de l'hippocampe . . . . .	36
2.2.2 Hippocampe dorsal : mémoire spatiale . . . . .	40
2.2.3 Stress et anxiété . . . . .	41
2.2.4 Hippocampe ventral : stress et émotion . . . . .	44
2.3 Cortex préfrontal : mémoires et prise de décision . . . . .	46

2.3.1	Le cortex préfrontal chez le rongeur . . . . .	47
2.3.2	Cortex préfrontal et mémoire de travail . . . . .	50
2.3.3	Cortex préfrontal et prise de décision . . . . .	54
2.4	Conclusions . . . . .	56
<b>3</b>	<b>Système méso-cortico-limbique</b>	<b>59</b>
3.1	Système dopaminergique . . . . .	59
3.1.1	Dopamine et récepteurs de la dopamine . . . . .	59
3.1.2	Les circuits dopaminergiques . . . . .	60
3.1.3	Anatomie de l'aire tegmentale ventrale . . . . .	62
3.1.4	Fonctions des systèmes dopaminergiques . . . . .	64
3.2	Electrophysiologie des neurones dopaminergiques . . . . .	68
3.2.1	Activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale	68
3.2.2	Libération de dopamine . . . . .	70
3.2.3	L'erreur de prédiction de récompense . . . . .	72
3.3	Relation HPC, PFC et VTA . . . . .	75
3.3.1	Relation entre l'hippocampe et l'aire tegmentale ventrale . . . . .	76
3.3.2	Relation entre le cortex préfrontal et l'aire tegmentale ventrale . . .	77
3.3.3	Boucle Cortex Préfrontal - Aire Tegmentale Ventrale - Hippocampe	78
3.4	Conclusion . . . . .	80
	<b>Méthodes</b>	<b>83</b>
<b>4</b>	<b>Electrophysiologie du potentiel de champ extracellulaire chez l'animal éveillé.</b>	<b>85</b>
4.1	Implantation et conception d'électrodes . . . . .	85
4.1.1	Conception d'électrodes bipolaire . . . . .	85
4.2	Chirurgies et implantations . . . . .	88
4.2.1	Souris . . . . .	88
4.2.2	Rats . . . . .	88
4.3	Acquisition des enregistrements . . . . .	89
4.3.1	Traitement et analyse des enregistrements . . . . .	90
4.3.2	Traitements et analyses des EFP MUA . . . . .	95

<b>Résultats</b>	<b>101</b>
<b>5 Exploration sous incertitude</b>	<b>103</b>
5.1 Introduction . . . . .	103
5.1.1 Tâche de décision sous incertitude . . . . .	105
5.1.2 Exploration et incertitude . . . . .	106
5.2 Résultats . . . . .	108
5.2.1 Activité basale des cellules dopaminergiques . . . . .	109
5.2.2 Dynamique des cellules dopaminergiques durant la session déterministe . . . . .	111
5.2.3 Dynamique des cellules dopaminergiques durant la session probabiliste	113
5.2.4 Dynamique des cortex dans la tâche 3 points . . . . .	115
5.3 Discussion . . . . .	121
<b>6 Article stress et vieillissement</b>	<b>125</b>
6.1 Introduction . . . . .	125
6.2 Conflict of interest . . . . .	163
6.3 Supplementary data . . . . .	163
<b>7 Discussion générale</b>	<b>171</b>
7.1 Méthodologie expérimentale . . . . .	171
7.1.1 Effet de l'anxiété et de l'âge sur les EFPs de profondeur . . . . .	171
7.1.2 Prises de décision sous incertitude . . . . .	175
7.2 Prédiction et causalité . . . . .	176



# Table des figures

1.1	Méthodes d'explorations des fonctions cérébrales : . . . . .	6
1.2	Echelles électrophysiologiques extracellulaires : . . . . .	7
1.3	Illustration d'un dipôle créé par des cellules pyramidales : . . . . .	9
1.4	Conservation des oscillations et des rythmes chez les mammifères : . .	12
1.5	Origine neuronale des oscillations : . . . . .	14
1.6	Couplage theta-Gamma . . . . .	17
1.7	Classification de base des différents cycles de sommeil chez l'Homme : .	19
1.8	Rythme 7-12Hz : . . . . .	23
2.1	Boîte de Skinner . . . . .	28
2.2	Schéma illustrant de la durée pendant laquelle le souvenir sera conservé.	30
2.3	Le modèle de Squire : organisation des différentes mémoires. . . . .	31
2.4	Le modèle de Tulving . . . . .	33
2.5	Implication du PFC et l'HPC dans la mémoire et le rôle des oscillations cérébrales . . . . .	34
2.6	Rôle présumé des ces oscillations synchronisées . . . . .	36
2.7	Coupe schématique du circuit trisynaptique . . . . .	37
2.8	L'hippocampe : aspect cognitif et émotionnel . . . . .	39
2.9	L'activité theta du cortex préfrontal et de l'hippocampe ventral augmente dans des environnements anxiogènes . . . . .	45
2.10	Schéma simplifié des projections de l'HPC selon son versant dorsal ou ventral . . . . .	46
2.11	Évolution du cortex préfrontal . . . . .	48
2.12	Afférences et éfférences du cortex préfrontal . . . . .	50
2.13	Schéma descriptif d'un test de mémoire spatiale de travail . . . . .	51

2.14	Diminution de la performance de réussite corrélée avec un défaut de cohérence . . . . .	52
2.15	Augmentation de la cohérence sur la gamme theta dans la zone de prise de décision . . . . .	53
2.16	Le rôle pluriel du cortex préfrontal . . . . .	55
2.17	L'encodage de la récompense par le cortex préfrontal . . . . .	56
3.1	Reconstruction en 3D de cerveaux de souris des 3 noyaux DA A8 (RRF), A9 (SN) et A10 (VTA) . . . . .	61
3.2	Décomposition de la VTA en cinq noyaux . . . . .	63
3.3	Extrait d'enregistrement unitaire extracellulaire <i>in vivo</i> . . . . .	69
3.4	Libération de dopamine . . . . .	70
3.5	Boucle PFC-VTA-HPC. . . . .	71
3.6	Décharge des neurones DA sous conditionnement classique chez le singe. . . . .	74
3.7	Encodage des neurones dopaminergiques de l'incertitude. . . . .	75
3.8	Projection de la VTA . . . . .	76
3.9	Boucle PFC-VTA-HPC. . . . .	79
3.10	La dopamine augmente la cohérence PFC-HPC sur la gamme Theta. . . . .	81
4.1	Carte d'interface comprenant le micro-descendeur et la polytrode . . . . .	87
4.2	Electrophysiologie de champs de potentiels extracellulaires chez l'animal éveillé . . . . .	89
4.3	Comparaison entre la transformée de Fourier et la transformée en ondelette . . . . .	93
4.4	Résumé des méthodes de traitement du signal utilisés . . . . .	95
4.5	Extraction et classification des neurones dopaminergiques. . . . .	97
4.6	Confirmation pharmacologique de la nature dopaminergique et histologique des neurones issues de l'aire tegmentale ventrale. . . . .	99
5.1	Tâche de décision sous incertitude . . . . .	107
5.2	Activité des neurones dopaminergiques en exploration forcée . . . . .	110
5.3	Activité des neurones dopaminergiques dans un espace de travail certain. . . . .	111
5.4	Vitesse, omission et prédiction de récompense . . . . .	113
5.5	Modes de décharges des neurones DA en condition probabiliste . . . . .	114

5.6	Stimulation intracrânienne du MFB en condition contrôle. . . . .	117
5.7	Réaction corticale en condition contrôle . . . . .	118
5.8	Marqueurs électrophysiologiques en condition probabiliste . . . . .	120
5.9	Schéma illustrant notre hypothèse sur la communication du cortex préfrontal, de l'aire tegmentale ventrale et du cortex orbitofrontal lors de l'exploration sous incertitude . . . . .	124
6.1	Figure 1 . . . . .	155
6.2	Figure 2 . . . . .	157
6.3	Figure 3 . . . . .	158
6.4	Figure 4 . . . . .	160
6.5	Figure 5 . . . . .	162
6.6	supplementary Figure 1 : PSD Diazepam under stress . . . . .	166
6.7	supplementary Figure 2 : Diazepam at rest . . . . .	167
6.8	supplementary Figure 3 : Recording in the parietal cortex . . . . .	168
6.9	supplementary Figure 4 : Mu-bursts in the parietal cortex PFC-dHPC	169
6.10	supplementary Figure 5 : Coherograms . . . . .	170



# Liste des Abréviations

CA :	Corne d'Ammon
DA :	Dopaminergique
EEG :	Electroencéphalogramme
EPSP :	Potentiels postsynaptiques excitateurs
DNMP :	delayed nonmatching-to-place
FFT :	Transformée de Fourier rapide
GABA :	Acide Gamma-Amino-Butyrique
GC :	Glucorticoïde
HPCd :	Hippocampe dorsal
HPCv :	Hippocampe ventral
Hz :	Hertz
IPSP :	Potentiels postsynaptiques inhibiteurs
EFP :	Potentiel de champs extracellulaire
Nacc :	Noyau accubens
OF :	Open-field
OFC :	Cortex orbitofrontal
PA :	Potentiel d'action
PE :	Potentiel évoqué
PAR :	Cortex pariétal
PFC :	Cortex préfrontal
PTM :	Potentiel transmembranaire
VTA :	Aire tegmentale ventrale



# Généralités

On constate actuellement un regain d'intérêt pour l'étude des potentiels de champ extracellulaires (EFP). Ce regain est dû, d'une part, au développement des systèmes à électrodes multiples (de plus en plus miniaturisés), permettant l'enregistrement simultané d'EFP au niveau de plusieurs zones, et, d'autre part, à l'idée toujours présente que ces EFP ouvrent une fenêtre unique sur les processus d'intégrations synaptiques dans les populations corticales et sur la dynamique de ces processus. Ce signal est en effet la pierre angulaire de nombreuses études sur les mécanismes au sein des réseaux corticaux, de traitement sensoriel, de planification motrice et/ou de processus cognitifs tels que l'attention, la mémoire et la perception. Par ailleurs, la médecine recherche depuis de nombreuses années, des bio-marqueurs et des prédicteurs issus de ces EFP, dans l'espoir de mieux déceler et soigner, plus tôt et plus efficacement, d'éventuelles altérations fonctionnelles. Plus récemment, ces EFP sont apparus essentiels dans la mise en place de systèmes de rétro-action permettant chez l'Homme le développement d'interface "cerveau-machine" tels que des prothèses contrôlables par notre cerveau [Collinger et al., 2013].

J'ai été amené à étudier les EFP pour la première fois lors de mon cursus d'ingénieur, dans le cadre d'une collaboration entre l'université Pierre et Marie Curie et les laboratoires Servier. Lors de mon stage de fin d'études, je me suis focalisé sur les modifications des EFP induites par des injections de produits pharmacologiques, dans l'espoir de dresser une base de donnée des signatures électrophysiologiques, comparables à "des empreintes digitales", propres à chaque médicament. J'ai en particulier caractérisé l'effet différentiel de deux antipsychotiques (l'halopéridol et la clozapine) après injection de psychotropes (Phencyclidine et Kétamine). Ce travail a été réalisé sur des souris consanguines C57BL/6 ainsi que sur des modèles schizophréniques (22q11.2) de même fond génétique. Ce précédent travail, qui ne sera pas décrit dans cette thèse m'a permis de me familiariser avec les méthodes d'enregistrements et les méthodes d'analyses.

Si l'intérêt pour les EFP ne cesse de croître, l'interprétation de ces signaux demeure cependant délicate car elle reste très dépendante, en termes de formes du potentiel électrique mais également en termes d'amplitudes, de la structure enregistrée et de la condition expérimentale. Cette variabilité est dépendante de plusieurs facteurs : i) la morphologie des neurones des structures d'intérêt rendant ce signal "ambigu" ; ii) la dynamique des sources neuronales, génératrices de ces courants ; iii) et enfin le contexte et l'environnement dans lesquels les EFP sont observés, les rendant "polymorphes" .

Au cours de cette thèse, mon travail a été de développer des protocoles "contrôlés", permettant de mieux comprendre, à une échelle intégrée, l'interaction et la communication entre le néocortex, l'hippocampe et l'aire tegmentale ventrale dans différents contextes et environnements. J'ai utilisé les EFP dans ces structures comme mesure principale pour analyser la dynamique de ces circuits dans deux contextes. Pour cela j'ai mis en place deux protocoles (chez le rat et chez la souris) conçus pour analyser respectivement i) des mécanismes de prise de décision sous incertitude dans l'environnement et ii) la différence de réponse à un stress aiguë entre un individu jeune et un individu âgé. Ces caractérisations couplant comportements exploratoires et électrophysiologie ont été réalisées chez le rongeur éveillé. Dans les chapitres qui vont suivre, je décrirai dans un premier temps les activités électriques oscillatoires, générées par le PFC et l'HPC. J'aborderai ensuite, les mécanismes de génération de ces rythmes, leurs rôles dans la mémoire, les décisions sous incertitude et la réponse au stress pour enfin terminer par la modulation dopaminergique du PFC et de l'HPC.

# Introduction



# 1 Exploration fonctionnelle : Activité électrique oscillatoire dans le système nerveux central

De nombreuses méthodes (dont les principales sont résumées dans le schéma de la figure 1.1) ont été développées afin d’explorer les fonctions cérébrales. Ces approches vont de la mesure des débits sanguins, à l’imagerie calcique en passant par la tomographie. Cependant, dans l’ensemble, le recueil des activités électriques produites par les populations neuronales reste encore une des approches les plus répandues pour déchiffrer les activités de populations de neurones. Ces mesures renseignent sur l’activité neuronale en intégrant les signaux électriques sur des échelles spatiales allant du neurone aux réseaux de neurones, selon la technique utilisé.

Les EEG (électroencéphalogrammes) traditionnels, qui recueillent des potentiels de champs électriques, permettent, grâce à leur excellente résolution temporelle, d’explorer en temps réel la dynamique des activités cérébrales. Ces EEG, du fait du positionnement des électrodes sur le scalp offrent cependant une mauvaise résolution spatiale, ce qui limite la localisation des sources cérébrales à l’origine de ses signaux. En effet, le crâne filtre les signaux et il est mauvais conducteur, ce qui rend difficile la transmission des signaux électriques vers le cuir chevelu. Pour pallier à ce problème, il est possible à l’aide d’électrodes, placées en profondeur, de recueillir un potentiel de champ extracellulaire<sup>1</sup> (figure 1.2) (EFP, “extracellular field potential”) qui permet d’acquérir des signaux électriques relativement locaux [Vermaas, 2000]. Ces techniques possèdent une résolution spatiale suffisamment fine pour permettre d’enregistrer l’activité d’un neurone isolé. Dans ce cadre,

---

1. On retrouve très souvent le terme LFP dans la littérature, qui signifie pour beaucoup de neurophysiologiste, potentiel de champs local “*local field potential*”, afin d’illustrer que des électrodes fines qui recueillent des signaux électriques sont implantées dans les structures d’intérêt. Il s’agit d’un terme générique qui n’a pas de réel sens. Dire qu’il s’agit d’un potentiel local alors qu’il existe plusieurs échelles électrophysiologiques extracellulaires rend l’utilisation du terme “*local*” confuse. C’est pour cela que j’ai décidé d’utiliser dans mon manuscrit de thèse, le terme EFP “*extracellular field potential*” auquel j’ajouterai une précision spatiale.

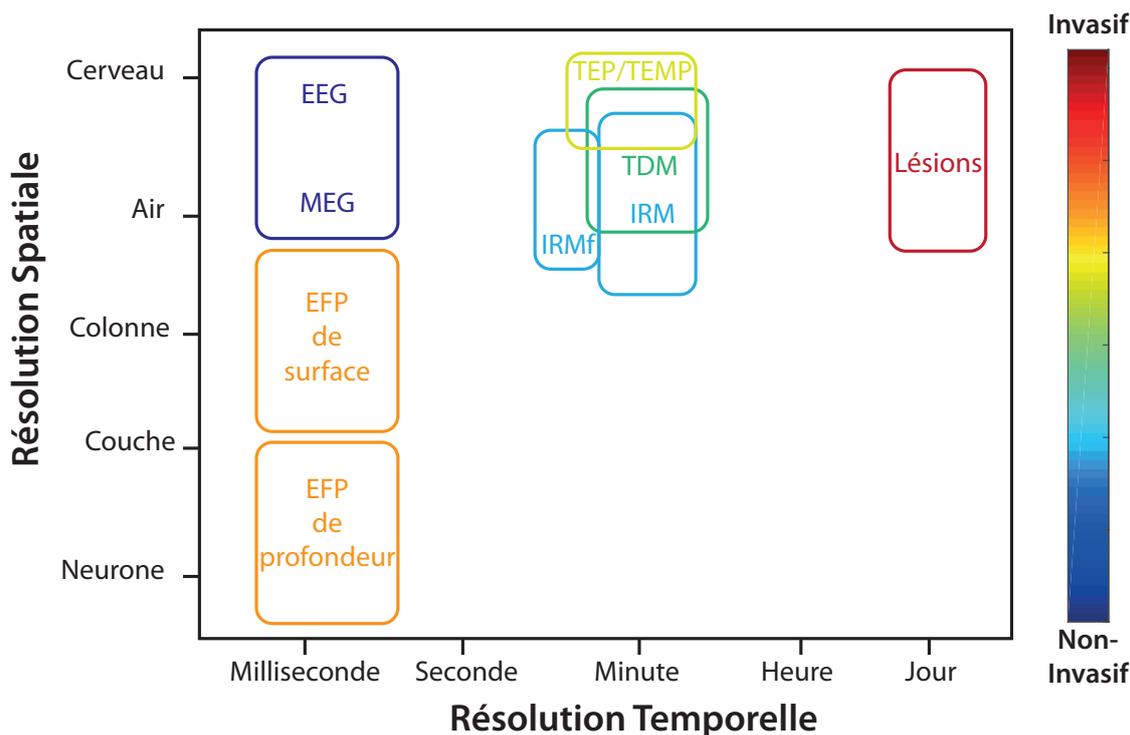


FIGURE 1.1 – Méthodes d’explorations des fonctions cérébrales :

Schéma comparatif des résolutions temporelles et spatiales et du caractère invasif des différentes techniques d’exploration cérébrale chez l’Homme. EEG : Electroencéphalographie, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, IRMf : IRM fonctionnelle, MEG : Magnétoencéphalographie, EFP : Potentiels de champs extracellulaires, TDM : Tomodensitométrie, TEMP : Tomographie par Emission Monophotonique, TEP : Tomographie par Emission de Positons.

on parle de LFP ou d’EFP quand les potentiels d’action sont exfiltrés du signal, par un filtre passe-bas, pour ne garder que les oscillations plus lentes du potentiel extracellulaire.

Dans ce chapitre, je décrirai ces activités électriques dans le PFC et dans l’HPC ainsi que leurs rôles en essayant de répondre à trois questions : comment sont générées ces activités électriques ? Pourquoi sont-elles oscillantes ? Quels messages véhiculent-elles ?

## 1.1 Origine de ces activités électriques

Le rappel de plusieurs notions d’électricité est nécessaire pour expliquer l’origine de ces activités extracellulaires. Dans un organisme, à l’échelle cellulaire, l’eau libre se répartit dans deux grands compartiments liquidiens : les liquides intracellulaires et extracellulaires. Au niveau cellulaire, ces compartiments séparés par des membranes isolantes, ont une

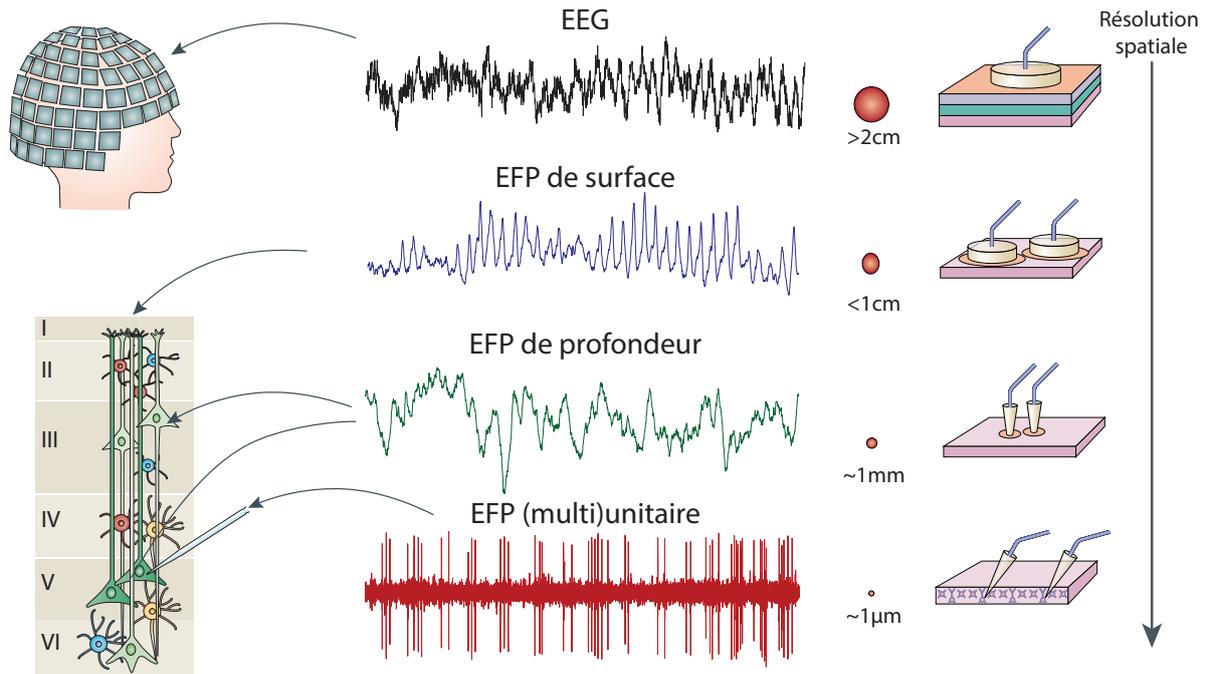


FIGURE 1.2 – **Echelles électrophysiologiques extracellulaires :**

adapté de : Varela et al, 2001 *Nature reviews* et Buzsàki et al 2012 *Nature reviews*. L'électrophysiologie extracellulaire peut être vue à différentes échelles. Selon qu'on s'intéresse à l'activité d'un neurone ou d'une population de neurones, les méthodes d'enregistrements utilisées ne seront pas les mêmes.

composition ionique particulière qui supporte l'apparition de propriétés électriques. La concentration des ions du milieu intérieur et extérieur est en effet très asymétrique : au repos, les charges négatives sont ainsi plus concentrées à l'intérieur qu'à l'extérieur du neurone. La membrane, constituée d'une bicouche phospholipidique est un isolant qui joue le rôle d'un condensateur électrique en emmagasinant des charges opposées (qui s'attirent de part et d'autre de la membrane) à sa surface. La quantité de charges portées par la membrane représente la capacitance. La membrane sépare donc deux milieux conducteurs de potentiels opposés, ce qui crée une différence de potentiel entre milieu intérieur et extérieur (potentiel transmembranaire, PTM). Le potentiel électrique du milieu extérieur étant pris comme référence, une cellule au repos a un PTM négatif.

Des canaux ioniques vont permettre aux ions de circuler à travers cette membrane créant ainsi un courant ionique. Par convention, des cations (charge +) entrant dans une cellule excitable créent un courant négatif et des cations sortant un courant positif et inversement pour les anions (charge -). La résistance membranaire traduit l'opposition au passage des ions et inversement, la conductance traduit la facilitation du passage des ions.

Toute membrane polarisée laissant passer des courants transmembranaires va contribuer au champ extracellulaire [Buzsáki et al., 2012]. En un point ce champ va donc être la superposition de tous les processus ioniques, des potentiels d'action rapides aux fluctuations lentes dans la glie. Les potentiels transmembranaires se traduisent par une force locale qui diminue avec le carré de la distance. La participation d'une source au champ électrique mesuré en un point, va donc diminuer très rapidement avec la distance entre la source et l'électrode. Pour les EEG et EFP, les potentiels de champ mesurés proviennent essentiellement des différences de potentiels extracellulaires résultant des potentiels postsynaptiques excitateurs (EPSPs) et inhibiteurs (IPSPs), c'est-à-dire un changement du PTM localisé dans la partie postsynaptique d'un neurone. Les EPSP diminuent le PTM (plus positif) et dépolarisent le neurone et les IPSP augmentent le PTM (plus négatif) et hyperpolarisent donc le neurone. Autrement dit, une entrée synaptique excitatrice va entraîner un influx de charges positives dans le neurone, et donc un défaut de charges dans le milieu extracellulaire, donnant lieu à un puit extracellulaire local. En réaction, il y a une fuite de charges positives de part et d'autre de l'influx. Cet efflux est plus important au niveau du soma, entraînant cette fois une accumulation de charges positives dans le milieu extracellulaire : une source. Pour les charges négatives, la localisation des sources et des puits est inversée. Tous les types de neurones contribuent au champ extracellulaire, mais leur contribution relative dépend de la forme de la cellule. Les cellules pyramidales qui ont de longues dendrites apicales peuvent générer de forts dipôles le long de l'axe somatodendritique, car les EPSP sont tous situés dans la même direction par rapport au soma. C'est moins le cas des neurones à symétrie sphérique, car les différences de potentiel créées par des EPSP dans des dendrites diamétralement opposées s'annulent.

Pour résumer, selon le modèle traditionnel [Buzsáki et al., 2012], les activités enregistrées en potentiels de champs extracellulaires sont principalement dues à la sommation des EPSP dendritiques et des IPSP somatiques. Ceux-ci sont sous le contrôle des structures sous-corticales, qui se projettent au niveau cortical (chapitre 3). Les deux déterminants les plus importants de l'intensité du champ extracellulaire et donc de l'activité recueillie sont alors l'alignement spatial des neurones et la synchronie temporelle des activités synaptiques. Si les neurones sont organisés de manière laminaire, cela peut provoquer une activité coordonnée et synchrone, qui crée un champs suffisamment important pour être recueillie.

Les enregistrements EFP représentent donc l'activité d'une ou plusieurs populations de neurones orientées parallèlement, occupant un volume cérébral cylindrique créant ainsi un dipôle électrique (figure 1.3) [Nunez and Silberstein, 2000]. Ainsi, les cellules pyramidales du néocortex ou de l'archicortex (HPC) sont organisées de façon verticale (en colonnes parallèles) : leurs potentiels peuvent donc se sommer. Les neurones de l'amygdale, en revanche, sont désorganisés les uns par rapport aux autres et leurs potentiels de champs sont donc mal orientés, ce qui ne les somment pas mais les annulent [Williams and Wilkins, 2005].

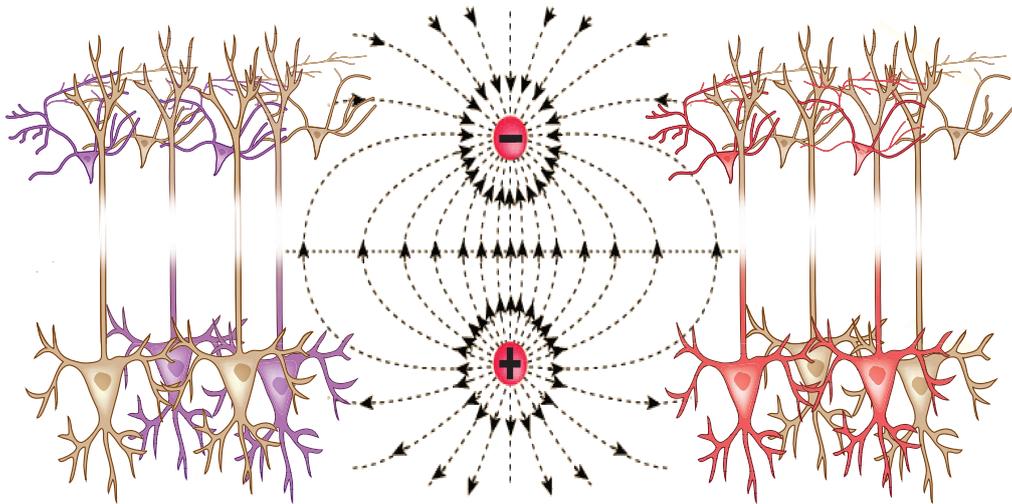


FIGURE 1.3 – Illustration d'un dipôle créé par des cellules pyramidales :

L'alignement organisé des neurones pyramidaux des aires corticales forment un dipôle.

Les EFP prennent la plupart du temps une apparence désordonnée et peuvent revêtir plusieurs formes. Deux types d'activités se retrouvent être utiles en recherche et en clinique : i- les potentiels évoqués et ii- les activités rythmiques. Je détaillerai successivement ces deux éléments qui constituent des "signatures biologiques" utilisables pour diagnostiquer des troubles pathologiques et/ou caractériser des états physiologiques.

## 1.2 Potentiels évoqués

On définit un potentiel évoqué (PE) comme une modification de l'activité électrique en réponse à des stimulations sensorielles spécifiques, visuelles, auditives et proprioceptives. Les PE sont de très bons outils pour l'étude des processus cognitifs. Ils varient en fonction

de plusieurs paramètres, comme l'état mental du sujet, son attention, la tâche à réaliser et la signification du stimulus. Ces PE sont de nature et de forme différentes. Ils sont décrits avec une première lettre N ou P signifiant que l'onde est soit positive, soit négative, suivie d'un nombre qui indique leurs latences. Les ondes N100 et N200, constituent des outils intéressants pour l'étude des processus attentionnels, alors que l'onde N400 est utilisée pour l'étude du langage.

L'onde P300 est observée en moyennant l'EFP, dans les processus cognitifs. Cette dernière a été largement étudiée et survient lorsqu'un sujet a détecté un stimulus attendu mais temporellement imprévisible. Historiquement, l'onde P300 a été découverte à la suite d'un protocole [Sutton et al., 1965] dans lequel les sujets devaient deviner si le signal, suivant un stimulus avertisseur, serait soit un son, soit une lumière. Le stimulus donnait dans certains cas, une indication sur le type de signal qui allait suivre, alors que, dans d'autres cas, le stimulus avertisseur était suivi de façon imprédictible par le son ou la lumière. C'est à la suite de ce protocole, qu'il a été découvert que l'amplitude d'une composante positive, d'une latence d'environ 300ms, était plus importante dans le cas où le type de signal n'était pas prévisible. A partir de là, différents protocoles ont vu le jour en utilisant cette onde comme biomarqueur de l'état cognitif du sujet étudié. Par exemple, le protocole oddball (discordant) dans lequel deux stimuli qui diffèrent par un paramètre physique apparaissent avec des probabilités différentes. Dans le cas où le stimulus est sonore, un son grave (800Hz) est présenté avec une probabilité d'apparition de 80% et un son aigu (2000Hz) est présenté avec une probabilité de 20%. Le sujet doit porter son attention sur la stimulation rare en réagissant soit par une pression sur un bouton, soit par une combinaison cognitive déterminée, comme compter les stimuli rares. Ce type de test fait ressortir des PE caractéristiques de la perception d'une discordance, appelées "mismatch negativity", dans les cortex frontaux, qui permettent d'évaluer l'état cognitif du patient.

Pour résumer, les PE constituent le premier élément caractéristique et observable dans l'activité des champs extracellulaires. Un second type d'activité caractéristique prend la forme d'oscillations de fréquences variables et de durées plus ou moins longues.

## 1.3 Organisation des rythmes cérébraux

Dans le livre de György Buzsaki *The Rhythms of brain*, on apprend que la première étude des EEG a commencé avec un simple rêve. Un jeune officier de l'armée Prussienne reçut une lettre de sa sœur qui lui racontait un rêve dans lequel elle le voyait se casser la jambe lors d'une chute de cheval. Cela s'était effectivement passé quelque jours avant qu'il n'ait reçu ce courrier. L'officier et médecin Hans Berger<sup>2</sup> pensa que cette coïncidence mystérieuse pouvait être due à une communication cérébrale à distance entre jumeaux, phénomène qu'on appelle également en parapsychologie, de la télépathie. C'est à ce moment, que Hans Berger voua sa carrière à comprendre les activités électriques générées par notre cerveau. Son hypothèse principale fut que les forces électromagnétiques, issues du cerveau humain, étaient la source porteuse de nos pensées, mais également le vecteur responsable de la télépathie. Ce thème de recherche "occulte" en 1919 le conduisit à réaliser ses travaux dans le plus grand secret. Il réalisa la plupart de ses enregistrements sur lui-même, son fils et certains patients ayant la boîte crânienne abîmée. Il observa dans un premier temps, lorsqu'il était au calme, éveillé et les yeux fermés, un rythme de forte amplitude, de dix oscillations par seconde, qu'il nomma rythme "alpha". Dans un second temps, il nomma "beta" un rythme de plus faible amplitude et plus rapide qu'il observa lorsque ses yeux étaient ouverts. Paradoxalement, les enregistrements de Berger, qui étaient de l'ordre du micro-volts (150-200 micro-volts), prouvèrent fermement que les activités électriques d'un cerveau A étaient d'une intensité trop faible pour être détectées par un cerveau B. En effet, la propagation d'activités électriques aussi faibles, issues de la coopération de plusieurs milliers de neurones, requiert un conducteur de faible résistance ce qui n'est pas le cas de l'air. Bien que sa tentative pour prouver son hypothèse sur la télépathie ait échouée, ses recherches ont permis de mettre au point un outil scientifique

---

2. Hans Berger, né à Neuses près de Cobourg le 21 mai 1873 et mort à Iéna le 1er juin 1941, est un neurologue allemand. Il a effectué de nombreuses expériences et, surtout, a éliminé la possibilité que les variations de tension mesurées par son galvanomètre à cordes soient une conséquence artéfactuelle i) des changements de la pression artérielle ii) de la peau ou du cuir chevelu. Après cinq années d'expérimentation, il a conclu que l'activité électrique la plus importante pourrait être enregistrée à partir de la partie occipitale (arrière inférieure) du crâne lorsque les yeux du sujet sont fermés. Il est considéré comme le père de l'électroencéphalographie, étant le premier à avoir appliqué cette technique chez l'Homme [Berger, 1929] *Über das Elektroencephalogramm des Menschen*. *Archiv.für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87,527-570.

et une méthode médicale robuste afin d'observer les changements rapides de l'activité cérébrale. Depuis de nombreux travaux ont montré que les rythmes cérébraux sont des phénomènes ubiquitaires extrêmement conservés à travers les phylums (figure 1.4).

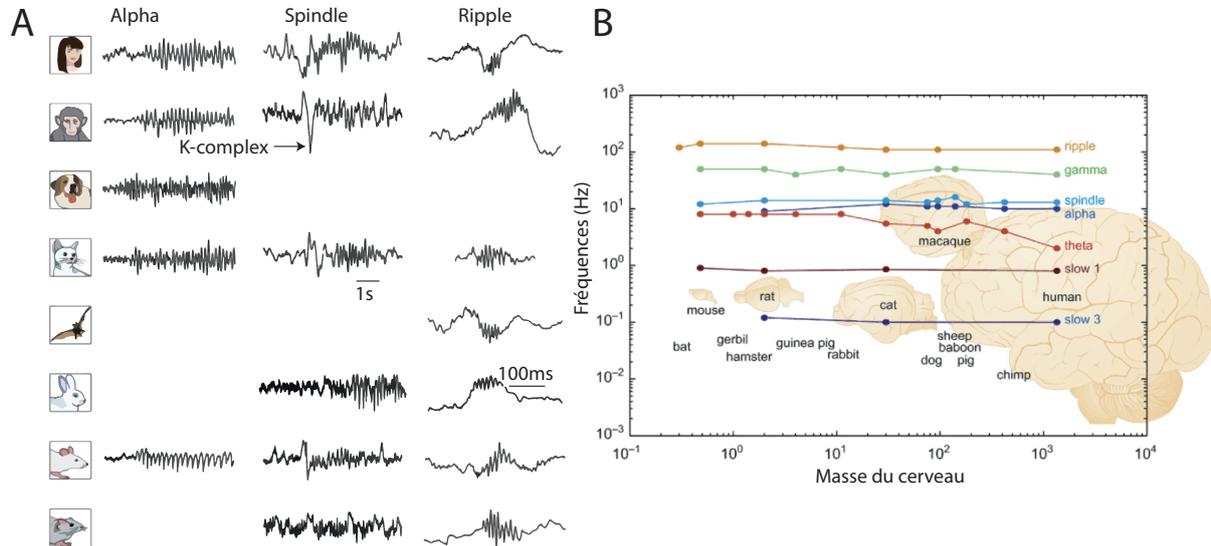


FIGURE 1.4 – **Conservation des oscillations et des rythmes chez les mammifères :** d'après G. Buzsáki, N. Logothetis and W. Singer, (2013) *Neuron Perspective*. A) Conservation des rythmes et d'événements ponctuels chez les mammifères ; B) Les fréquences qui gouvernent ces rythmes sont indépendantes de la taille du cerveau. L'étude et les observations des signaux EFP chez des modèles biologiques peuvent être attribuées dans une certaine mesure aux Hommes.

La première classification des rythmes EEG fut introduite en 1974 par un comité d'experts appartenant à la Fédération internationale des Sociétés pour l'électroencéphalographie et de neurophysiologie clinique. Cette classification se fonde sur des considérations exclusivement cliniques (éveil actif, repos, endormissement, sommeil, sommeil profond, coma). Suivant la tradition instaurée par Hans Berger, les bandes de fréquences découvertes ultérieurement ont été marquées avec des lettres grecques, et les bornes entre les différentes bandes ont été uniformément et arbitrairement choisies (delta, 0,5-4 hertz ; theta, 4-8 hertz ; alpha, 8-12 hertz ; beta, 12-30 hertz ; gamma > 30 hertz). Cette classification a été réalisée sur des enregistrements avec de faibles échantillonnages. Les EEG de l'époque se faisaient sur papier à l'aide d'un crayon mécanique, provoquant des approximations et artefacts dus aux mouvements.

Cette classification continue encore d'être utilisée bien que la délimitation stricte des bandes soit aujourd'hui discutée. En effet, les rythmes générés par la même "machine-

rie physiologique" , mais à des âges différents, appartiennent souvent à des bandes de fréquences différentes. De plus, selon l'espèce, les oscillations associées aux mêmes fonctions ont des fréquences parfois différentes. A titre d'exemple, le rythme theta (4-8Hz) est frontal chez l'Homme et reflète un état de méditation, de créativité, de somnolence ou de rêverie, alors que chez les rongeurs il est généré par l'HPC et reflète un état d'apprentissage en période d'éveil actif ou un sommeil paradoxal. L'oscillation theta générée par l'HPC a été découverte chez le lapin anesthésié par Jung et Kornmuller en 1938. En raison de sa gamme de fréquence (4-6Hz), le nom de "theta" lui a été donné. Cependant, chez le rongeur non anesthésié, le rythme theta de l'HPC varie entre 6 et 12Hz pendant une activité locomotrice et devrait donc être désigné, rythme theta-alpha (8-12Hz) selon la recommandation de la fédération. Il serait plus logique que le même mécanisme physiologique et cognitif donnant lieu à des bandes de fréquences différentes chez diverses espèces, ainsi que des bandes de fréquences selon les différents états d'une même espèce, porte le même nom, même si la dynamique sous-jacente des rythmes est différente (theta rongeur = Alpha chez l'Homme). Pour plus de clarté, il serait donc intéressant d'élaborer une meilleure "taxonomie" des oscillations du cerveau, et ainsi obtenir, des catégories d'oscillations représentant un état physiologique généré par un mécanisme distinct selon l'espèce. On obtiendrait alors une sorte de classification périodique des ondes selon l'âge et l'espèce en question. Néanmoins, au cours de cette thèse nous conserverons la nomenclature traditionnelle partagée par plusieurs électrophysiologistes étudiant les rongeurs.

## 1.4 Les principaux rythmes cérébraux

Il est important de noter que ces différentes gammes de fréquences peuvent survenir au même moment. La concordance des rythmes cérébraux reste encore un champs d'investigation ouvert. De plus, classer ces phénomènes dynamiques est une "chose", en comprendre la signification et leurs rôles lors d'actions et d'opérations cognitives en est une autre.

Le caractère oscillatoire des EFP est dû aux connexions réciproques de neurones excitateurs et inhibiteurs (figure 1.5). Les neurones ne fonctionnent pas de manière isolée. Les oscillations neuronales et leur synchronisation sont dépendantes de l'intégrité des contacts synaptiques dans les circuits cérébraux locaux et distribués. D'après Walter J Freeman, la

synchronisation des oscillations périodiques d'un réseau de neurones s'opérerait de deux manières : i- par un générateur régulier ; ii- par les neurones du réseau eux-mêmes. On compare souvent le premier cas à un chef d'orchestre qui guide chaque musicien. Il existe plusieurs types de générateur (septum, thalamus, aire tegmentale ventrale...), que j'évoquerai par la suite. Le second quant à lui est similaire à des applaudissements qui en peu de temps deviennent synchronisés, en s'écoutant mutuellement.

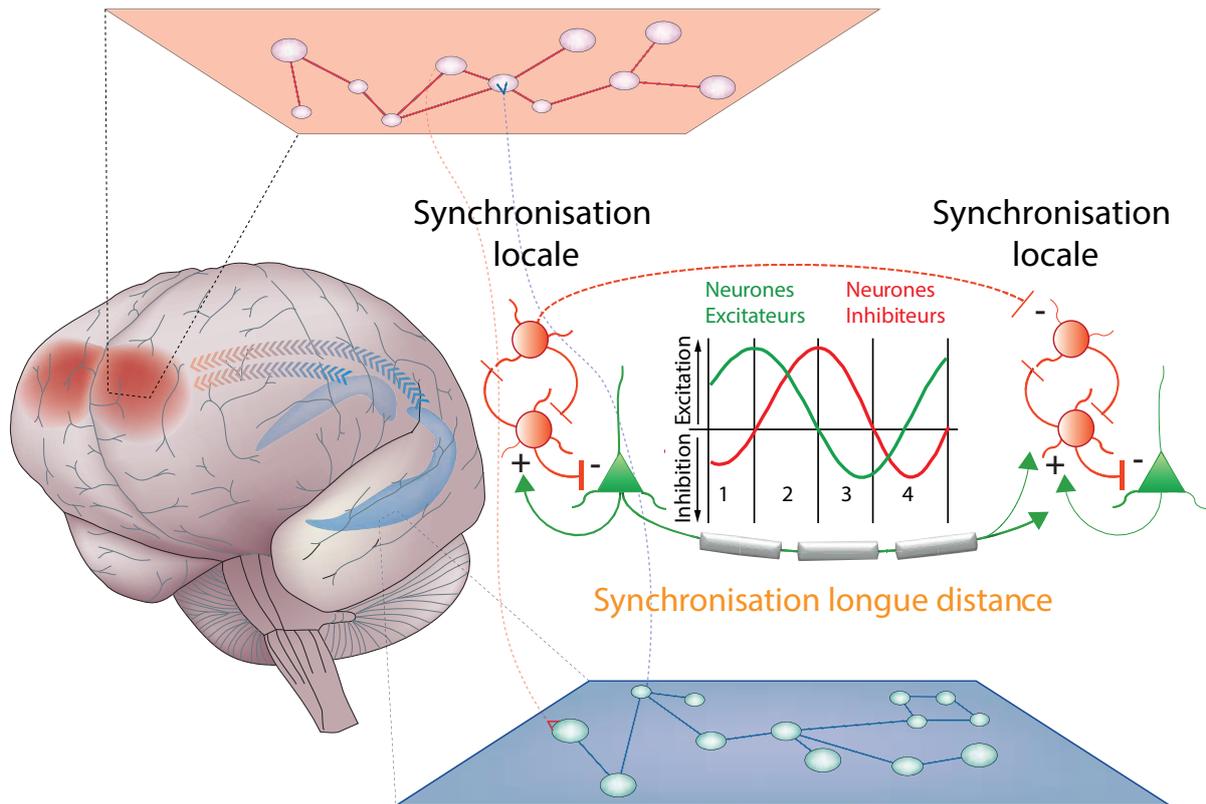


FIGURE 1.5 – Origine neuronale des oscillations :

d'après Freeman 1991 par interaction de cellules excitatrices et de cellules inhibitrices : (1) les neurones excitateurs sont excités ou cessent d'être inhibés, (2) les neurones excitateurs excitent les neurones inhibiteurs, (3) les neurones inhibiteurs inhibent les neurones excitateurs, et sont donc de moins en moins activés, (4) les neurones inhibiteurs cessent leur activité, donc le cycle recommence.

Dans ce chapitre je décrirai quelques uns des principaux rythmes rencontrés dans le système nerveux central et j'aborderai pour chacun d'eux leur rôle fonctionnel.

### 1.4.1 Origine et fonction du rythme theta

Il s'agit probablement du rythme le plus étudié en neuroscience. Chez le rongeur éveillé et libre de ses mouvements, le rythme theta (5-12Hz) consiste en des oscillations remar-

quablement proéminentes qui apparaissent principalement durant des mouvements de déplacements qualifiés de “volontaires”, “exploratoires” et “préparatoires” (marche, course, nage, saut, mouvement exploratoire de la tête) [Vanderwolf, 1969, Winson, 1978, Bland, 1986, Buzsáki, 2002]. Par exemple chez le rat, le rythme theta est corrélé à des comportements exploratoires comme le “sniffing” (le reniflement), les mouvements des vibrisses, le “rearing” (l’action de se mettre sur ses deux pattes arrières). Le rythme theta peut aussi être observé lors du sommeil paradoxal et occasionnellement durant l’immobilité, lorsque l’animal est en état d’attention ou d’excitation [Karmos, 1986]. A l’inverse, il diminue en amplitude et en régularité lorsque l’animal se nourrit, boit, fait un “grooming” (toiletage) [Vanderwolf, 1969]. L’apparition de ce rythme dépend donc fortement du type de comportement exécuté. Il est observé dans plusieurs régions du cerveau et le mécanisme qui sous-tend sa genèse a été principalement étudié dans l’HPC. Ce rythme est d’ailleurs considéré comme étant l’état “opérationnel” de l’HPC avec une amplitude maximum dans la fissure hippocampique [Buzsáki, 2002].

Il existe des générateurs spécifiques localisés dans les noyaux sous corticaux responsable de l’émergence et du contrôle de ce rythme. Dans l’HPC, ce contrôle provient majoritairement du septum médian et la bande diagonale de Broca (MS-DBB). L’inactivation ou la lésion de ces derniers, inhibent l’émergence du rythme theta. Les neurones (cholinergiques et GABAergiques) des noyaux médians du septum émettent des bouffées (bursts) rythmiques le long des fibres de la diagonale de Broca qui se projettent dans la formation hippocampique. Les neurones cholinergiques innervent les cellules pyramidales et les interneurons de l’HPC alors que les neurones GABAergiques innervent uniquement les interneurons [Gähwiler and Brown, 1985].

Selon Vanderwolf<sup>3</sup> [Vanderwolf et al., 1988], les oscillations theta “revêtaient” deux

---

3. Cornelius Hendrick “case” Vanderwolf (1935-2015) est un neurobiologiste canadien. Il intégra le laboratoire de Donald Hebb à l’université de McGill et entreprit une thèse sous sa direction. Il fut amené à côtoyer durant sa thèse, un jeune chercheur nommé James Olds qui effectuait à l’époque son stage post-doctoral dans le laboratoire de Hebb et qui découvrit que la stimulation électrique du septum médian était récompensante. Vanderwolf consacra sa vie de chercheur (+140 publications scientifiques) à comprendre les relations entre l’hippocampe, le néocortex lors de tâches comportementales à travers la neuromodulation sérotoninergique et cholinergique. Il fut l’un des principaux investigateurs dans la compréhension du rythme theta. On lui doit la corrélation entre onde theta et comportements exploratoires spécifiques, ainsi que le rythme theta sensible à l’atropine (cognitif) et le rythme theta insensible à l’atropine (locomoteur). Certains chercheurs de ce champs de recherche, en viennent depuis à parler de comportement

formes qui diffèrent par leurs mécanismes et leurs fonctions. L'une associée aux mouvements volontaires, l'autre associée à un état d'alerte immobile. Vanderwolf propose que les ondes theta, présentes dans le comportement d'alerte, seraient produites par les entrées du MS-DBB tandis que les ondes theta associées aux mouvements, seraient produites par les afférences sérotoninergiques de l'HPC. L'utilisation d'atropine (ou scopolamine), antagoniste cholinergique des récepteurs muscariniques, a pu mettre en évidence que les ondes theta sont entièrement supprimées chez le rat anesthésié. Lorsque le rat est éveillé, les ondes theta transitoires, retrouvées lorsque l'animal est immobile, sont également supprimées sous atropine. Elles sont dites "atropine sensibles". En revanche, lorsque l'animal commence à se déplacer, les ondes theta "resurgissent". On appelle ces ondes, présentes uniquement pendant l'activité locomotrice, "atropine résistantes" [Vanderwolf et al., 1988]. Cela sous-entend que le message cholinergique, bloqué par l'atropine, reflèterait l'état attentionnel dans l'HPC et proviendrait du MS-DBB.

Trois hypothèses furent émises pour expliquer le mécanisme du theta locomoteur. La première fut que l'uréthane (i.e anesthésiant utilisée) se lierait au récepteur "atropine résistant". Ce récepteur spécifique n'a jamais été trouvé. La deuxième fut l'hypothèse sérotoninergique avancée par Vanderwolf. Il observa qu'une stimulation électrique du raphé engendra l'apparition de ce rythme. Cette hypothèse fut remise en question par Vertes [Vertes and Kocsis, 1997], qui observa que la stimulation de neurones de noyaux sous-corticaux, tel que le raphé, l'aire tegmentale ventrale, les noyaux sous-thalamiques provoquèrent également l'émergence du rythme theta en stimulant indirectement le septum par relargage de neurotransmetteurs. La troisième hypothèse fut que cette résistance à l'atropine proviendrait des afférences glutamatergiques du cortex enthorinal vers l'HPC [Buzsáki, 2002]. L'uréthane diminue la libération présynaptique du glutamate et l'activation des récepteurs NMDA est essentielle pour expliquer le rythme theta "atropine résistant". L'utilisation de kétamine ou de mémantine, antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, provoque les mêmes effets que l'uréthane. L'association de kétamine et atropine annule tous les rythmes theta. Cette dernière hypothèse qui attribue l'activité

---

"theta" et comportement "non theta". Vanderwolf avance l'idée que le cerveau dans sa globalité est organisé pour analyser les entrées sensorielles afin de produire des comportements appropriés, et qu'il n'est pas organisé en fonction de régions anatomiques, sièges des subdivisions traditionnelles philosophiques de l'esprit telles que sensation, attention et motivation. Son décès le 16 juin 2015 est une grande perte pour la communauté des neurosciences.

theta “atropine résistant” aux afférences glutamatergiques du cortex entorhinal est la plus acceptée.

Chez le rongeur, le rythme theta peut être comparé à un oscillateur-résonateur. Les oscillateurs/résonateurs sont des systèmes extrêmement stables qui mettent à profit des résonances mécaniques ou électromagnétiques pour stabiliser d’autres oscillateurs moins stables. Le rythme theta est un oscillateur autonome qui, “à partir d’une source de tension continue”, délivre un signal stable de fréquence et d’amplitude relativement fixes. Le rythme gamma quant à lui est un oscillateur qui nécessite par contre d’être stabilisé par le résonateur theta pour favoriser son émergence. En l’absence de comportements associés au rythme theta, l’amplitude et la régularité du rythme gamma décroissent et laisse place à des rythmes irréguliers [Vanderwolf, 2000, Buzsáki, 2002]. A l’inverse une augmentation du theta en amplitude et en régularité est accompagnée par une augmentation du rythme gamma (figure 1.6).

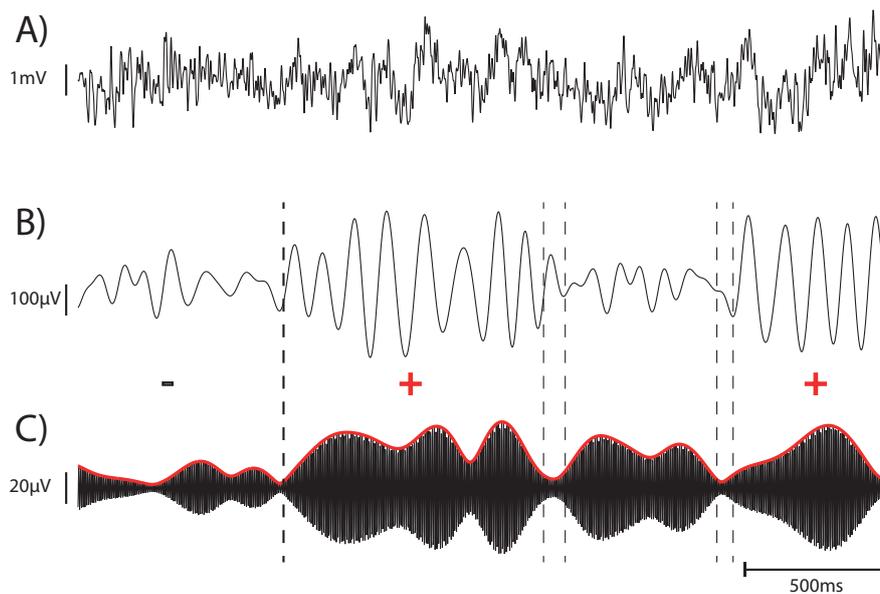


FIGURE 1.6 – Couplage theta-Gamma

A) Signal brut provenant de dHPC chez une souris de notre laboratoire. B) Signal filtré sur la gamme 6-12Hz C) Signal filtré sur la gamme 150-200 Hz (Noire); Enveloppe obtenue après une transformée d’Hibert du signal filtré dont on prend la valeur absolue (rouge).

### 1.4.2 Rythmes et ondes du sommeil

Le sommeil joue un rôle crucial dans la récupération physique, la croissance, le stress et la consolidation de la mémoire. L'importance de son rôle est mise en évidence lors de son altération ou de sa suppression [Cirelli and Tononi, 2008]. De nombreux travaux se sont intéressés aux rythmes et aux activités oscillatoires spécifiques de cet état "passif". Les premières distinctions des activités oscillatoires au sein du sommeil furent apportées dans les années 30 par Loomis [Loomis et al., 1935], qui divisa le sommeil en cinq stades. Dans les années 50, cette description s'est affinée grâce à l'apport de techniques telles que la polysomnographie<sup>4</sup> (figure 1.7) qui consiste à recueillir simultanément des enregistrements EEG, de l'activité oculaire, de l'activité cardiaque, de la saturation sanguine en oxygène et de l'activité musculaire.

Chez l'Homme, cette classification des rythmes du sommeil est devenue plus précise et a permis de distinguer deux étapes majeures du sommeil. Le sommeil paradoxal, connu également sous le nom de sommeil de type REM (rapid eye movement; qui tire son appellation d'une activité oculaire très élevée), et le sommeil de type non-REM (NREM) appelé également sommeil à ondes lentes. Dans le sommeil REM, l'activité EFP est très semblable à celle de l'éveil, avec un voltage de faible amplitude et rythmé. Le sommeil NREM est quant à lui caractérisé par l'existence d'un nombre important de rythmes et d'oscillations avec une évolution temporelle complexe mais précise. Il est segmenté en quatre stades présentant des activités cérébrales variées.

Chez le rongeur, même si l'architecture globale du sommeil est différente, on peut distinguer les sommeils de types REM et NREM. Lors du sommeil REM, on retrouve des rythmes theta soutenus (dans le sommeil 5-10Hz), caractéristiques du sommeil chez le rongeurs. Pendant le NREM, on retrouve dans les cortex frontaux, un rythme compris entre 10-16Hz qu'on appelle spindle, souvent précédé d'événements de forte amplitude nommés complexe-K et d'oscillations lentes (rythme delta 1-4Hz). Au niveau de l'HPC dans le sommeil de type NREM, on observe l'émergence de deux évènements. Le premier correspond à des fluctuations de large amplitude, appelées les sharp waves, le second

---

4. La polysomnographie est un examen médical consistant à enregistrer, au cours du sommeil du patient, plusieurs variables physiologiques : rythme respiratoire, rythme cardiaque, électroencéphalogramme, électromyogramme des muscles des bras ou des jambes; afin de déterminer certains troubles liés au sommeil, dont les apnées [Rechtschaffen and Kales, 1968]. C'est grâce à cette technique que les différents stades du sommeil ont pu être observés.

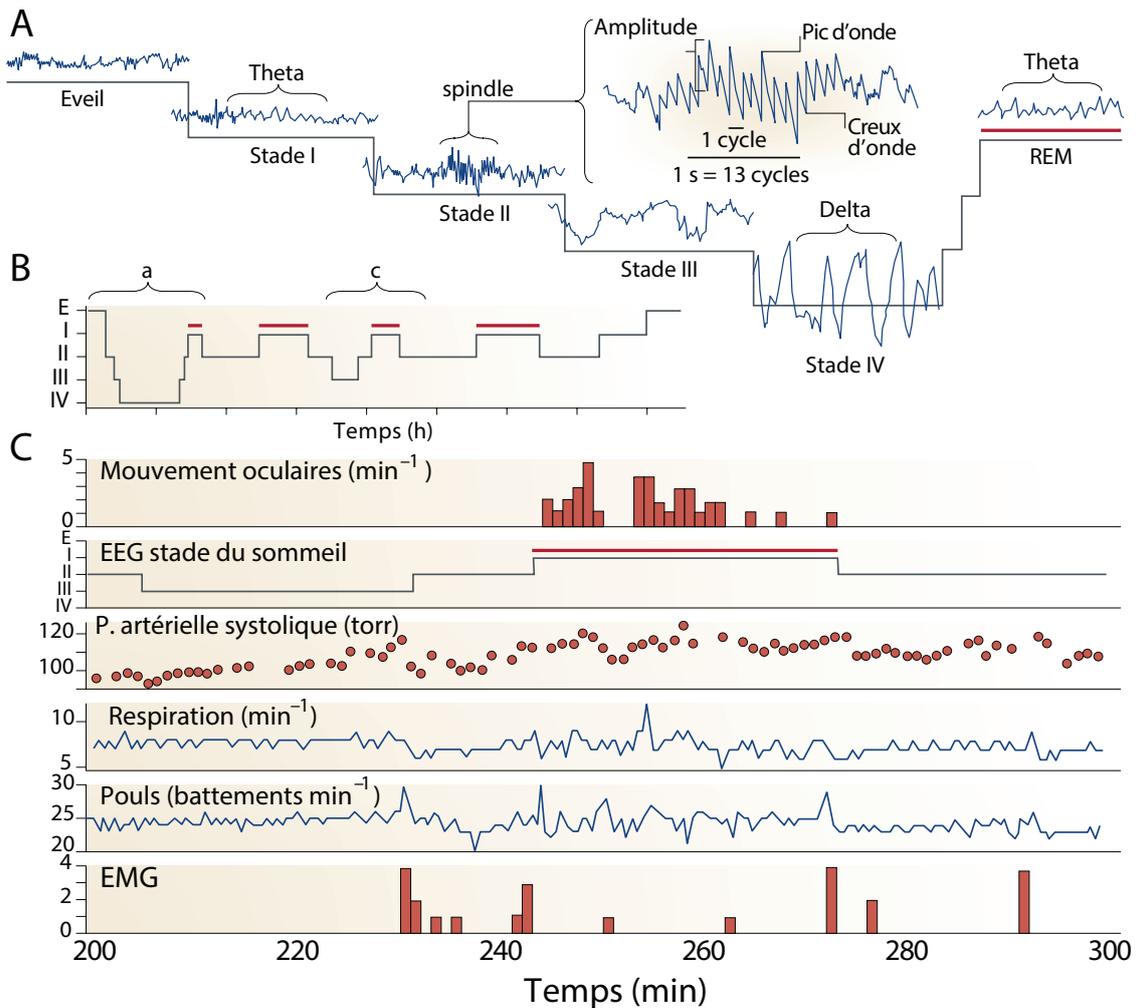


FIGURE 1.7 – Classification de base des différents cycles de sommeil chez l'Homme : d'après Edward F. Pace-Schott and J. Allan Hobson, (2002) *Nature Reviews*. A- 5 classes de sommeils dont 4 dans le sommeil de type NREM et 1 correspondant au sommeil de type REM. Chez l'Homme, ces stades alternent toutes les 90-120 minutes. Ils sont définis par le caractère oscillatoire et l'activité oculaire. B- Hypnogramme illustrant les différents stades de sommeil au cours d'une nuit. C- Polysomnographie combinant la superposition d'enregistrements d'EEG, d'EMG, de l'activité oculaire, de la pression sanguine systolique, de la mesure du rythme cardiaque et du souffle respiratoire.

correspond à des oscillations à haute fréquence (130-200Hz) appelées sharp wave ripples<sup>5</sup>. Le sommeil NREM serait crucial pour la récupération énergétique, la croissance et la consolidation de la mémoire [Diekelmann and Born, 2010].

5. Les sharp wave ripples sont retrouvées chez l'Homme mais **uniquement** chez des patients épileptiques.

## Les spindles

Chez l'Homme, les spindles (10-20Hz) ont une forte occurrence dans le sommeil à ondes lentes (stade II) et sont visibles dans les EEG corticaux. Chez les rongeurs, ce rythme (10-16Hz) est plus variable, et contrairement à l'Homme, il n'est pas visible dans les spectres de puissance calculés sur des périodes longues [Mölle et al., 2002]. Il existe cependant une certaine forme de rythmicité à long terme qui laisse supposer que leur occurrence serait portée par un oscillateur/résonateur lent. Cette oscillation porteuse a pu être observée à l'aide d'enregistrements intracellulaires combinés à des enregistrements EFP de neurones corticaux [Steriade, 1992]. Cet oscillateur/résonateur de basse fréquence ( $\sim 0.6\text{Hz}$ ), résulterait d'alternances du PTM de neurones corticaux et serait compatible avec la fréquence d'occurrence des spindles. Il repose sur des états de dépolarisation (UP states), associés à des potentiels d'actions en Burst de neurones excitateurs et inhibiteurs et des états d'hyperpolarisation (DOWN states), associés à un silence des neurones excitateurs et inhibiteurs [Shu et al., 2003]. En d'autres mots, l'ensemble de la population neuronale est silencieuse en DOWN et active en UP. Il ne s'agit donc pas d'un mécanisme semblable au rythme theta (balance entre neurones inhibiteurs et excitateurs). Ce potentiel de membrane est donc qualifié de bimodal<sup>6</sup> et cette bistabilité est caractéristique des états de sommeil NREM à ondes lentes. En effet, lors de l'éveil ou du sommeil REM, le potentiel de membrane est dans un état uniquement UP.

Les spindles ont pour générateur le thalamus [Kim and McCormick, 1998, Contreras et al., 1997]. En effet, leurs observations dans le thalamus persistent après la section des afférences corticales [Morison and Bassett, 1945]. Deux types de cellules thalamiques sont impliqués; les cellules GABAergiques du noyau réticulé thalamique, et les cellules glutamatergiques thalamocorticales. La suppression des connexions des cellules réticulées vers les cellules thalamocorticales entraîne la suppression des spindles [Steriade et al., 1985]. Durant le sommeil à ondes lentes, les cellules réticulées GABAergiques sont hyperpolarisées [Lee and McCormick, 1997] ce qui entraîne l'activation, au niveau de cellules thalamocorticales, d'un courant dépolarisant  $I_h$ , suivi de l'activation des canaux  $I_t$  calciques (faible seuil d'activation), qui provoquent des bursts spontanés de potentiels d'action dans les neurones thalamocorticaux qui, à leur tour, excitent les neurones réticulés GABAergiques; puis le cycle redémarre. Ces bursts entraînent donc des oscillations dans

---

6. Cette bimodalité est retrouvée dans le néocortex, le striatum, le thalamus et le cervelet.

la bande de fréquences 10-20Hz, faisant de ce réseau un pacemaker des spindles. Cette activité rythmique est transmise sous forme d'EPSP de proche en proche au réseau cortical, entraînant à son tour des oscillations de la même bande de fréquences. Le retour des projections corticales dans les noyaux thalamiques va permettre de synchroniser les spindles dans le thalamus et par conséquent, dans le cortex après quelques cycles [Contreras et al., 1997].

### Les sharp-waves (0.5-1Hz) et les sharp-waves ripples (140-200Hz)

Il existe également dans l'HPC des oscillations à ondes lentes, les sharp-waves (SW) et des oscillations rapides, les ripples. Les SW (0.5-1Hz) sont observées uniquement dans le champ CA1 (chapitre 2). Elles ont une durée de 40 à 100 ms, et sont d'amplitude maximum dans la couche stratum radiatum. Ces SW s'associent dans la plupart des cas à des oscillations éphémères : les ripples [Buzsáki, 1986].

Bien que l'apparition des ripples soit initiée par les bursts du CA3 (80-140Hz), les ripples (140-200Hz) sont enregistrées uniquement dans le CA1. Cette différence observée dans le CA1 s'expliquerait par l'action locale des interneurons sur les cellules pyramidales [English et al., 2014]. Les ripples joueraient un rôle clef dans le processus de consolidation de la mémoire. La suppression de ces dernières empêche la consolidation de nouvel apprentissage [Girardeau et al., 2009, Jadhav et al., 2012].

La communication entre les noyaux thalamiques et le néocortex permet l'établissement et le maintien des rythmes du sommeil à ondes lentes (NREM). Il a été observé une forte concordance temporelle entre ces rythmes corticaux et les ripples de l'HPC [Peyrache et al., 2011], qui traduirait une communication fronto-hippocampique. L'occurrence des SW-r est maximale avant les ondes delta (état DOWN) c'est-à-dire en état UP. On observe également une synchronisation entre les spindles et les ripples. La relation temporelle entre les ondes delta, les spindles et les ripples, suivrait cet ordre dans le cortex préfrontal : SW-r  $\rightarrow$  delta  $\rightarrow$  spindle [Peyrache et al., 2011].

### 1.4.3 Rythme 7-12Hz et état de vigilance

Les réseaux neuronaux dans leur globalité laissent apparaître une variété d'activités oscillatoires. La plupart d'entre elles sont associées à différents états de vigilance. Parmi tous ces rythmes, il en existe un compris entre 7-12Hz, dont la fonction est sujette à débat

dans la littérature actuelle et que j'ai eu l'occasion de rencontrer au cours de mes travaux (figure 1.8).

En fonction des auteurs et du thème de recherche, ce rythme est associé à un état de désengagement (idling) [Fontanini and Katz, 2005], d'épilepsie d'absence [Shaw, 2004], d'élaboration d'une action [Fanselow et al., 2001] et enfin au processus de mémorisation [Tort et al., 2010]. Compte tenu de ces différentes interprétations, on pourrait se demander si les différents chercheurs impliqués dans le débat observent les mêmes rythmes !

La plus grande discordance se trouve être sur l'aspect physiologique ou pathologique que pourrait refléter ce signal. Ce rythme est caractérisé par des oscillations de forte amplitude, retrouvées chez plusieurs souches de rats (Long Evans, Sprague-Dawley), et similaires à celles que l'on peut observer chez des modèles d'épilepsies d'absence ou de petit mal (GAERS, WAG/Rij). Il s'agit de bursts que l'on observe très facilement après une transformée mathématique (Fourier, Morlet ; Voir méthode) sur les cartes temps-fréquences de durées variables (figure 1.8).

### Générateur du rythme 7-12Hz

Le générateur de ce rythme proviendrait du thalamus et plus particulièrement du noyau ventral postérieur médian. Des stimulations électriques basse fréquence des noyaux médians thalamiques entraînent une activité oscillatoire corticale lente, associée à un état de somnolence alors qu'une stimulation haute fréquence provoque un état d'éveil. Des stimulations de très hautes fréquences provoquent quant à elles l'émergence du rythme 7-12Hz [HUNTER and JASPER, 1949]. Tout comme pour les spindles, les cellules thalamocorticales du thalamus sont responsables de cette activité coordonnée et synchronisée 7- 12Hz qui peut être observée dans le sommeil ainsi qu'en condition pathologique, lors des décharges synchrones épileptiques. Les cellules thalamocorticales du thalamus sont un important centre/relais des informations sensorielles. En dehors des voies olfactives, toutes les voies sensorielles, motrices, limbiques, et modulatrices liées à l'état de vigilance qui projettent sur les cortex frontaux font relai dans le thalamus.

Les neurones thalamiques ont deux modes de décharges, tonique et phasique [Steriade and Timofeev, 2003, Pinault, 2004] :

i- Le mode tonique (relais) caractérisé par une décharge tonique de potentiels d'action (PA = EFP unitaire) produit par une dépolarisation soutenue du PTM. Ce mode est

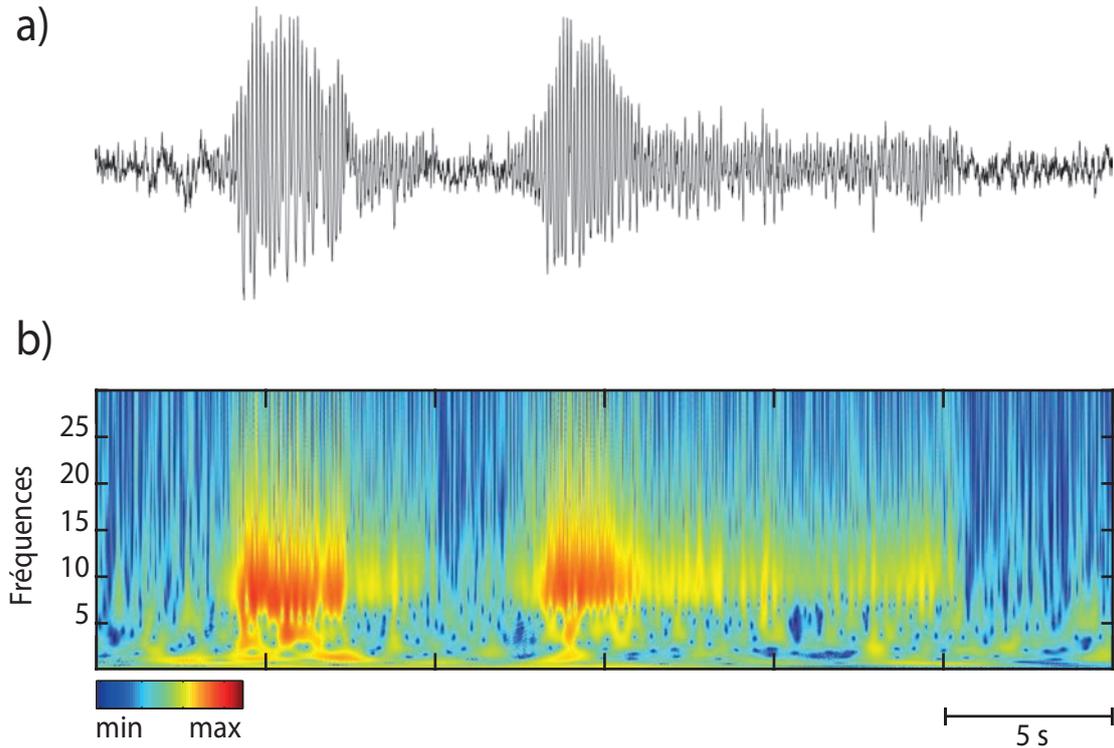


FIGURE 1.8 – **Rythme 7-12Hz :**

*Signaux dans notre laboratoire sur un rat Wistar adulte de 8 mois. A- Exemple de signal EFP recueilli dans l'hippocampe dorsal. B- Carte temps-fréquence obtenue après une transformée en ondelette de type Morlet sur la gamme de 0.1-30Hz.*

retrouvé à l'état d'éveil et se caractérise par des EFP rapides et de bas voltage. Le thalamus via ce mode de décharge transmet au cortex les informations sensorielles et motrices.

ii- Le mode phasique (oscillatoire), en lien avec l'activité GABAergique des neurones du noyau réticulé produit une hyperpolarisation du PTM (Down state). Les bursts sont déclenchés par des dépolarisations (UP state) rythmiques<sup>7</sup> provenant des neurones glutamatergiques excitateurs thalamocorticaux [Steriade and Timofeev, 2003]. Ce mode est associé au sommeil lent et se caractérise par des activités EFP lentes et de "haut voltage". Dans le modèle classique, lors de ces activités "burstantes", le thalamus ne traite plus les informations sensorielles.

7. Détaillé dans la section : Les spindles

### Rôle fonctionnel du rythme 7-12Hz

Ce rythme émerge particulièrement chez le rat éveillé au calme et immobile. Cependant l'occurrence de ce rythme, sa pertinence fonctionnelle, ainsi que la relation contextuelle entre son apparition et le corrélat comportemental qui en découle, restent encore très débattus. Néanmoins, malgré toutes ces divergences sur l'interprétation de ce rythme, tous s'accordent sur sa fonction sensorielle.

i- D'après Miguel Nicolelis, les bursts thalamiques à l'origine de ce rythme sont observés durant l'état d'éveil et permettraient également le transfert d'informations sensorielles vers le cortex [Fanselow et al., 2001, Nicolelis, 2002]. Ce rythme est fortement corrélé chez le rat à un comportement exploratoire correspondant à des mouvements rapides des vibrisses. Des rythmes similaires sont observables chez les chats [Guido and Weyand, 1995], les cobayes domestiques [Edeline et al., 2000], les lapins [Swadlow and Gusev, 2002], les singes [Ramcharan et al., 2000] et chez l'Homme, ce qui démontre que ces phénomènes qui apparaissent dans des périodes dites de traitements sensoriels [Guido and Weyand, 1995], sont extrêmement conservés. Il a été proposé que ce rythme soit un analogue du rythme  $\mu$  observé chez l'Homme correspondant à un état d'alerte et de préparation avant un mouvement. Selon Nicolelis, ces oscillations de grandes amplitudes ne représentent pas une activité pathologique et ne perturbent pas les perceptions sensorielles [Nicolelis, 2002, Wiest and Nicolelis, 2003]. Le principal argument appuyant cette hypothèse est que ce rythme est désynchronisé par des stimuli sensoriels au niveau des vibrisses contrairement à l'épilepsie d'absence [Wiest and Nicolelis, 2003].

ii- Pour Sakata, il s'agirait d'un rythme transitoire entre l'état d'éveil et le sommeil [Sakata et al., 2005].

iii- D'autres auteurs suggèrent que ce rythme 7-12Hz serait associé à un état de désengagement [Fontanini and Katz, 2005, Sobolewski et al., 2011]. Fontanini et Katz émettent l'hypothèse que cet état de désengagement (Idling state) correspond à un état physiologique et que l'épilepsie d'absence correspondrait à un désengagement extrême.

iv- Enfin, des rythmes similaires sont retrouvés chez l'Homme dans un état dit de vagabondage de l'esprit (Mind-wandering) [Braboszcz and Delorme, 2011] que l'on retrouve également chez le rat [Corballis, 2013].

Bien qu'il soit possible qu'il n'y ait pas qu'une signification fonctionnelle particulière à ce rythme, ces bursts thalamocorticaux présents en dehors du sommeil, pourraient

constituer une maintenance homéostatique des réseaux corticaux afin d'être opérationnel dans le traitement des informations sensorielles. En effet, dans l'HPC on observe également chez le rat, lors de phases sensorielles, des rythmes rapides épileptiformes (ripples) [Bragin et al., 1999, Grenier et al., 2003], mais physiologiques [Sirota et al., 2003], nécessaires dans la consolidation mémorielle.

En résumé, le niveau de vigilance jouerait un rôle essentiel dans l'apparition de ce rythme 7-12 Hz [Lannes et al., 1988, Drinkenburg et al., 1991, Sakata et al., 2005, McGinley et al., 2015].

La majorité des études s'intéressant à ces oscillations, porte sur l'analyse de l'activité EFP du cortex somatosensoriel et une partie de mon travail de thèse s'est focalisée sur l'émergence ce rythme, non pas dans ce cortex mais dans le PFC et l'HPC (Chapitre résultats).

#### 1.4.4 Conclusion

L'objectif de ce chapitre était de passer en revue une partie des réponses cérébrales issues des EEG, EFP (de surface et de profondeur) ainsi que leurs rôles fonctionnels. Ces activités électriques sont la résultante de l'activité synchrone et périodique de plusieurs milliers de neurones, orientés et organisés en couches parallèles. L'amplitude du signal dépend du degré de synchronisation du réseau. De manière simplifiée, plus le niveau d'éveil est bas, plus la fréquence du rythme est basse et l'amplitude forte. De plus nous avons vu que les EFP traduisent des états neurophysiologiques dépendant, fortement de l'état d'activité du sujet étudié. Une opération cognitive précise induit, dans les zones cérébrales impliquées, des changements électriques observables dans les spectres de puissances. Ces modifications spectrales, leurs significations et les messages qu'elles véhiculent, dépendent de la nature cérébrale où elles ont été recueillies.

Après cette présentation des différents types de réponses cérébrales utilisées en neuroscience, je développerai dans les chapitres suivants le rôle des oscillations dans des fonctions précises : i-la mémorisation et ii- les prises de décisions. je détaillerai principalement leur émergence au sein d'un réseau constitué de l'HPC, du PFC et des structures dopaminergiques. Ce réseau fut l'une des cibles principales de mes enregistrements chez l'animal éveillé.

## 2 Implication du cortex préfrontal et de l'hippocampe dans la mémoire et le stress

### 2.1 Mémoires et Cognitions

#### 2.1.1 Conditionnements et mémoires

Avec l'avènement de l'expérimentation animale au début du 20<sup>ème</sup> siècle et la naissance du béhaviorisme (John Watson), Ivan Pavlov (1890) a mis au point une procédure expérimentale d'une situation d'apprentissage simple, appelée le "conditionnement classique". Au cours d'un tel conditionnement, on apprend à un chien, à associer deux événements comme le son d'une cloche suivi de la présentation de nourriture. Les résultats montrent que le chien se met à saliver au son de la cloche avant que la nourriture ne soit présentée. Ce type de conditionnement résulte d'un apprentissage associatif entre des stimuli et des réactions automatiques. Le conditionnement pavlovien insiste sur la notion non volontaire et il est souvent opposé au conditionnement opérant initié par Edward Thorndike (1898) et développé par Burrhus Frédéric Skinner <sup>1</sup>.

Pour Skinner, le conditionnement classique (Palovien) ne prenait pas en compte l'action de l'environnement après qu'une réponse fut produite. Autrement dit, si le chien salive à la suite d'un son de cloche, c'est que l'action de saliver provient du résultat de ce qui se passe ensuite. Cette notion n'omet pas d'intégrer la spontanéité de l'individu au sein d'un cadre explicatif et mécaniste (figure 2.1). Skinner développera trois propriétés pour spécifier l'environnement : i) les circonstances dans lesquelles le comportement s'opère ; ii) le comportement lui-même ; iii) les conséquences du renforcement. Un com-

---

1. Burrhus Frederic Skinner né en 1904 en Pennsylvanie aux États-Unis, est un psychologue et un penseur américain. Fondateur du behaviorisme radical, (approche psychologique qui consiste à se concentrer sur le comportement observable déterminé par l'environnement) il a été fortement influencé par les travaux d'Ivan Pavlov et ceux du premier béhavioriste John Watson. Il a été élu par ses pairs comme l'un des psychologues les plus importants du 20<sup>ème</sup> siècle et aussi comme l'un des scientifiques les plus influents de ce siècle. Il est l'inventeur d'un dispositif de conditionnement opérant, communément appelé boîte de Skinner. Ce matériel de laboratoire a simplifié l'étude des mécanismes de conditionnement, notamment en favorisant le développement de modèles expérimentaux du comportement des organismes.

portement opérant va donc produire des conséquences renforçantes. Le stimulus devient opérant seulement s'il est récompensé, sinon l'acte ne le sera pas.

L'apprentissage skinnerien repose sur le renforcement et la punition pouvant être chacun, soit positif, soit négatif. Le renforcement est la conséquence d'un comportement qui rend plus probable sa reproduction. La punition, quant à elle, diminue la probabilité du comportement. Ainsi quatre types de conditionnement opérant ont vu le jour : i) le renforcement positif qui augmente l'occurrence d'un comportement à la suite de l'ajout d'un stimulus appétitif ; ii) le renforcement négatif où la fréquence d'un comportement tend à augmenter par le retrait d'un stimulus aversif ; iii) la punition positive est décrite comme la probabilité d'apparition d'un comportement qui tend à diminuer à la suite de l'ajout d'un stimulus aversif ; iv) la punition négative où l'occurrence d'apparition d'un comportement diminue à la suite du retrait d'un stimulus aversif. Le terme renforcement dans ce qui vient d'être énoncé, est considéré comme primaire, s'il répond à un besoin vital (nourriture) et secondaire dans le cas de certains renforcements (jeu, argent, drogues...). Néanmoins, cette école ne s'est intéressée qu'à une seule forme de mémoire (conditionnement) et ne s'est pas du tout intéressée aux processus mentaux survenant entre le stimulus et la réponse.

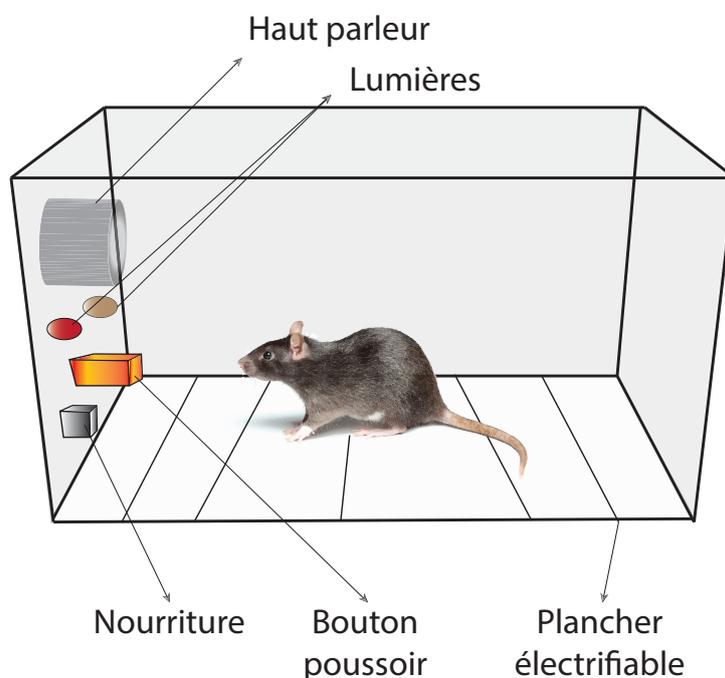


FIGURE 2.1 – Boîte de Skinner

Des années plus tard, Monsieur Henry Gustave Molaison, dont les fameuses initiales

H.M sont connues par tous les neuroscientifiques, fut le patient qui permit d'éclaircir les mécanismes de la mémoire. Il souffrait d'une épilepsie sévère et résistante aux divers traitements pharmacologiques et finit par subir une ablation de ses lobes temporaux médians (ablation bilatérale), considérés comme le foyer de ses crises. Les lobes temporaux sont situés à l'arrière des lobes frontaux et au-dessous des lobes pariétaux, incluant l'HPC, l'amygdale, le cortex enthorinal et le subiculum. Bien qu'il ne fit plus de crise après cette intervention, le patient Henry Gustave Molaison fut incapable de créer de nouveaux souvenirs, c'est-à-dire de convertir une trace mnésique temporaire en souvenir durable. Ainsi le patient H.M présentait une amnésie antérograde (nouveaux souvenirs) sévère qui l'empêchait donc de former de nouveaux souvenirs mais également une amnésie rétrograde (souvenirs passés) des événements d'une dizaine d'années. En effet, il se souvenait de son enfance mais avait oublié un grand nombre de souvenirs vécus peu avant son opération. De manière intrigante, Henry Gustave Molaison, ne souffrait d'aucun autre handicap, aussi bien sur les plans sensoriels, physiques que cognitifs. Son quotient intellectuel aurait même été légèrement supérieur qu'auparavant. Il était capable d'apprendre et de retenir des informations relevant d'un apprentissage automatique dit procédural. C'est à partir de cette histoire qu'un grand nombre de concepts scientifiques nouveaux sont apparus et furent validés : i) l'HPC et ses régions proches joueraient un rôle fondamental dans la mémoire ; ii) La région hippocampique serait impliquée dans la formation initiale de la mémoire et se désengagerait progressivement au fil du temps ; iii) La mémoire serait affaiblie de façon différentielle selon son ancienneté et doit être consolidée au cours du temps ; iv) De plus, il a été observé une amélioration de ses capacités mnésiques au cours du temps ce qui démontra, d'une certaine manière, l'existence d'un système de mémoire indépendant de la formation hippocampique, reposant sur des structures cérébrales différentes qui sont restées indemnes après l'opération de monsieur Henry Gustave Molaison ; v) Une dichotomie entre mémoire à court terme et mémoire à long terme fondée sur un gradient temporel par rapport à un événement fut établie, permettant ainsi de raisonner en terme de système mémoriel. Ce système permet de distinguer la mémoire à court terme qui n'excède pas quelques minutes et la mémoire à long terme qui s'étend sur plusieurs années (figure 2.2). De ce fait, il convient mieux de parler des mémoires plutôt que de la mémoire. A partir de ce moment là, la mémoire ne fut plus considérée comme une fonction unitaire et polymorphe.

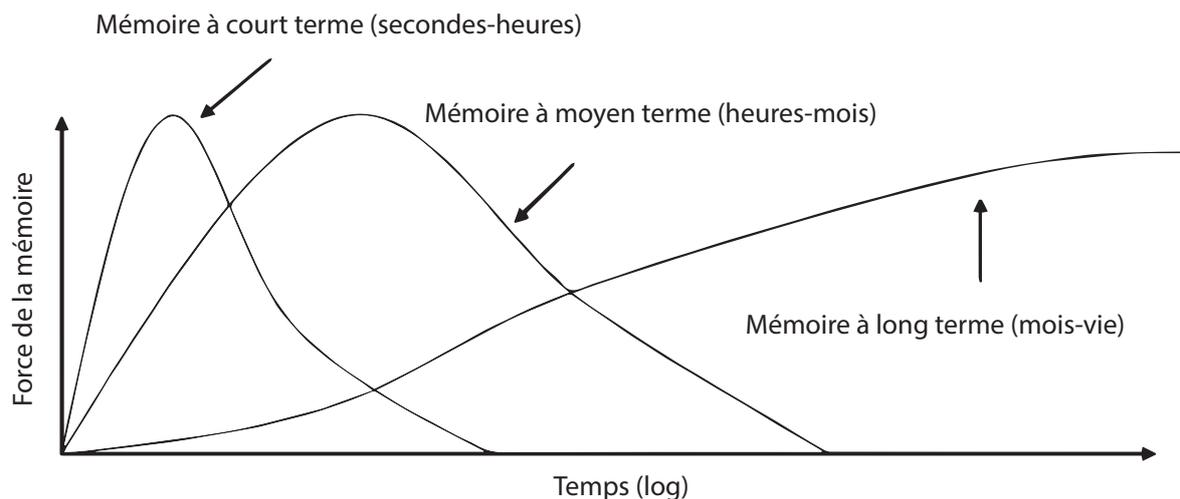


FIGURE 2.2 – Schéma illustrant de la durée pendant laquelle le souvenir sera conservé.

*Adapté de McGaugh 2004*

L'observation de patients atteints de déficits de la mémoire à court terme, sans altération de la mémoire à long terme, a permis d'établir le modèle de la mémoire de travail. La mémoire de travail est décrite comme un système mnésique, à capacité limitée qui permet la réalisation d'opérations et d'actions cognitives complexes, (compréhension, apprentissage, raisonnement) à partir d'informations stockées temporairement, pour un traitement immédiat. Elle est considérée comme i) une voie de passage des informations vers la mémoire à long terme mais également ii) une interface entre ces informations et les connaissances stockées dans cette dernière.

### 2.1.2 Mémoire à long terme : modèle de Squire et modèle de Tulving

Au milieu du 20ème siècle, une distinction entre deux types de mémoire à long terme fut proposée :

1. la mémoire déclarative : elle correspond à la capacité à détecter et à coder ce qui est unique dans chaque événement. Elle se caractérise par un accès conscient à l'information mémorisée, qui peut alors être verbalisée.
2. la mémoire non déclarative : elle correspond à la capacité à extraire les informations communes à une série d'événements. Elle ne nécessite pas de rappel conscient.

Cependant au début des années 1980, cette dichotomie en mémoires déclarative et non déclarative est devenue insuffisante. A partir des structures biologiques sous-jacentes, une taxonomie des mémoires est apparue dans les années 1990 permettant d'obtenir une classification plus réaliste. Cette nouvelle classification issue du modèle de Larry Ryan Squire révèle la diversité de ce que le terme "mémoire à long terme" représente (figure 2.3) [Squire, 1992]. Selon ce modèle, la mémoire déclarative est le type de mémoire atteint chez le patient H.M. Elle est donc dépendante de l'HPC. Ce système de mémoire déclarative, centré sur l'HPC, reprend l'idée selon laquelle une opération peut être associée à un réseau cérébral dépositaire de sa fonction, l'ensemble forme un « système cognitif ». Ce modèle repose sur des informations à stocker et sur l'intégrité des structures nécessaires à l'encodage des informations.

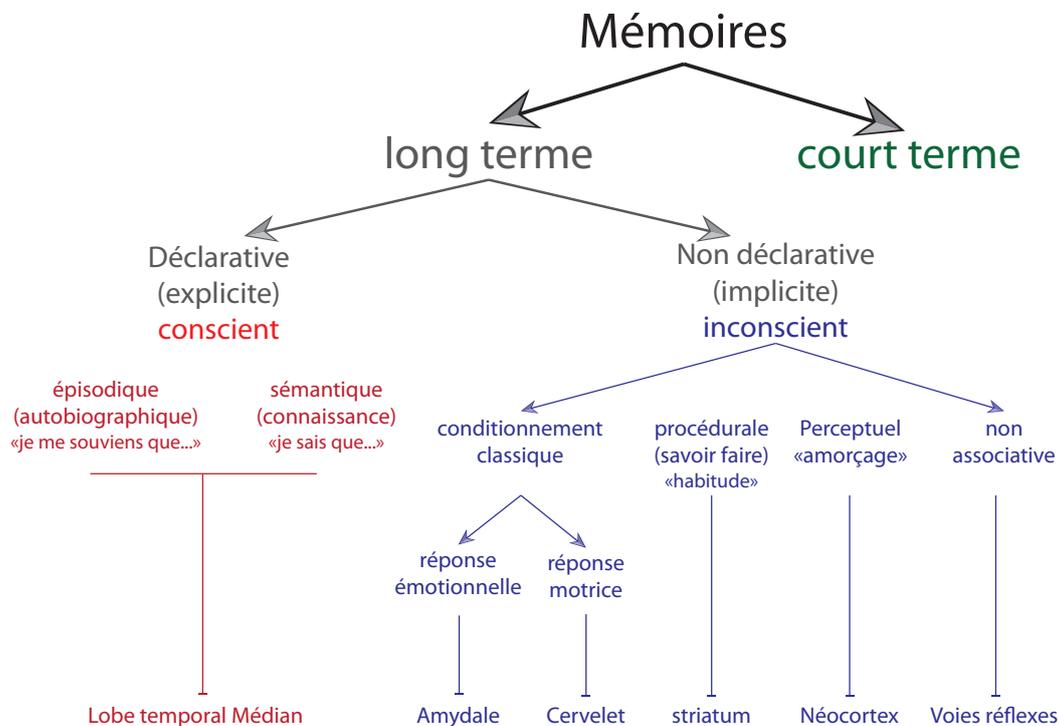


FIGURE 2.3 – Le modèle de Squire : organisation des différentes mémoires.

*Adapté du modèle de Squire 2004*

Cette classification associe chaque type de mémoire à une structure cérébrale. Elle est principalement axée sur le contenu des informations retenues ainsi que les structures cérébrales qui les sous-tendent.

La mémoire non déclarative (implicite) ne nécessite ni rappel conscient, ni implication de l'HPC. Elle représente un système très hétérogène qui regroupe un grand nombre d'apprentissages inconscients sous-tendus par différentes opérations cognitives dont le dé-

nominateur commun est cette indépendance vis-à-vis de l'HPC. Elle se divise en plusieurs sous-catégories de mémoire. La plus connue est la mémoire procédurale, qui peut être définie par les aptitudes motrices telles que jouer d'un instrument de musique, conduire un véhicule... On retrouve également la mémoire conditionnée, la mémoire non associative, l'amorçage.

La mémoire déclarative se compose de : i) la mémoire sémantique qui concerne les faits et les événements, indépendamment du contexte dans lequel ils ont été appris (Prise de la Bastille 1789). En d'autres termes, elle fait référence aux connaissances que l'on possède sur le monde qui nous entoure (langage, mots, concept...). Son contenu est décontextualisé. Ce type de mémoire est évoqué de façon consciente sans indexation spatio-temporelle. ii) La mémoire épisodique est définie comme la reconstruction mentale d'événements passés, personnellement vécus dans un contexte spatio-temporel et affectif. Les attributs contextuels de l'information répondent aux questions "quoi, où et quand" [Wheeler et al., 1997]. En effet, l'une des caractéristiques de cette mémoire est de pouvoir initier un voyage mental à travers le temps (passé, futur). Ce "voyage" est une représentation dans laquelle l'individu peut non seulement se représenter consciemment les événements antérieurs, mais également les intégrer au futur en se projetant et en planifiant ses activités. Le caractère épisodique implique la prise de conscience propre de l'individu et le sentiment de revivre un événement dans son intégralité, avec les détails et l'émotion du moment. Cet état de conscience particulier est dénommé conscience auto-noétique [Tulving and Markowitsch, 1997]. Ce terme fait référence à la prise de conscience par le sujet de sa propre identité au sein d'un va-et-vient temporel (saut entre passé, présent et futur). La conscience est nécessaire pour la démonstration de l'existence de la mémoire épisodique.

Cette classification issue du modèle de Squire présente l'avantage de rapprocher des données biologiques et psychologiques, et reste l'une des références les plus citées. Malgré tout, Larry Ryan Squire centre son modèle sur une relation exclusive entre la mémoire déclarative et le lobe temporal médian, en ne prenant pas en compte les interactions entre les différents systèmes de mémoire. Dans ce modèle, il est supposé un fonctionnement commun entre la mémoire épisodique et sémantique, en soutenant que l'acquisition de l'une est impossible sans l'autre.

Endel Tulving, quant à lui, estime que les mémoires sémantiques et épisodiques sont indépendantes l'une de l'autre. En 1995, il propose un modèle d'organisation de la mé-

moire fondé sur cinq systèmes (figure 2.4) [Tulving, 1995]. Dans ce modèle, l'encodage des informations se fait en série, entraînant un stockage dans lequel les mêmes informations sont contenues dans plusieurs systèmes. Cela entraînerait une récupération du souvenir dans le système le plus adéquat. Ce modèle suppose que le système sémantique, dépendant des régions parahippocampiques, serait recruté avant le système épisodique, dépendant de l'HPC, expliquant ainsi les amnésies asymétriques. En effet Tulving s'est basé sur les résultats de patients ayant une amnésie antérograde due à une atteinte précoce bilatérale de l'HPC mais pas des régions parahippocampiques. Ces patients avaient de grandes difficultés à se souvenir d'expériences et d'événements personnellement vécus. Paradoxalement, ces patients faisaient preuve d'une intelligence normale, ce qui suggère fortement qu'ils étaient capables d'acquérir de nouvelles connaissances. À partir de cette étude Endel Tulving exposa le rôle exclusif de l'HPC pour le stockage et le rappel de la mémoire épisodique, ainsi qu'une indépendance de l'HPC vis-à-vis de la mémoire sémantique. Celle-ci implique le lobe temporal médian.

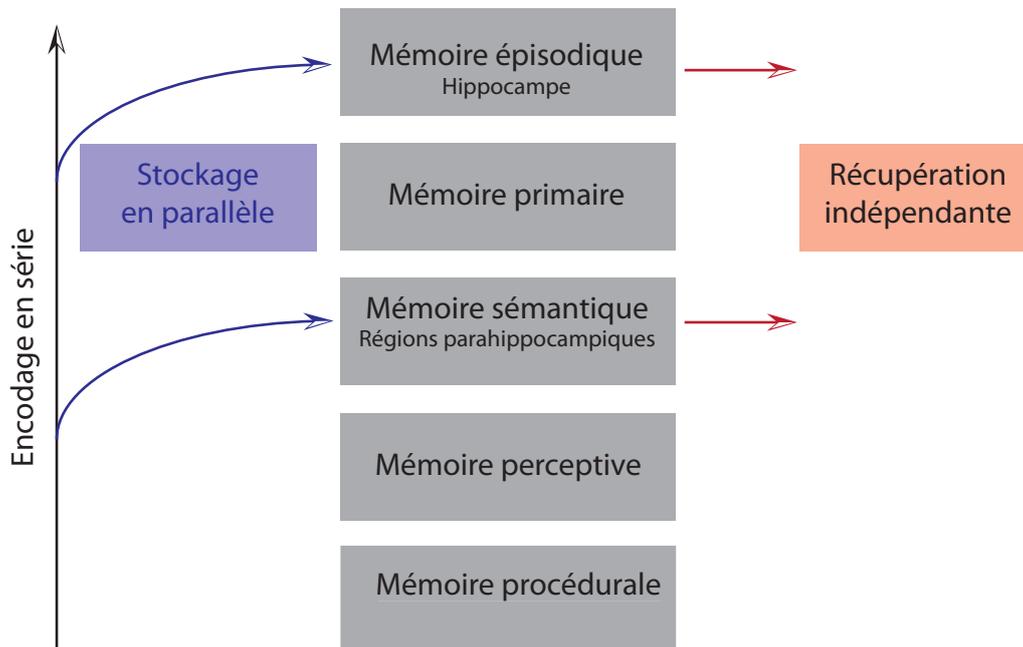


FIGURE 2.4 – Le modèle de Tulving

*Adapté du modèle de Tulving 2002*

**L'encodage** se fait de façon sérielle, système après système, item après item.

**Le stockage** est parallèle, un événement peut être stocké dans plusieurs systèmes en même temps.

**La récupération** se fait de manière indépendante, dans un système concerné.

### 2.1.3 Rôles présumés des ces activités oscillatoires synchronisées dans la mémoire

Le phénomène de mémorisation permet de conserver et de restituer des informations venant d'expériences et d'évènements divers. L'encodage, le stockage et le rappel sont des processus traduisant la formation, le maintien et la récupération des informations perçues. Des structures cérébrales connectées entre elles sous-tendent ces processus. L'HPC et le PFC sont impliqués, à différentes échelles temporelles, dans la formation de la mémoire de type épisodique. L'HPC se désengage ensuite graduellement au profit du néocortex, et notamment du PFC, impliqué entre autres dans le maintien et la consolidation mnésique [Euston et al., 2012]. Chez le rongeur, les circuits de l'HPC et du PFC interagissent durant l'état éveil via les rythmes theta (6-12Hz) et gamma (30-120Hz) [Trimper et al., 2014]. Ces oscillations cérébrales reflètent une interaction dynamique entre le PFC et l'HPC dans les processus d'apprentissage et de mémorisation [Hasselmo, 2005]. Ce transfert d'informations est médié par les rythmes thêta correspondants à une synchronisation entre populations de neurones anatomiquement éloignées [Benchenane et al., 2010]. Le rythme gamma reflète quant à lui une synchronisation locale [Buzsáki, 2015]. Le PFC est une des rares aires néocorticales directement connectée à l'HPC, via des afférences excitatrices mono-synaptiques. La communication entre ces deux zones est importante à la fois dans la réalisation de tâches comportementales et le transfert d'informations mnésiques (figure 2.5) .

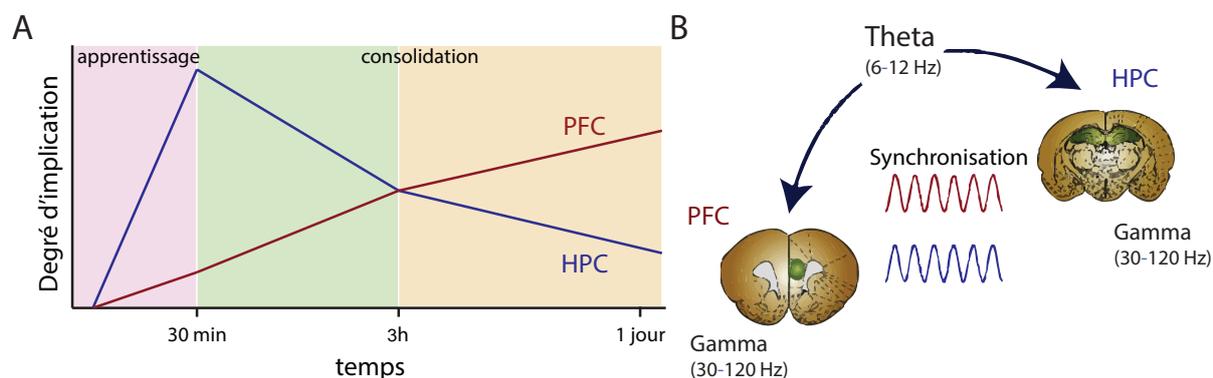


FIGURE 2.5 – Implication du PFC et l'HPC dans la mémoire et le rôle des oscillations cérébrales

d'après Francesco P. Battaglia and Bruce L. McNaughton, (2011) *Neuron Previews*. A) Mémoire et interaction entre HPC et PFC. B) Communication entre PFC et HPC via les oscillations cérébrales

La spécificité fonctionnelle de ces oscillations a pu être mise en évidence en empêchant pharmacologiquement les neurones de se synchroniser. La formation de la mémoire dépend du renforcement des connexions synaptiques entre les neurones, appelé plasticité synaptique [Martin et al., 2000]. En effet, la “force” synaptique entre deux neurones n’est pas figée, elle dépend de leurs activités antérieures et la mémorisation repose ainsi sur des modifications synaptiques qui doivent être stabilisées et consolidées. Dans le cas contraire “la force” synaptique décroît rapidement et le souvenir s’estompe. Ce concept d’apprentissage Hebbien<sup>2</sup>, suggère que la synchronisation de deux régions distantes faciliterait la mémorisation [Benchenane et al., 2010].

Une assemblée de neurones synchronisés serait un circuit optimum pour l’échange d’informations et posséderait une prédisposition naturelle à la consolidation [Hebb, 1949]. Les oscillations synchronisées faciliteraient ce processus de plasticité synaptique. Les activités oscillatoires signent des arrivées synaptiques simultanées, qui joueraient le rôle d’horloge périodique régulant la décharge des potentiels d’action (PA). Les neurones physiquement éloignés peuvent être mis en relation temporelle dans des phases de l’oscillation theta dites d’excitabilité, correspondant aux périodes où la balance excitation/inhibition est la plus positive. Ces relations permettent des potentialisations à long terme (LTP) qui renforcent les connexions synaptiques lorsque les PA du neurone sont émis au niveau du pic de l’oscillation (où il est plus probable que d’autres neurones soient actifs) et des dépressions à long terme (LTD) lorsque les PA du neurones sont émis dans le creux de l’oscillation, quand les autres neurones sont majoritairement silencieux [Hyman et al., 2003]. De plus il a été montré que les oscillations gamma synchronisées établissent avec précision (de l’ordre de la milliseconde) le moment (ou timing) de décharge des PA, phénomène crucial pour la plasticité synaptique de type STDP (Spike Timing Dependent plasticity) [Fell and Axmacher, 2011, Caporale and Dan, 2008] (figure 2.6).

---

2. Donald Hebb est un neuropsychologue canadien. L’une de ses contributions les plus importantes est l’idée que deux neurones actifs au même moment créent ou renforcent leur connexion de manière à ce que l’activation d’un neurone par l’autre soit plus facile à l’avenir (The Organization of Behavior, p. 62). Le fonctionnement du système nerveux est bien plus complexe et Hebb, qui considérait ses théories comme un simple moyen de progresser dans notre compréhension de l’esprit humain, en avait pleinement conscience. Plus de vingt ans après, les neurosciences ont permis de mettre en évidence le phénomène de potentialisation à long terme, qui joue un grand rôle dans les théories neurobiologiques de la mémoire.

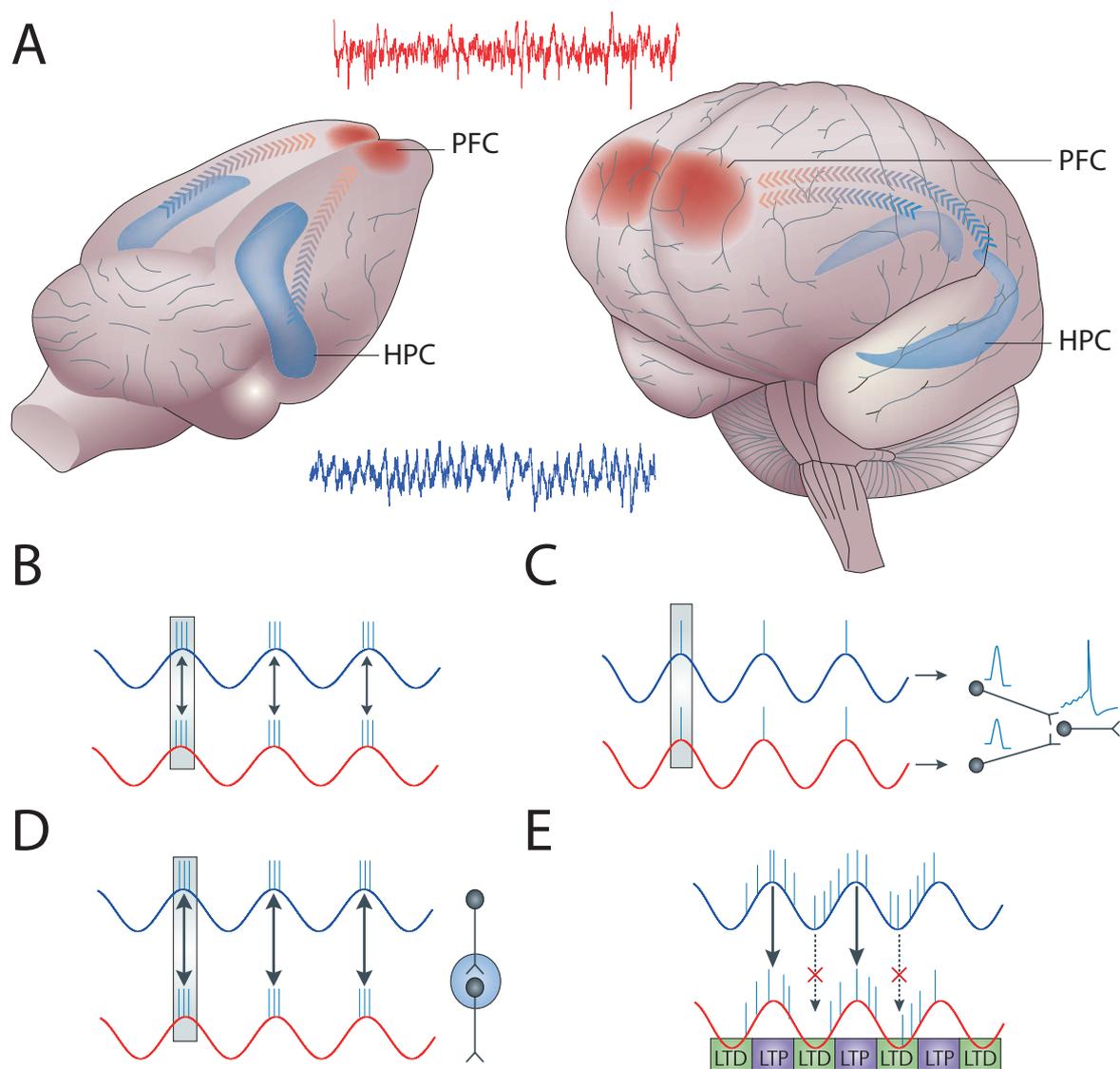


FIGURE 2.6 – Rôle présumé des ces oscillations synchronisées

d'après Juergen Fell and Nikolai Armacher, (2011) *Nature Reviews*.

A- La synchronisation PFC-HPC est nécessaire aussi bien chez l'homme que chez le rongeur. B- Des neurones physiquement éloignés peuvent être en relation temporelle dans des périodes d'excitabilité en établissant avec précision le moment de décharge de potentiels d'action. D- La formation de la mémoire dépend du renforcement synaptique entre les neurones (LTP) qui doit être stabilisé et consolidé. D- Les potentiels d'action survenant au sommet des périodes d'excitabilité entraînent des LTP, et ceux au creux des LTD.

## 2.2 Hippocampe : mémoire spatiale et stress

### 2.2.1 Rappels anatomiques de l'hippocampe

L'HPC fait partie du système limbique, qui englobe un groupe très étendu de noyaux cérébraux interconnectés pour former un réseau fortement impliqué dans les mécanismes

responsables de l'émotion, de l'apprentissage et de la mémoire [Fanselow and Dong, 2010]. Le système limbique englobe l'HPC, le thalamus, le cortex cingulaire, le fornix, le bulbe olfactif, l'amygdale et les corps mamillaires. L'HPC possède deux fonctions distinctes selon la partie concernée. L'HPC dorsal a un rôle dans l'acquisition et la consolidation des mémoires spatiales et épisodiques [Bannerman et al., 1999, Bannerman et al., 2014]. L'HPC ventral, du fait de ses connexions avec l'amygdale, est impliqué dans la régulation des comportements liés aux émotions telles que l'anxiété ou la peur [Bannerman et al., 2004, Adhikari et al., 2011] (figure 2.7).

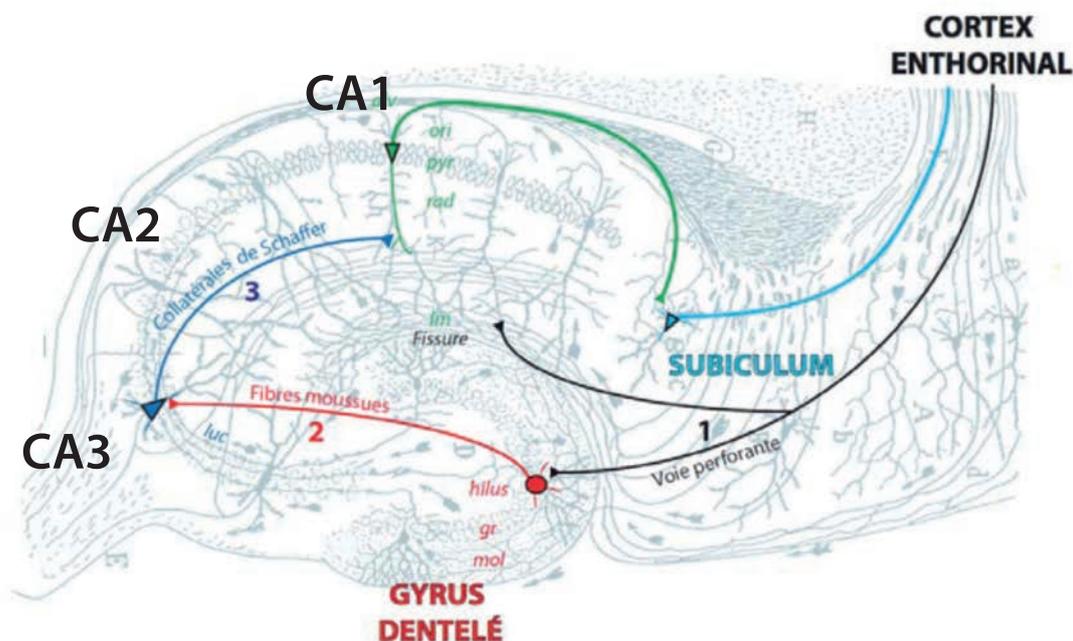


FIGURE 2.7 – Coupe schématique du circuit trisynaptique

*Figure adaptée d'un schéma par Ramon y Cajal (1911)*

L'HPC est une circonvolution bilatérale et symétrique appartenant au télencéphale. L'HPC est appelé ainsi pour sa ressemblance avec l'animal marin. On le nomme également la Corne d'Ammon (CA) en raison de sa forme recourbée suggérant les cornes de bélier du dieu Ammon dans la mythologie égyptienne. Il représente la partie la plus importante de l'archicortex<sup>3</sup> (du grec archaios = ancien). Chez la souris, l'HPC se situe au milieu du cerveau, juste sous la partie antérieure du corps calleux qui relie les deux hémisphères. Il

3. Le cortex a subi une longue évolution depuis son apparition chez les premiers craniates ou leurs ancêtres. On distingue chez les mammifères le néocortex, aussi appelé néopallium et l'allocortex lui-

est constitué d'une partie ventrale et d'une partie dorsale. Son organisation laminaire en 3 couches diffère de celle du néocortex, qui est organisé en 5 à 6 couches. Chaque partie se compose de plusieurs sous-régions telles que le gyrus denté GD, les aires CA1, CA2 et CA3. L'aire CA1 contient de petites cellules pyramidales, l'aire CA2 est caractérisée par une bande étroite mais dense de grandes cellules pyramidales alors que l'aire CA3 se présente comme une large bande de cellules pyramidales volumineuses et dispersées. Les aires CA sont principalement constituées de cellules pyramidales, alignées le long d'une couche ayant une épaisseur d'une centaine de  $\mu\text{m}$ . Les dendrites apicales de ces cellules projettent à deux niveaux : i) dans une couche nommée stratum radiatum puis ii) dans une couche nommée stratum lacunosum-moleculare. Les projections axonales des dendrites basales quant à elles se situent dans la couche stratum oriens (figure 2.7).

L'HPC est caractérisé par un circuit neuronal trisynaptique : les axones du cortex entorhinal (qui filtrent les informations en provenance du reste du cerveau) constituent la voie d'entrée de l'information dans l'HPC. Appelés fibres perforantes, ces axones contactent directement les cellules granulaires contenues dans le gyrus denté. À leur tour, les cellules granulaires projettent (ces projections constituent les fibres moussues) massivement vers la zone CA3 où elles font synapses avec les dendrites des cellules pyramidales de cette zone. Puis les axones des cellules pyramidales de la zone CA3 se projettent (ces projections constituent les collatérales de Schaffer) vers les dendrites des cellules pyramidales de la zone CA1 en passant par la zone CA2. Enfin, les cellules pyramidales du CA1 projettent leurs axones vers le subiculum qui constitue la voie de sortie de l'HPC (qui envoie les informations vers les autres structures du cerveau), complétant ce circuit tri-synaptique (figure 2.7).

Ces cellules pyramidales des champs CA1 et CA3 ont une particularité remarquable : ces cellules ont des patrons de décharge qui sont liés à la position de l'animal dans son environnement : elles sont donc appelées cellules de lieu. On retrouve également au sein de l'HPC des cellules ne possédant pas ces particularités là. De plus, il existe une grande variété d'interneurones.

Le GD est une structure à part entière de l'HPC. Il est composé principalement de même subdivisé en paléocortex (ou paléopallium) et archicortex (ou archipallium). L'archicortex est le plus ancien, il existe déjà chez les poissons dans le rhinencéphale, structure responsable du traitement des sensations olfactives. Chez l'Homme, on le trouve dans des structures très anciennes telles que l'HPC et le gyrus denté (ou dentelé).

cellules granulaires, qui sont regroupées dans la couche granulaire stratum granulosum et une couche moléculaire constituée de fibres en provenance du cortex enthorinal. La dernière couche retrouvée dans le GD est nommée hilus. Elle contient les cellules excitatrices moussues, dont les épines dendritiques contactent les fibres moussues (figure 2.7).

Il est intéressant de constater qu'il existe tout un pan de la littérature dans lequel l'HPC est considéré comme une structure exclusivement cognitive, impliquée dans la mémoire épisodique (la forme de mémoire principalement touchée dans la maladie d'Alzheimer) ; et un autre versant où il est plutôt impliqué dans la régulation du stress et de l'anxiété. L'HPC dorsal chez le rongeur (HPC postérieur, chez les primates) serait l'acteur de cet aspect cognitif tandis que l'HPV ventral (HPC antérieur, chez les primates figure) serait relié au stress, aux émotions et à l'affect ; son dérèglement entrainerait des troubles affectifs. Dans la suite de ce chapitre, je décrirai cette différence fonctionnelle au sein de l'HPC et le lien opérationnel que l'HPC entretient avec le PFC.

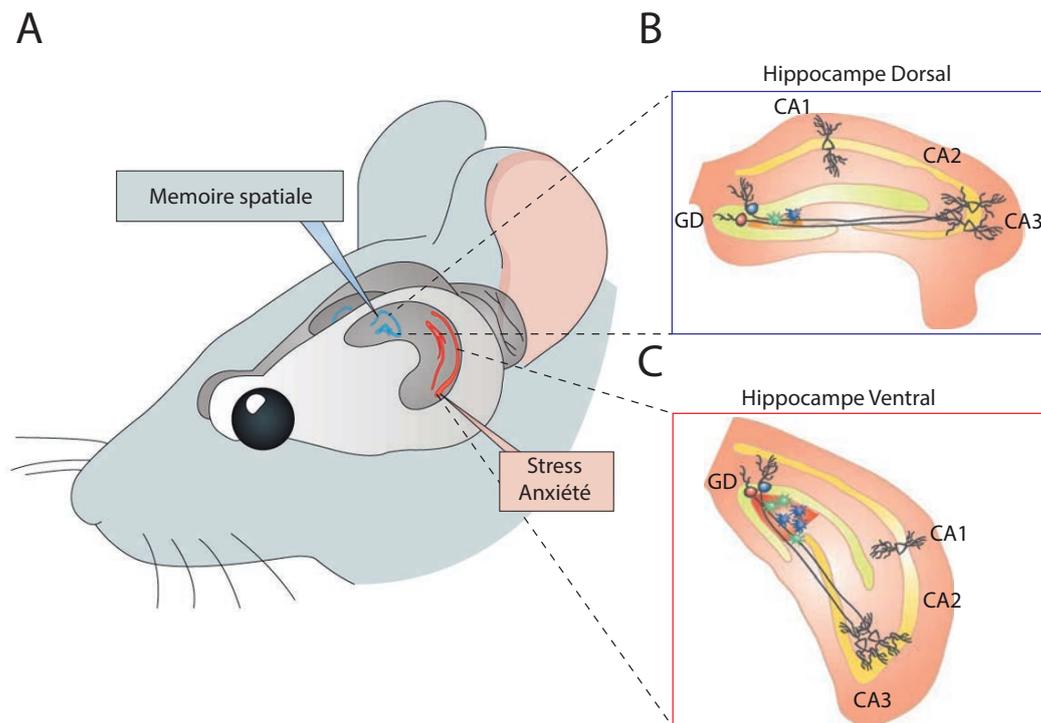


FIGURE 2.8 – L'hippocampe : aspect cognitif et émotionnel

Adapté de : Bannerman et al 2014, Nature Review

### 2.2.2 Hippocampe dorsal : mémoire spatiale

Dans les années 1960, des études réalisées chez les rongeurs ont voulu déterminer les dommages qu'engendrait une large lésion hippocampique. Leur première constatation fut que les animaux étaient capables d'apprendre aussi bien que les rongeurs non lésés, dans plusieurs variétés de tests comportementaux. Bien qu'aucune anomalie n'ait été détectée dans l'acquisition d'une nouvelle règle, les auteurs observèrent néanmoins une tendance apparente à persister dans ces réponses apprises alors qu'elles n'étaient plus appropriées. Autrement dit, si un changement de règles s'était opéré (ex : aller à gauche au lieu d'aller à droite comme auparavant), l'animal mettait beaucoup plus de temps à se rendre compte qu'il fallait alterner.

A partir d'un test de peur contextuelle (Fear conditioning), Kim et Fanselow (1992) ont mis en évidence un nouveau paradigme, qui permet également d'évaluer les fonctions de l'HPC dorsal (HPCd) [Kim and Fanselow, 1992]. Dans la version standard de ce test, les rats ou les souris sont placés dans une chambre A où ils reçoivent des chocs électriques aversifs précédés par un stimulus avertisseur (son) [Kim and Fanselow, 1992]. Lorsque les rongeurs, se retrouvent de nouveau dans la chambre A, ils se mettent à exprimer un comportement de peur ("freezing" = immobilité soutenue) qu'ils n'expriment plus s'ils se trouvent dans une chambre B. Ces résultats montrent, que l'animal a associé les chocs électriques à un contexte. De manière intéressante, l'utilisation du stimulus avertisseur dans la chambre B, entraîne également un freezing. Cela suggère également qu'en absence de contexte de peur, l'association peut être mémorisée. Lors d'une lésion de l'HPCd, suivie du protocole de peur contextuel l'animal se met à freezer au moment de la présentation du son, mais pas dans le contexte associé au choc. Cela confirme que l'HPCd des rongeurs soutient un type de mémoire contextuelle sans être impliqué dans la mémoire associative.

La découverte de cellules de lieu par May-Britt Moser, Edvard Ingjald Moser et John O'Keefe, a permis de conférer à l'HPCd un rôle dans l'élaboration d'une représentation spatiale, telle une carte [O'Keefe and Nadel, 1978]. Associées à la découverte de cellules de direction (décharge pour certaines orientations de la tête ou de déplacement de l'animal), ces cellules contribuent au codage d'une carte spatiale de l'environnement où évolue l'animal. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes aussi bien chez les rongeurs que les primates chez qui on observe une distinction fonctionnelle entre hippocampe postérieur et antérieur plutôt que dorsal/ventral et ont aboutit à la conclusion que l'encodage

en mémoire spatiale proviendrait de l'HPCd et que l'HPCv serait indépendant de ces mécanismes.

En 1984, Richard Graham Morris a mis en évidence une distinction entre la partie dorsale de l'HPC (HPCd) définie comme 50% du volume de l'HPC à partir du pôle septal, et la partie ventrale (HPCv) définie comme 50% du volume de l'HPC à partir du pôle temporal [Morris, 1984]. Il a montré qu'une lésion totale de l'HPC diminue les performances en mémoire spatiale, dans le labyrinthe de Morris (ou Piscine de Morris), sans réellement affecter les aspects motivationnels et moteurs.

En utilisant le même test comportemental que R.G. Morris, les chercheurs Edvard Ingjald Moser et May-Britt Moser ont montré qu'une lésion de l'HPCd diminue également les performances. Paradoxalement, une lésion de l'HPCv n'entraîne aucun déficit en mémoire spatiale [Moser and Moser, 1998].

### 2.2.3 Stress et anxiété

Tous les êtres vivants sont soumis de façon automatique au phénomène d'homéostasie qui consiste à préserver un équilibre en maintenant une valeur bénéfique pour "le système", grâce à un processus de régulation. Une situation oppressante, un danger ou une altération physique viennent perturber cet équilibre. Le stress est défini comme l'ensemble des réponses adaptatives d'un organisme soumis à ces pressions [Kim and Diamond, 2002]. Ces réponses se situent à plusieurs échelles physiologiques allant de la cellule au comportement et sont fortement dépendantes de l'état de l'individu (Âge, Vulnérabilité, Addiction) [Belujon and Grace, 2011, Popoli et al., 2012, Prenderville et al., 2015]. Le stress est généralement associé à l'anxiété [Pêgo et al., 2008, Bessa et al., 2009, Tan et al., 2011], qui correspond à un état de vigilance et d'alerte. L'anxiété représente une émotion, alors que le stress est un mécanisme de réponse pouvant amener plusieurs émotions, dont l'anxiété. Ils ne peuvent donc pas être confondus !

De nombreuses études menées chez l'Homme, comme chez les animaux mettent en évidence le lien causal entre le stress et les fonctions mnésiques. Ce lien peut se situer aussi bien dans l'encodage et le stockage que dans la récupération d'une nouvelle information [de Quervain et al., 1998]. En général, les événements traumatisants et durables s'inscrivent dans un registre épisodique. Chez le rongeur, il existe une pléthore de protocoles mettant en avant les différents mécanismes de stress (peur conditionnée, exploration

forcée, vertige...). Chaque protocole a été développé dans le but de sonder une région cérébrale spécifique afin de répondre à une question précise.

Une étude montre que lors d'un apprentissage en condition de stress, la consolidation de cette nouvelle acquisition se retrouve être améliorée par l'augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes [Sandi and Pinelo-Nava, 2007]. De plus, des souris ont montré un accroissement de leurs performances dans un labyrinthe de Morris où l'eau était à une vingtaine de degrés (aversif), par rapport au groupe contrôle (eau à 30°C) [Conboy and Sandi, 2010]. Cette acuité mémorielle serait corrélée à une augmentation du taux de corticostérone (i.e cortisol chez l'humain) [Conboy and Sandi, 2010]. L'injection de glucocorticoïdes augmenterait également les performances cognitives [Rooszendaal et al., 2010]. Néanmoins, il semblerait que ce gain de performances en mémoire spatiale soit nuancé selon la difficulté du test. Diamond et ses collaborateurs ont montré, qu'après exposition à une odeur de prédateur (chat), les rats ne montraient pas de déficit dans leurs performances dans un labyrinthe de Morris à 4 bras. Par contre, lorsque la tâche devenait plus complexe (6 bras), les rats stressés mettaient plus de temps à atteindre la plateforme que le groupe contrôle [Diamond et al., 1999].

L'HPC, exerce un contrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ("Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis = HPA". Une lésion de l'HPC perturbe cette régulation [Jacobson and Sapolsky, 1991, Dedovic et al., 2009]. Réciproquement, l'élévation des hormones du stress conduit à un dysfonctionnement hippocampique (Homme et rongeur).

### **Les neuromédiateurs du stress**

Les réponses adaptatives au stress sont rendues possibles par l'intermédiaire de nombreux systèmes qui mèneront à une action chimique combinée. Ces molécules médiatrices sont réparties en trois catégories : i) les neuromodulateurs, ii) les neuropeptides et iii) les hormones stéroïdiennes (cortisol chez l'Homme ou corticostérone chez les rongeurs). Chaque classe se différencie par sa fenêtre temporelle et son action sur les structures cibles.

i- Les neuropeptides : majoritairement trois neuropeptides, visant des neurones bien définis et plus particulièrement des récepteurs spécifiques, sont libérés en réponse au stress au sein du système nerveux central.

La corticolibérine ciblerait l'amygdale (stress, anxiété) [Koob, 2008], le locus coeruleus [Valentino and Van Bockstaele, 2008, Sun et al., 2015] et l'HPC (stress lié à la mémoire)

[Ivy et al., 2010]. La corticolibérine a un spectre d'action allant de quelques secondes à quelques minutes et activerait les CRHR1 et 2, deux récepteurs couplés aux protéines G. Sa libération dans l'HPC et l'amygdale, lors d'un stress aigu-moderé, améliorerait le processus de consolidation mnésique [McGaugh and Roozendaal, 2002, Lupien et al., 2009] via une augmentation de la potentialisation à long terme (section à venir : rôles présumés de ces activités oscillatoires synchronisées) [Blank et al., 2002]. Son rôle est principalement fondé dans les processus mnésiques.

La vasopressine et l'orexine quant à elles cibleraient l'hypothalamus et seraient impliquées respectivement au stress dû aux comportements sociaux et aux troubles du sommeil [Valentino and Van Bockstaele, 2008].

ii-Les hormones stéroïdiennes : les glucocorticoïdes (GC) agissent sur les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR) et aux glucocorticoïdes (GR). L'axe HPA constitue l'axe majeur du système endocrinien. Une grande diversité de stimuli (rythme circadien, prise alimentaire, stress...) aboutit à la libération dans la circulation sanguine des hormones glucocorticoïdes. L'axe HPA, via la concentration de GC dans le sang, assure l'homéostasie de l'organisme. Chez l'Homme comme chez les mammifères en général, on retrouve une rythmicité dans la concentration de GC qui serait liée à l'alternance jour/nuit (cycle nyctéméral ou cycle circadien). On observe un pic hormonal en début de journée (le soir chez les rongeurs).

De plus, il existe à l'intérieur de ces rythmes nyctéméraux des rythmes "ultradiens", d'environ une heure où la sécrétion des GC devient pulsatile. Il s'agit d'épisodes sécrétoires d'une fréquence de 1 à 3 pulses par heure, suivis d'une inhibition d'une vingtaine de minutes induisant la clairance rapide de ces hormones [Scheff et al., 2012]. Ce rythme ultradien constituerait un mécanisme dynamique qui supporterait la mise en place rapide des processus adaptatifs au stress par une régulation fine des processus d'homéostasie.

Enfin, les travaux de Jacques Barik [Barik et al., 2013] ont montré chez des souris soumises à un stress social répété, une augmentation du taux de GC. Cette augmentation hormonale impacte le système dopaminergique (DA) au travers de l'activité de décharge des neurones DA (chapitre 3). En effet, cette dernière est augmentée aussi bien en fréquence qu'en burst.

iii-Les neuromodulateurs : la libération des monoamines (adrénaline, sérotonine et dopamine) sous-tend l'activation rapide du système nerveux central en réponse à un évé-

nement oppressant. Elle se produit juste après l'évènement stressant et contribue alors aux réponses comportementales immédiates [Arnsten et al., 2012]. Les neuromodulateurs ciblent principalement des récepteurs couplés aux protéines G. Une libération de monoamines au cours du stress se produit dans des structures cibles telles que l'amygdale [Rooszendaal et al., 2009], le PFC ([Arnsten et al., 2012] et l'HPC [Srikumar et al., 2011]. Selon le neuromodulateur, le comportement qui en découle, correspondant dans la plupart des cas à une réponse immédiate, se trouve être radicalement différent.

L'augmentation d'adrénaline engendrerait un accroissement du focus attentionnel sur une partie de l'environnement et une diminution des informations de types non attendues [Aston-Jones and Cohen, 2005]. L'augmentation de la dopamine libérée dans le PFC, conférerait un rôle d'évaluateur à ce dernier, qui sera en charge d'estimer l'importance du danger et de la situation [Goto et al., 2007]. Enfin la sérotonine, jouerait le rôle de frein qui promouvrait l'attente comportementale, et permettrait une réduction de l'état anxieux [Adamec et al., 2008].

La libération de chacun de ces neuromédiateurs agit de manière synergique selon une fenêtre temporelle dynamique.

### 2.2.4 Hippocampe ventral : stress et émotion

De nombreuses études mettent en évidence l'implication de l'HPCv dans les processus émotionnels (figure 2.9) [Bannerman et al., 2004, Fanselow and Dong, 2010, Adhikari et al., 2010, Adhikari et al., 2011, Jacinto et al., 2013, Oliveira et al., 2013, Leary et al., 2014]. Après une lésion de cette région, les souris augmentent leurs nombres d'entrées ainsi que le temps passé dans les bras ouverts (bras anxiogènes) d'un labyrinthe en croix surélevé. Une diminution du nombre de fèces (indice d'anxiété) est également observée dans une arène fortement éclairée [Bannerman et al., 2003, Bannerman et al., 2014]. D'autres études montrent également chez le rat, qu'une lésion de l'HPCv modifie le comportement exploratoire en open-field (le passage au centre anxiogène, la distance parcourue) [Royer et al., 2010] et que le rat se dirige plus rapidement dans le compartiment éclairé des boîtes claires/obscurées [Fanselow and Dong, 2010]. Contrairement à l'HPCd, l'HPCv reçoit un grand nombre de projections de l'amygdale. De plus, seul la partie ventrale de l'HPC projette sur cette structure (figure 2.10) [Pitkänen et al., 2000].

L'HPCv aurait un rôle différent de celui de l'amygdale, la première structure serait

davantage associée à l'anxiété et la seconde à la peur [Bannerman et al., 2004]. L'anxiété et la peur sont deux phénomènes distincts [Sylvers et al., 2011, Adhikari, 2014]. L'anxiété matérialise un conflit ou une incertitude entre plusieurs alternatives (labyrinthe en croix surélevée : bras ouvert, bras fermé ; open-field : périphérie, centre) [Grupe and Nitschke, 2013, Tovote et al., 2015]. La peur représente plutôt une réponse imminente face à un danger. L'HPCv serait plutôt un estimateur de conflit. L'évitement d'environnement anxiogène entraîne une augmentation de puissance sur la gamme theta dans le PFC et dans la partie ventrale de l'HPCv, mais pas dans l'HPCd.

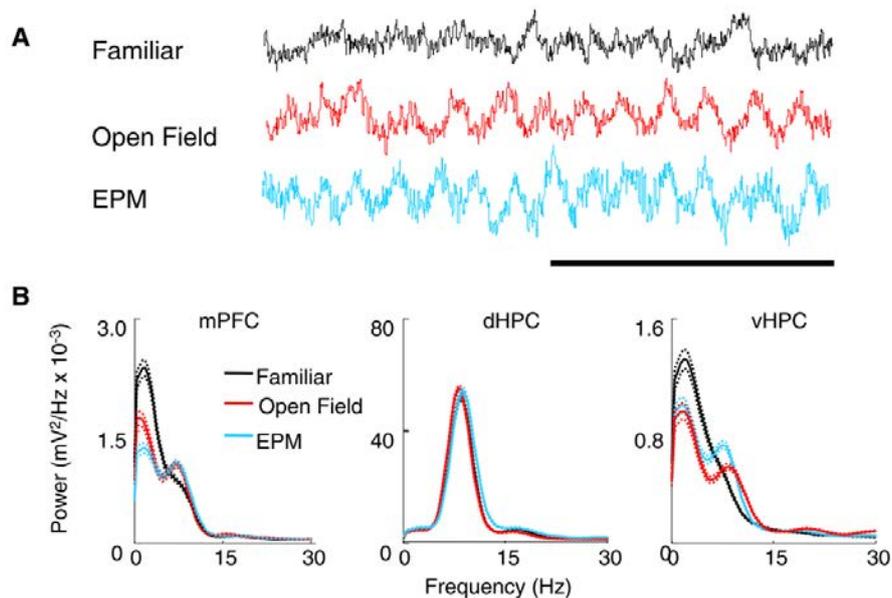


FIGURE 2.9 – L'activité theta du cortex préfrontal et de l'hippocampe ventral augmente dans des environnements anxiogènes

*Adikari et al. Neuron 2010*

**A-** Exemple du même tracé EFP recueilli dans le PFC dans 3 conditions : environnement familier (noire), arène circulaire (rouge), plateforme surélevée (bleu). **B-** Spectre de puissance dans les trois conditions dans le PFC (gauche), l'HPCd (milieu) et dans l'HPCv (droite). Des modifications sont observées uniquement dans le PFC et l'HPCv.

Cependant, Bruno Poucet et son équipe ont montré que cette dichotomie (dorsal / ventral) ne serait pas aussi stricte qu'on pourrait le penser [Burton et al., 2009]. Ces résultats mettent en évidence l'existence de cellules de lieu au sein de l'HPCv. Cette observation démontre que l'HPCv n'est pas réduit aux seuls états émotionnels. En effet, l'HPCv serait également impliqué dans la mémoire spatiale et la mémoire de travail [O'Neill et al., 2013].

Dans une autre étude, lors d'un test de peur contextuelle, les auteurs ont inactivé

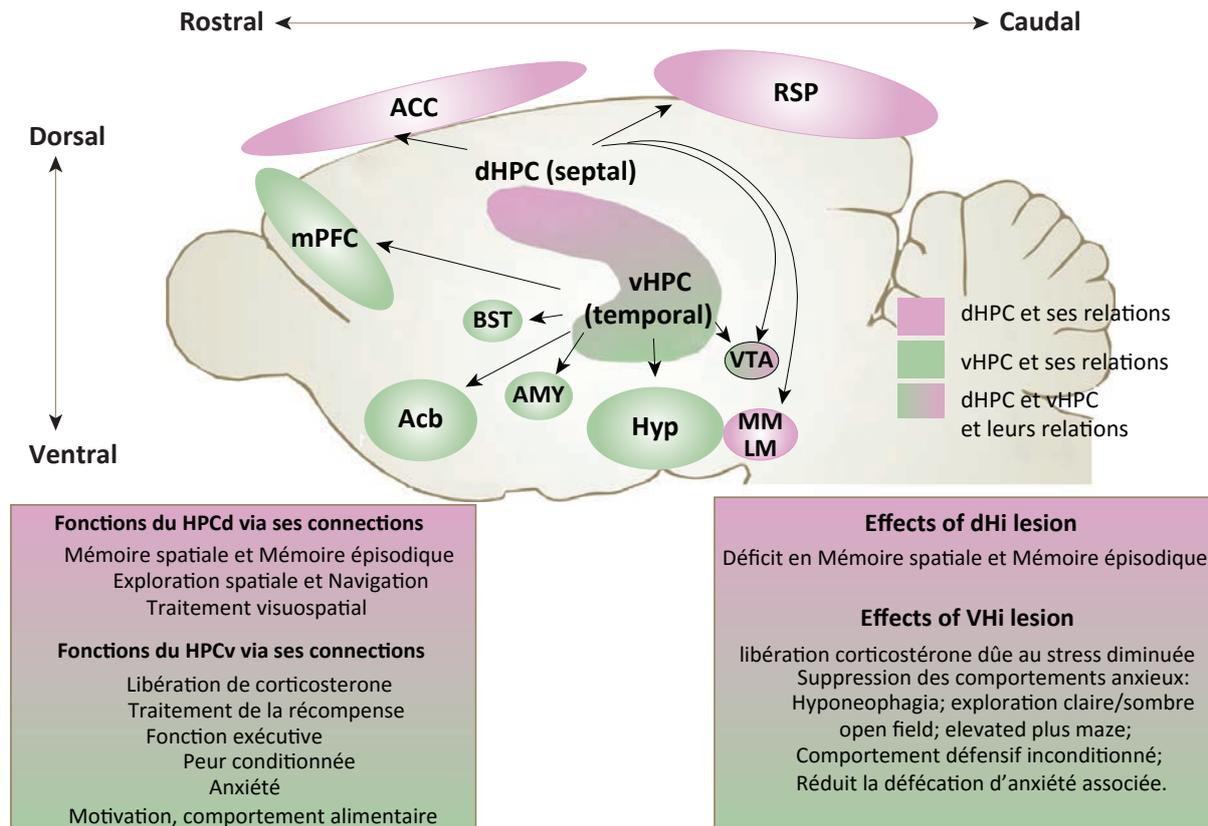


FIGURE 2.10 – Schéma simplifié des projections de l'HPC selon son versant dorsal ou ventral

*D'après Olivia F. O'Leary and John F. Cryan. Trends in Pharmacological Sciences (2014)*

le PFC médian de souris ayant récemment mémorisé l'association (i.e inactivation 1 à 2 jours après). Cette inactivation a entraîné un déficit dans la consolidation de cette peur acquise [Corcoran and Quirk, 2007].

## 2.3 Cortex préfrontal : mémoires et prise de décision

Tout, comme l'HPC, le PFC est associé à de très nombreuses fonctions [Heidbreder and Groenewegen, 2003, Euston et al., 2012]. Tout un pan de la littérature décrit le PFC et son implication dans les processus décisionnels ("decision making") [Sul et al., 2010] tels que : la gestion de conflits [Nee et al., 2011], la détection d'erreurs [Holroyd et al., 2002], l'action appropriée [Schuck et al., 2014], l'apprentissage par renforcement et les prises de décision avec risques et gains [Bechara et al., 2005, Wallis, 2012, Rudebeck and Murray, 2014, Stalnaker et al., 2015].

Comme nous avons pu le voir dans la section Rôles présumés des ces activités oscillatoires synchronisées, le PFC est également impliqué dans la récupération et la consolidation mémorielle [Benchenane et al., 2011a, Colgin, 2011, Young and Shapiro, 2011, Gordon, 2011]. Dans cette dernière section, je présenterai dans un premier temps l'implication du PFC dans les phénomènes mnésiques puis dans un second temps son implication dans les prises de décision.

### 2.3.1 Le cortex préfrontal chez le rongeur

Le PFC se trouve en avant du genou du corps calleux, où l'innervation dopaminergique corticale est la plus importante. L'existence d'un PFC chez les mammifères non primates, et plus particulièrement chez le rat et la souris, fut l'objet de controverses. Une définition fut proposée par Rose et Woolsey (1948), fondée uniquement sur des critères anatomiques, c'est-à-dire sur les aires de projections corticales du noyau dorsomédian du thalamus [Rose and Woolsey, 1948]. Il apparaît de manière claire aujourd'hui que ce seul critère anatomique ne suffit pas pour déterminer d'éventuelles homologues<sup>4</sup> ou analogies, entre les structures du PFC chez la souris et celles du primate (figure 2.11) .

Ce critère de détermination du PFC n'est pas suffisant étant donné que les aires frontales corticales reçoivent également les projections du noyau dorsomédian du thalamus [Barbas et al., 1987]. De plus, les projections du noyau dorsomédian du thalamus touchent également les aires motrices et prémotrices [Goldman-Rakic and Porrino, 1985, Ilinsky et al., 1985]. Uylings et van Eden (1990) ont donc proposé une définition qui repose uniquement sur l'importance des connexions réciproques entre le cortex préfrontal et le noyau dorsomédian du thalamus, c'est-à-dire en termes de nombre de neurones participant à la projection et en fonction de la densité des terminaisons et ce, comparativement aux projections des autres structures thalamiques [Uylings and Van Eden, 1990]. Sur cette base, ces auteurs ont été amenés à inclure le cortex cingulaire antérieur ainsi qu'à exclure l'aire ventrolatérale orbitale de la définition du cortex préfrontal chez le rat. Il est délicat

---

4. Dans le champ de la biologie évolutionniste, deux structures sont dites homologues si elles dérivent de l'évolution d'une structure ancestrale commune. Le terme d'analogie est utilisé lorsque deux structures remplissent la même fonction mais que leur développement provient d'une évolution parallèle et non commune. En outre deux structures peuvent être homologues sans avoir nécessairement la même fonction. Concernant l'existence d'un cortex préfrontal chez le rongeur, voir [Preuss, 1995], et pour une discussion plus générale, voir [Striedter, 2002].

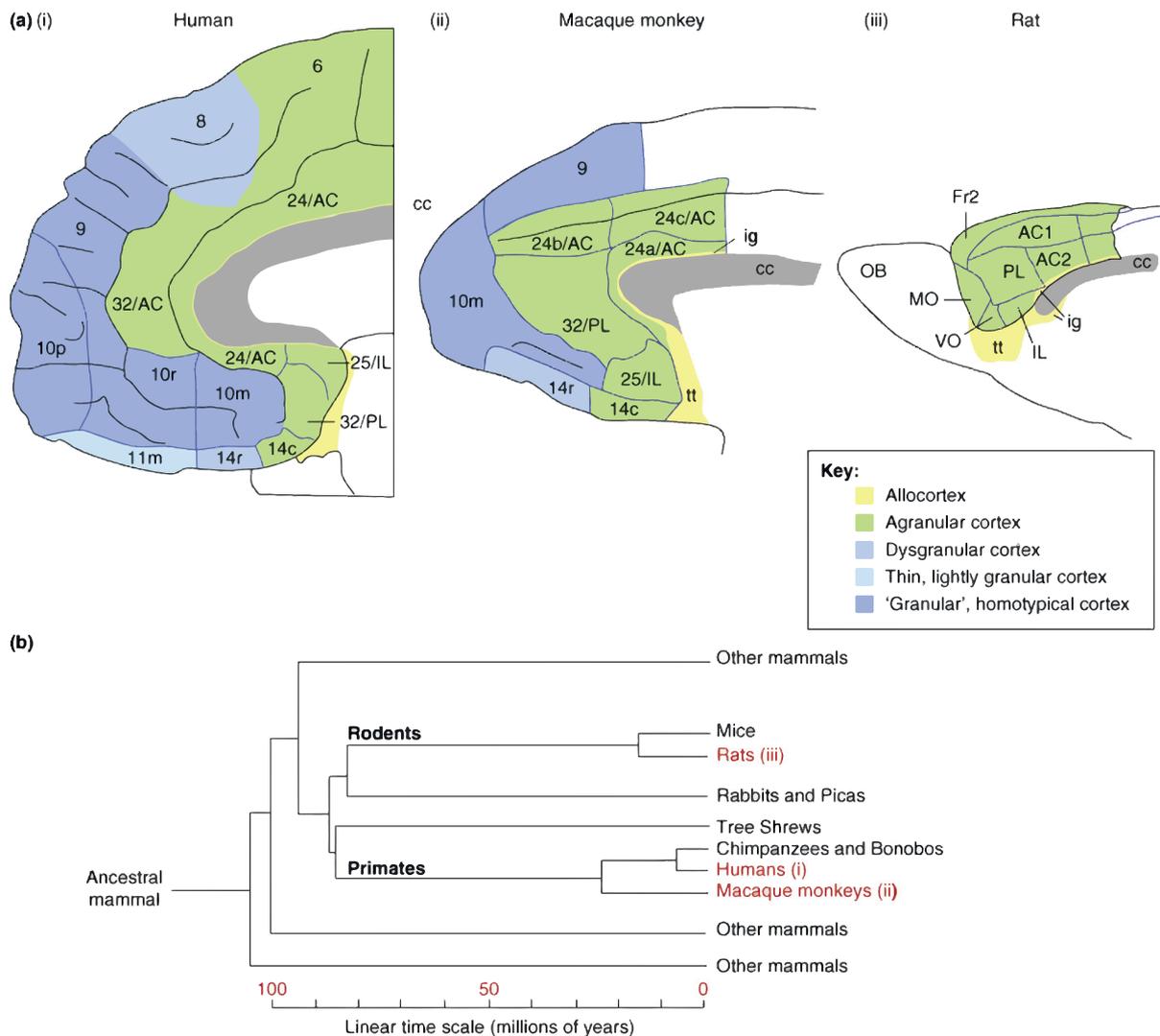


FIGURE 2.11 – Évolution du cortex préfrontal

Steven P wise. *Trends in Neurosciences* Vol.31 No.12 (2008)

de quantifier précisément l'importance relative des connexions réciproques entre le PFC et le noyau dorsomédian du thalamus, cette difficulté étant à l'origine d'une controverse quant à l'intégration au sein du PFC des aires corticales précentrales médianes (PrCm, également appelée Fr2; Frontal area 2, ou encore Agm; Agranular medial cortex) et du cortex cingulaire antérieur(ACd).

Un autre critère visant à définir structurellement le PFC, s'appuyait sur l'existence d'une couche agranulaire (couche IV) située en avant des aires prémotrices agranulaires. Pour cette raison, le cortex préfrontal était aussi connu sous le nom de "cortex frontal agranulaire". Cette définition est inadaptée dès lors que l'on s'intéresse aux rongeurs. Les aires motrices primaires sont granulaires chez cette espèce alors qu'elles sont agranulaires

chez le primate. Les arguments cytoarchitectoniques ne peuvent donc être utilisés pour caractériser cette structure.

Le dernier critère est l'innervation DA. Le PFC reçoit des projections en provenance de la VTA. Chez le rongeur, cette innervation DA est importante au niveau du PFC . L'importante innervation DA du cortex moteur (M1) chez le rongeur pourrait l'inclure dans le PFC sur cette base. De plus le cortex moteur contrôle les vibrisses, organes sensoriels servant à percevoir l'environnement et à former une image mentale de l'emplacement ou la position d'objet [Luft and Schwarz, 2009, Anderson et al., 2010, Hosp et al., 2011].

Le PFC médian peut être subdivisé en plusieurs aires anatomiquement et fonctionnellement distinctes, que l'on peut identifier suivant l'axe dorso-ventral : l'aire médiane précentrale (Fr2, Agm ou encore PrCm), le cortex cingulaire antérieur (AC, dans ses composantes tant dorsales que ventrales), l'aire prélimbique (PL) et l'aire infralimbique (IL). Fr2 et AC forment le PFC médian dorsal, tandis que PL et IL forment le PFC médian ventral. D'un point de vue fonctionnel, le PFC médian dorsal est impliqué dans les composantes motrices du comportement, tandis que la composante ventrale est liée à des aspects émotionnels, cognitifs et mnésiques [Gisquet-Verrier et al., 2000, Sul et al., 2010, Euston et al., 2012, Patton et al., 2013, Hanks et al., 2015]. Le PFC est probablement la région qui possède le plus de connections réciproques avec les différentes régions corticales sensorielles associatives (auditive, visuelle) et sous-corticales (diencephale, mésencéphale et système limbique) (figure 2.12) .

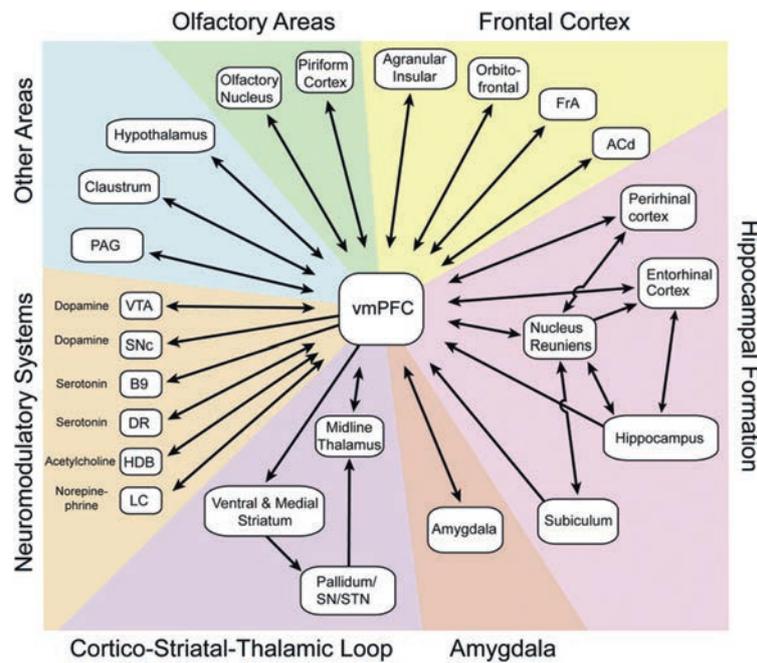


FIGURE 2.12 – Afférences et éfférences du cortex préfrontal

David R. Euston, Aaron J. Gruber,1 and Bruce L. McNaughton, *Neuron Review* 2012

### 2.3.2 Cortex préfrontal et mémoire de travail

Certains auteurs suggèrent que les rythmes cérébraux du PFC seraient impliqués dans la mémoire de travail, l'attention et la consolidation de nouvelles acquisitions. D'une manière générale, une lésion du PFC altère les performances de ce type de mémoire [Delatour and Gisquet-Verrier, 1996, Birrell and Brown, 2000, Gisquet-Verrier and Delatour, 2006]. Les activités theta et gamma enregistrées dans cette région reflèteraient une phase de communication entre le PFC et les autres régions du cerveau.

Les informations sensorielles doivent être filtrées afin de sélectionner les informations essentielles à la survie. Cela nécessite un dialogue constant entre les aires sensorielles qui recueillent l'information et les aires frontales qui fixent les objectifs en déterminant la pertinence des informations sensorielles.

Chez les rongeurs, on utilise un test de mémoire spatiale afin d'évaluer la mémoire de travail. Ce test de mémoire de travail spatiale (spatial working memory) est une tâche d'alternance forcée dans un labyrinthe en T (delayed non-matching-to-place, DNMP) (figure 2.13) [Deacon and Rawlins, 2006].

Chaque essai est constitué de deux phases :

- i. Une phase dite de « choix forcé » dans laquelle l'animal court dans le bras central

et est dirigé dans l'un des bras avec une barrière bloquant le bras opposé. La récompense est située au bout du bras ouvert.

ii. Une phase de « choix libre » dans laquelle l'animal court dans le bras central et peut choisir entre les deux bras qui sont ouverts. Pour obtenir la récompense, l'animal doit aller dans le bras qu'il n'avait pas visité au préalable lors de la phase de choix forcé. Ce test permet d'étudier la mémoire de travail en mesurant la tendance naturelle des animaux à explorer un environnement nouveau pour obtenir une récompense.

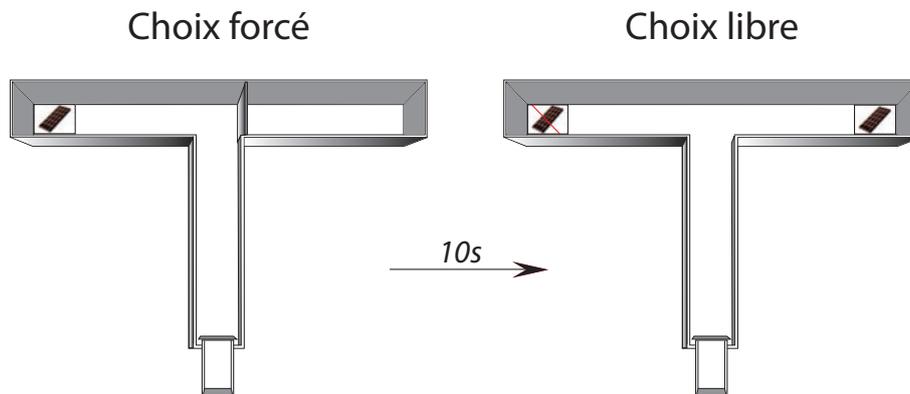


FIGURE 2.13 – Schéma descriptif d'un test de mémoire spatiale de travail

Les animaux sont maintenus en restriction alimentaire pendant toute la durée du test de façon à ce qu'ils atteignent 85% de leur poids initial afin de les motiver à obtenir la récompense. Ce test est réalisé dans un labyrinthe en T composé d'un bras central avec un compartiment de départ et de deux bras opposés perpendiculaires. Pour éviter le biais dû à l'odeur, une récompense inaccessible est placée dans le bras visité lors de la première étape. Des indices visuels sont disposés autour du labyrinthe en T. Un délai de 10 secondes sépare ces deux phases. La localisation du bras ouvert (gauche ou droite) varie entre les essais de manière pseudo-randomisée pour avoir autant de bras droits que de gauches au cours des 10 essais mais ne dépassant pas plus de trois essais consécutifs du même côté. La phase d'apprentissage consiste en 10 essais par jour jusqu'à atteindre le critère de performance qui est de 7 essais réussis sur les 10 pendant au moins 3 jours consécutifs [Deacon and Rawlins, 2006, Shoji et al., 2012].

On observe une forte synchronisation oscillatoire, entre le PFC et HPC sur la gamme theta lors d'un test DNMP. La réussite de ce test dépend également de l'interaction de l'HPC et du PFC. La cohérence (i.e fonction qui mesure ce degré de synchronisation c.f Méthode) sur la gamme theta est particulièrement élevée dans cette tâche, et plus particulièrement lorsque l'animal maintient temporairement de l'information [Benchenane et al., 2011b].

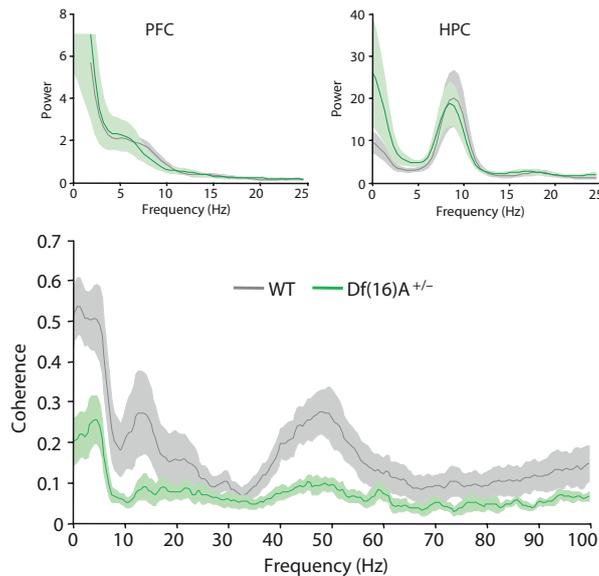


FIGURE 2.14 – Diminution de la performance de réussite corrélée avec un défaut de cohérence

*Sigurdsson et al, Nature 2010*

Joshua A. Gordon et son équipe ont montré que les faibles performances de réussites chez un modèle murin de la schizophrénie (22q11.2), étaient corrélées à une diminution de l'association oscillatoire prefrontal-hippocampique sur la gamme theta. Aucune différence ne fut observée dans les spectres de puissances entre les souris sauvages et les souris mutantes (figure 2.14) [Sigurdsson et al., 2010]. Ces résultats traduisent le fait que le PFC et l'HPC, chez ce modèle, sont restés intacts et que l'altération fonctionnelle se porte sur la communication entre ces deux cortex. Dans une autre étude, Gordon et ses collaborateurs ont observé une diminution de la cohérence theta lors des phases d'échecs comparées aux phases de réussites.

Dans un autre exemple, Sidney Wiener et son équipe ont pu montrer que lors d'un test dans un labyrinthe en Y, une augmentation de la cohérence sur la gamme theta entre le PFC et l'HPC, serait impliquée dans le stockage à long terme d'un nouvel apprentissage (figure 2.15) [Benchenane et al., 2010]. Dans ce test, les rats ont appris à reconnaître le bras récompensant du bras non récompensant à l'aide d'un indice visuel (lumière). Une fois atteint le critère de performance (le même que dans le DNMP), la règle est modifiée. Ce changement consiste cette fois-ci à inverser la signification de l'indice visuel dans la phase de test. La dernière étape consiste ensuite à alterner entre les deux règles et ainsi vérifier si le premier apprentissage était bien maintenu.

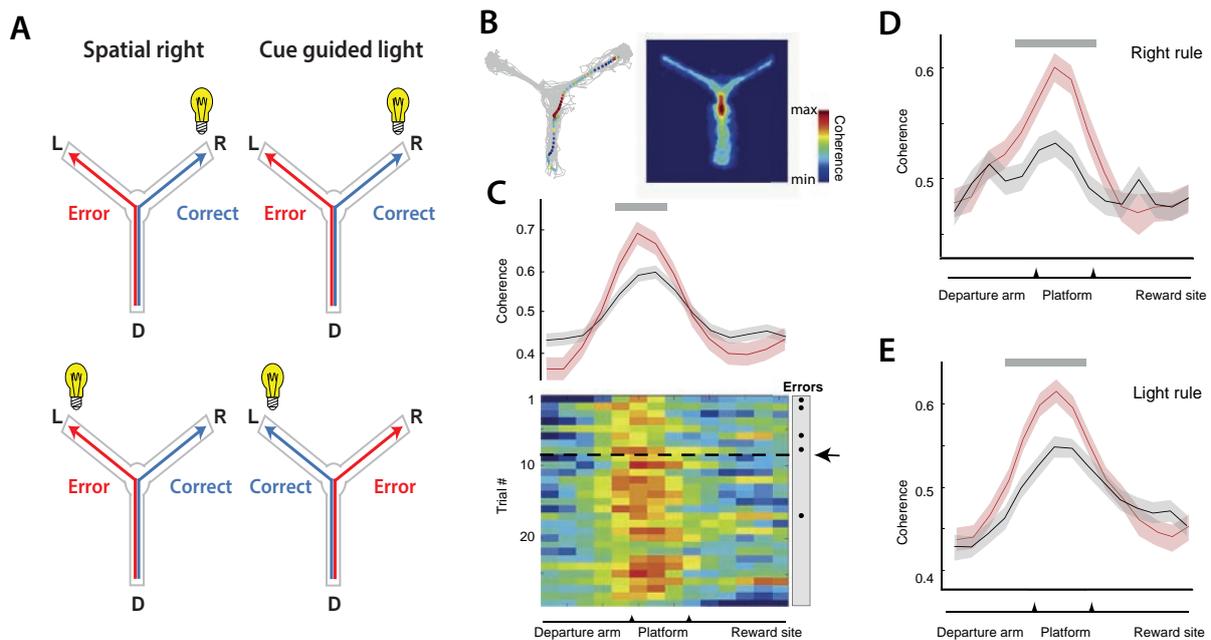


FIGURE 2.15 – Augmentation de la cohérence sur la gamme theta dans la zone de prise de décision

**A-** Illustration du protocole et du changement de règle **B-** Exemple de trajectoire (gauche) et intensité de la cohérence en fonction de la position de l'animal (droite). Les couleurs chaudes (rouge) indiquent une forte cohérence et les couleurs froides (bleu) une faible cohérence **C-** La cohérence PFC-HPC au niveau de la prise de décision augmente au fur et à mesure de l'apprentissage. Haut : moyenne de la cohérence theta en fonction de la position de l'animal avant apprentissage (noire) et après apprentissage (rouge) ; Bas : raster plot de la cohérence theta en fonction des essais **D-** Moyenne de la cohérence theta en fonction de la position de l'animal dans la première règle **E-** Moyenne de la cohérence theta en fonction de la position de l'animal dans la nouvelle règle.

Enfin, les auteurs ont constaté qu'après la phase d'apprentissage, les PA des neurones du PFC déchargeaient préférentiellement dans le creux des oscillations theta du HPC. L'augmentation de cette cohérence sur la gamme theta est accompagnée d'une réorganisation des neurones préfrontaux conduisant à l'activation synchronisée d'une assemblée Hebbienne de neurones. Cette assemblée aurait à la fois un rôle de mémorisation à long terme, par des processus de plasticité synaptique entre neurones de l'assemblée, mais également de maintien d'information (mémoire de travail), grâce à une réverbération d'activité à travers les différents neurones de l'assemblée.

Le laboratoire de Susumu Tonegawa a montré que de brèves oscillations gamma synchronisées entre le HPCd et cortex enthorinal précèdent les réussites dans la phase de

test dans le DNMP ainsi que les corrections d'erreurs (i.e l'animal avance tout d'abord dans le mauvais bras pour revenir dans le bras où la récompense se trouve) [Yamamoto et al., 2014]. Le cortex enthorhinal serait le relai entre le PFC et l'HPCd dans la mémoire spatiale de travail.

Pour terminer, la majorité des études ont observé cette augmentation de la cohérence theta PFC-HPC principalement dans la partie dorsale, qui ne possède pas de projection directe avec le PFC médian. Torfi Sigurdson a réalisé chez la souris un DMNP où il observe une augmentation de la cohérence theta plus importante entre le PFC-HPCv mais également une augmentation uniquement de la puissance theta dans la partie ventrale de l'hippocampe [O'Neill et al., 2013].

Toutes ces études ont permis de mieux comprendre comment les oscillations synchronisées du PFC et de l'HPC sont affectées lors d'un test de mémoire de travail adapté aux rongeurs (avec une composante spatiale). La cohérence theta serait le reflet de cette bonne collaboration. Le temps court (inférieur à 10 secondes) entre la phase de choix forcé et la phase de choix libre permet de faire une dichotomie sur le rôle de chaque structure. Le PFC serait plutôt impliqué dans la composante proprement dite de mémoire de travail et l'hippocampe quant à lui dans la composante spatiale de cette mémoire.

### 2.3.3 Cortex préfrontal et prise de décision

Le PFC est fortement impliqué dans nos prises de décisions telles que la gestion de conflit [Nee et al., 2011], l'erreur de prédiction [Holroyd et al., 2002, Holroyd et al., 2005], et l'apprentissage par renforcement [Holroyd and Yeung, 2012], ou encore l'évaluation du risque [Bechara et al., 2005, Wallis, 2012, Rudebeck and Murray, 2014, Stalnaker et al., 2015]. Il serait responsable de l'adaptation de nos actions selon un contexte défini, par opposition à des choix plus automatiques, habituels, plutôt dépendants du striatum dorsal. Ces choix flexibles sont essentiels à la survie de l'espèce et doivent donc être pertinents afin d'éviter des situations inconfortables et dangereuses. Earl Miller et ses collègues ont suggéré que le PFC recevait un large spectre d'informations sensorielles et limbiques et qu'il participait à la planification de nos actions pour atteindre un but d'après le contexte. Il maintiendrait les informations jusqu'à la réalisation de l'objectif [Nieuwenhuis and Takashima, 2011] et permettrait ainsi de jouer un rôle de "chef d'orchestre" des autres zones cérébrales (figure 2.16) (Pour revue [Euston et al., 2012]).

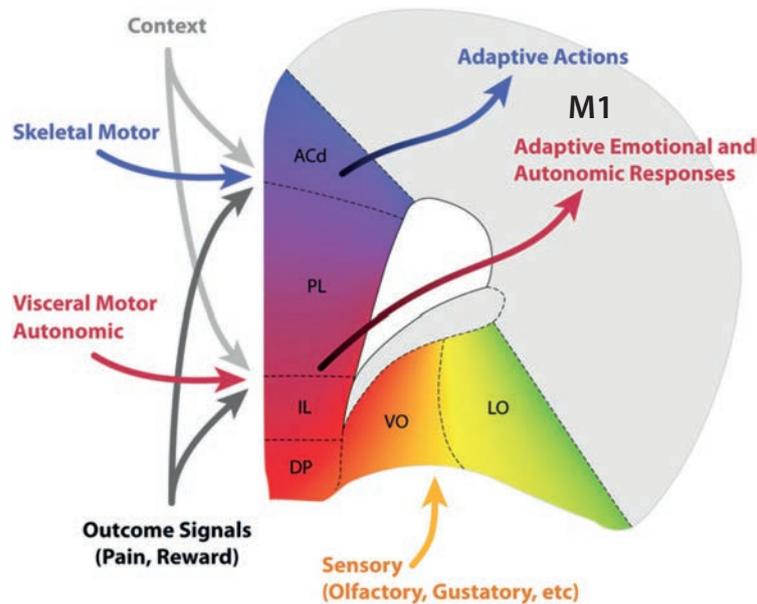


FIGURE 2.16 – Le rôle pluriel du cortex préfrontal

*David R. Euston, Aaron J. Gruber,1 and Bruce L. McNaughton, Neuron Review 2012*

Certain auteurs décrivent le PFC via un gradient dorsoventral [Gabbott et al., 2005]. La partie ventrale (l'infralimbique et le prélimbique ventral) serait impliquée dans les réponses automatiques et émotionnelles (douleur, stress, anxiété, obtention de récompense) alors que la partie dorsale (le cortex antérieur cingulaire et le prélimbique dorsal) se spécialiserait plutôt sur le contrôle et la planification des actions.

Le PFC est fortement modulé par la saillance “incitative” et la saillance “répulsive” (saillance = intensité physique et émotionnelle de la perception d’un élément ou d’un stimulus dans contexte déterminé). La récompense constitue un signal fort pour le guidage de l’action. Chez les rongeurs, un tiers des neurones du PFC modifient leurs fréquences de décharge lors de prises de récompenses mais également lors de récompenses attendues prédites par un stimulus (figure 2.17) [Burton et al., 2009].

Des lésions spécifiques de sous régions du PFC chez l’Homme, les primates et les rongeurs, suggèrent que le cortex cingulaire antérieur serait impliqué dans la planification et la réalisation de l’action alors que le cortex orbitofrontal supportera plutôt l’association entre stimulus et valeur [Rushworth et al., 2011].

Les neurones du PFC et plus particulièrement ceux du cortex cingulaire antérieur sont également modulés par des contextes aversifs, telle que la douleur [Herry and Johansen,

2014]. De plus une partie de ces neurones répondent aux situations aversives attendues [Gilmartin and McEchron, 2005].

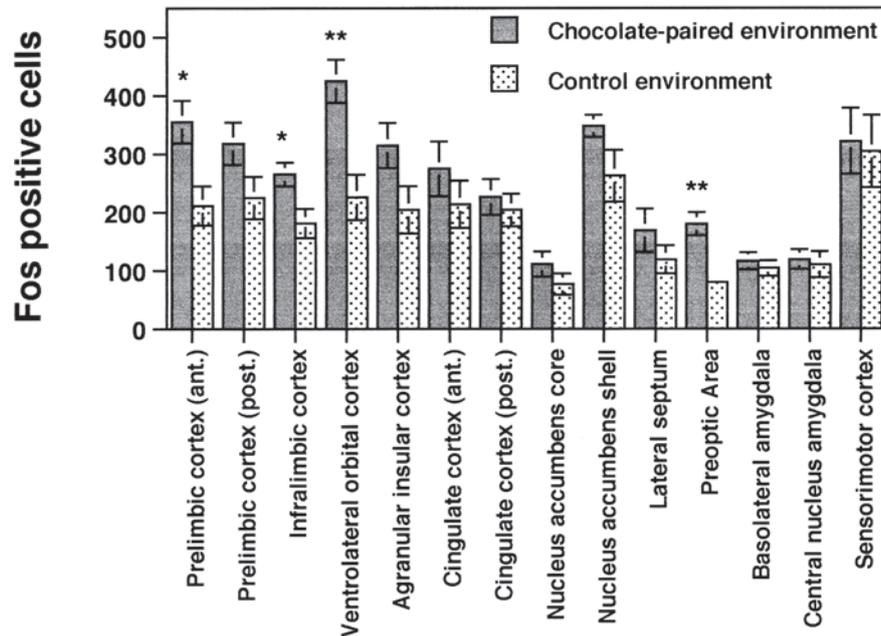


FIGURE 2.17 – L’encodage de la récompense par le cortex préfrontal

*d’après Burton et al. 2009*

## 2.4 Conclusions

Ce chapitre a pour but de décrire, comment certaines formes de mémoires peuvent être appréhendées au travers des oscillations synchronisées issues majoritairement du PFC et de l’HPC. Les rythmes theta et gamma fourniraient le support nécessaire permettant les mécanismes de plasticité neuronale nécessaires dans l’encodage, le stockage et la récupération des items. De plus les rythmes theta cohérents entre le PFC et l’HPC exprimeraient l’activité commune de ces deux cortex qui sous-tendrait le transfert d’informations. Dans la mémoire épisodique, l’HPC jouerait un rôle dans l’initiation de cette forme de mémoire et il se désengagerait, au cours de l’apprentissage, au profit du PFC dans le maintien et la consolidation.

Les différentes fonctions associées à l’HPC et au PFC semblent anatomiquement organisées. En effet, plusieurs auteurs distingueraient chez le rongeur un versant cognitif (dorsal) et un versant émotionnel (ventral). Contrairement à l’HPC où la dichotomie dorso-ventrale reste parfois floue, le PFC, est quant à lui, engagé dans plusieurs circuits

qui lui confèrent de multiples rôles fonctionnels dont voici quelques exemples : attentionnels via ses connections au cortex visuel, mémoriels et émotionnels via ses connections à l'HPC, menaçant via ses connections à l'amygdale, sensoriel via le thalamus, décisionnel via l'aire tegmentale ventrale... Enfin il est important de souligner que si les oscillations synchronisées seraient la répercussion de la communication inter-structure, la neuromodulation serait quant à elle un signal régulateur et déclencheur de ce mécanisme. Dans la dernière partie de mon introduction, je présenterai la neuromodulation dopaminergique, son rôle dans l'exécution de certains tests et enfin son action dans nos prises de décision.



## 3 | Système méso-cortico-limbique

Dans ce chapitre je présenterai dans un premier temps, le système dopaminergique (DA) et les différents acteurs de ce système. Je me focaliserai, d'un point de vue électrophysiologique, sur le système méso-cortico-limbique et sur la manière dont l'air tegmentale ventrale (VTA), centre majeur de la neuromodulation DA, communique avec l'hippocampe et le cortex préfrontal, et comment la dopamine affecte les oscillations dans les structures corticales.

### 3.1 Système dopaminergique

#### 3.1.1 Dopamine et récepteurs de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines (noyau catéchol et fonction amine). Elle est synthétisée à partir de la tyrosine par une voie métabolique commune avec l'adrénaline et la noradrénaline. La tyrosine hydroxylase (TH), enzyme initiale et limitante de cette chaîne de biosynthèse, transforme la tyrosine captée au niveau des terminaisons des neurones DA par transport actif en L-DOPA (DihydroxyPhénylAlanine). Cette dernière est ensuite transformée en dopamine par la L-DOPA décarboxylase. La dopamine peut être ensuite stockée dans le réticulum endoplasmique ou transportée vers les boutons synaptiques et être libérée en fonction des variations calciques cytosoliques déclenchées notamment par l'émission de PA. Une fois dans la fente synaptique, la dopamine va se fixer sur les récepteurs DA puis après dissociation elle sera recaptée dans cette même fente synaptique par des transporteurs membranaires (DAT "dopamine transporter") [Jaber et al., 1997] puis vésiculaires (VMAT2 "vesicular monoamine transporter type2"). Deux voies de dégradation de la dopamine coexistent : i) un catabolisme par la catécholamine-O-méthyl-transférase (COMT) dans l'espace extracellulaire, ii) un catabolisme intracellulaire non sélectif de la dopamine effectué par les enzymes mitochondriales et les monoamines-oxydases (MAO). Ces deux voies catalysent la dopamine en DOPAC pour finalement aboutir à l'acide homovanillique (HVA).

L'action de la dopamine libérée dépend du type de récepteur DA sur lequel elle se fixe

et de l'état du neurone à ce moment là. Tous les récepteurs à la dopamine sont de type métabotropique et leur activation résulte en une cascade de signalisations intracellulaires, impliquant des protéines G. La première identification des récepteurs de la dopamine date de 1978 [Spano et al., 1978]. Les deux premiers types de récepteurs, nommés D1 et D2, ont été classés respectivement selon leur action sur l'activité de l'adénylate cyclase. Ensuite trois autres sous-types ont été identifiés : D3, D4, D5. Une forte homologie de séquences entre les récepteurs D1 et D5, d'une part, et entre D2, D3 et D4, d'autre part, ont permis de classer ces différents types de récepteurs en deux types de familles : les familles de type D1\* (regroupant : D1 et D5) et de type D2\* (regroupant : D2, D3 et D4). Les récepteurs D1\* stimulent l'adénylate cyclase et augmentent la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Ils sont donc considérés comme excitateurs [Kebabian and Calne, 1979]. Au contraire, les récepteurs D2\* inhibent l'adénylate cyclase et activent l'efflux d'ions potassium ( $K^+$ ) [Vallar et al., 1988]. Par conséquent, la DA diminuerait généralement l'excitabilité neuronale quand elle agit sur des récepteurs de la famille D2\*. Ainsi l'effet post-synaptique de la dopamine sera différent selon la famille de récepteurs que le neurone cible exprime et un même signal DA (provenant des mêmes neurones) aura donc potentiellement des effets antagonistes sur différentes cibles.

### 3.1.2 Les circuits dopaminergiques

La dopamine est essentiellement produite par le système DA mésencéphalique. Ce système est composé de cellules situées dans trois noyaux du mésencéphale ventral, nommés A8, A9 et A10 (classification Dahlström et Fuxe, [Dahlström and Fuxe, 1964]) et correspondant respectivement au noyau du champ rétrosubstantiel (RRF), à la substance noire (SN) et à l'aire tegmentale ventrale (VTA). Le marquage de la tyrosine-hydroxylase a permis de déterminer que les cellules A8 représentent 5% et les cellules A9 et A10 95% des neurones DA mésencéphaliques (figure 3.1). D'autres cellules DA ont été identifiées dans plusieurs structures cérébrales (hypothalamus, rétine, médulla, bulbe olfactif), formant des noyaux mineurs, qui ne seront pas abordés dans ce manuscrit.

Le système mésencéphalique peut être décomposé en trois voies :

- la voie méso-limbique partant des neurones de la VTA et innervant plusieurs structures du système limbique, dont le noyau accumbens (Nacc), l'amygdale, l'HPC mais également le noyau du lit de la strie terminale, le bulbe olfactif et l'habenula.

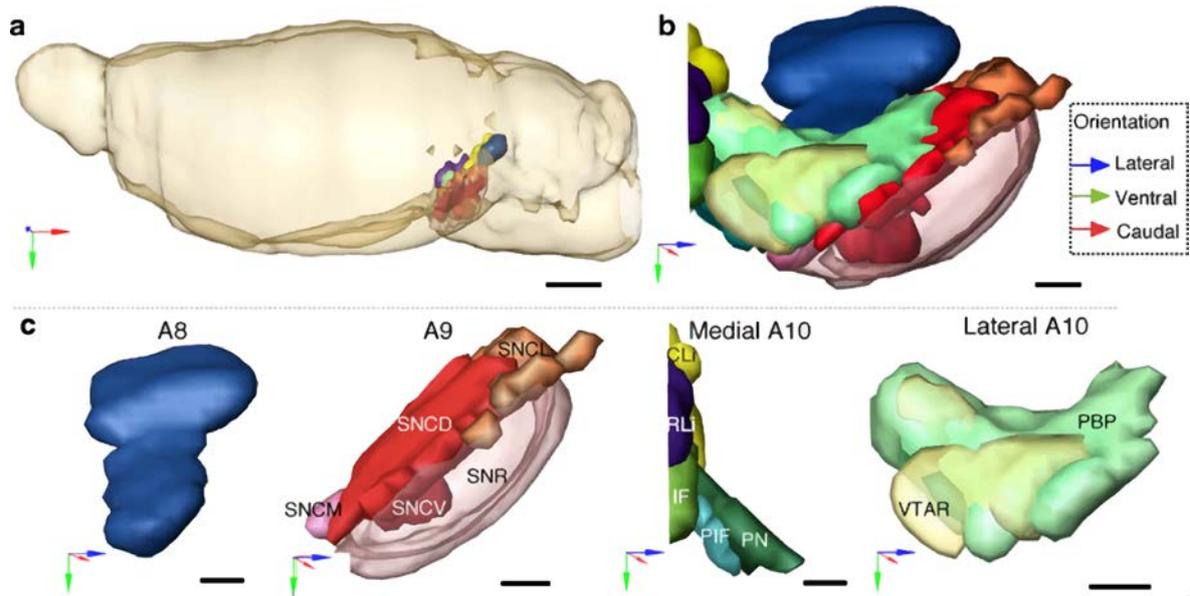


FIGURE 3.1 – Reconstruction en 3D de cerveaux de souris des 3 noyaux DA A8 (RRF), A9 (SN) et A10 (VTA)

*d'après [Fu et al., 2011]*

a) Vue des trois régions dans le cerveau, b) Vue globale des régions c) Vue individuelle de A8, A9 et A10  
 SNCM : substantia nigra compact part medial; SNCV : substantia nigra compact part ventral; SNR : substantia nigra reticular part; SNCD : substantia nigra compact part dorsal; SNCL : substantia nigra compact part lateral; CLi : Caudal linear nucleus of the raphe; RLi : Rostral linear nucleus; IF : Interfascicular nucleus; PIF : Parainterfascicular nucleus; PN : Paranigral nucleus; VTAR : Ventral tegmental area rostral part; PBP :Parabrachial pigmented nucleus

- la voie méso-corticale qui part aussi de la VTA et qui innerve le PFC cingulaire, suprarhinal et enthorhinal.
- la voie nigro-striée qui projette des axones de la substance noire (SN) au striatum. Cette voie est souvent associée à des processus moteurs. La dégénérescence des neurones de cette voie est ainsi liée aux symptômes de tremblement et de rigidité musculaire dans la maladie de Parkinson. Elle est aussi impliquée dans ce que l'on nomme la formation des habitudes.
- Même si ce n'est pas "proprement dit" une voie DA, le medial forebrain bundle ou MFB joue un rôle particulier dans les circuits DA. Le MFB passe à travers l'hypothalamus latéral et le télencéphale basal ou « basal forebrain » suivant une direction rostro-caudale. Ce faisceau contient à la fois des fibres ascendantes et descendantes, parmi lesquelles on retrouve les fibres DA reliant la VTA et le noyau

accumbens (Nacc). Ce faisceau joue un rôle particulier car sa stimulation permet de renforcer un comportement. Plus concrètement, la stimulation électrique de cette voie mime un effet récompense poussant les animaux à réaliser une tâche. Au cours de nos travaux nous avons utilisé cette stimulation.

Avant de présenter un peu plus les fonctions de ces circuits, nous détaillerons l'anatomie de la VTA, une zone que j'ai enregistrée au cours de ma thèse, chez des souris WT lors de comportement spontané ainsi que lors d'une tâche d'exploration sous incertitude.

### 3.1.3 Anatomie de l'aire tegmentale ventrale

La VTA n'a pas de limite anatomique clairement définie. Ses contours sont ceux des structures qui l'entourent. La VTA est située médialement à la SN et ventralement au noyau rouge (RN, red nucleus). La première étude faisant référence à cette structure fut réalisée chez l'opossum par Tsai en 1925 [Tsai, 1925]. A partir de colorations de Nissl et de Golgi, il identifie dans le cerveau de l'opossum une région qu'il appelle "noyau tegmental ventral". Il faut attendre que Nauta en 1958, utilise le terme d'aire tegmentale ventrale [Nauta, 1958]. Cette terminologie (aire à la place de noyau) était plus appropriée à cause de l'hétérogénéité cytoarchitecturale de cette région et de l'absence de frontières définies qui la sépareraient des régions adjacentes. Les travaux de Nauta ont aussi confirmé la distinction entre la VTA et la SN par l'observation d'interactions spécifiques entre l'hypothalamus latéral et la VTA. Phillipson, en 1979, décrit la VTA comme étant composée de 5 noyaux : parabrachial pigmenté (PBP), paranigral (PN) et trois autres noyaux plus médians : interfasciculaire (IF), linéaire rostral (RLi) et linéaire caudal (Cli) (figure 3.2) [Phillipson, 1979]. En 2007 Ikemoto introduit un nouveau noyau avec une faible densité de neurones DA qu'il nomme ventral tegmental tail ou queue de la VTA (tail Ventral tegmental area ,tVTA ) appelée aussi noyau tegmental rostromédial (RMTg) (figure 3.2) [Ikemoto, 2007] [Bourdy and Barrot, 2012].

Les neurones DA sont le groupe neuronal majoritaire de la VTA où ils représentent  $\simeq 65\%$  de la population neuronale de cette structure [Swanson, 1982, Margolis et al., 2006, Nair-Roberts et al., 2008]. Des études d'immunohistochimie, utilisant la TH, enzyme de synthèse de la dopamine, comme marqueur des neurones DA, ont pu déterminer que chez le rat, la VTA, qui s'étend sur un volume de  $1.2\text{mm}^3$ , contient environ 20 000 neurones DA (comptage bilatéral) [Fallon and Moore, 1978, Nair-Roberts et al., 2008].

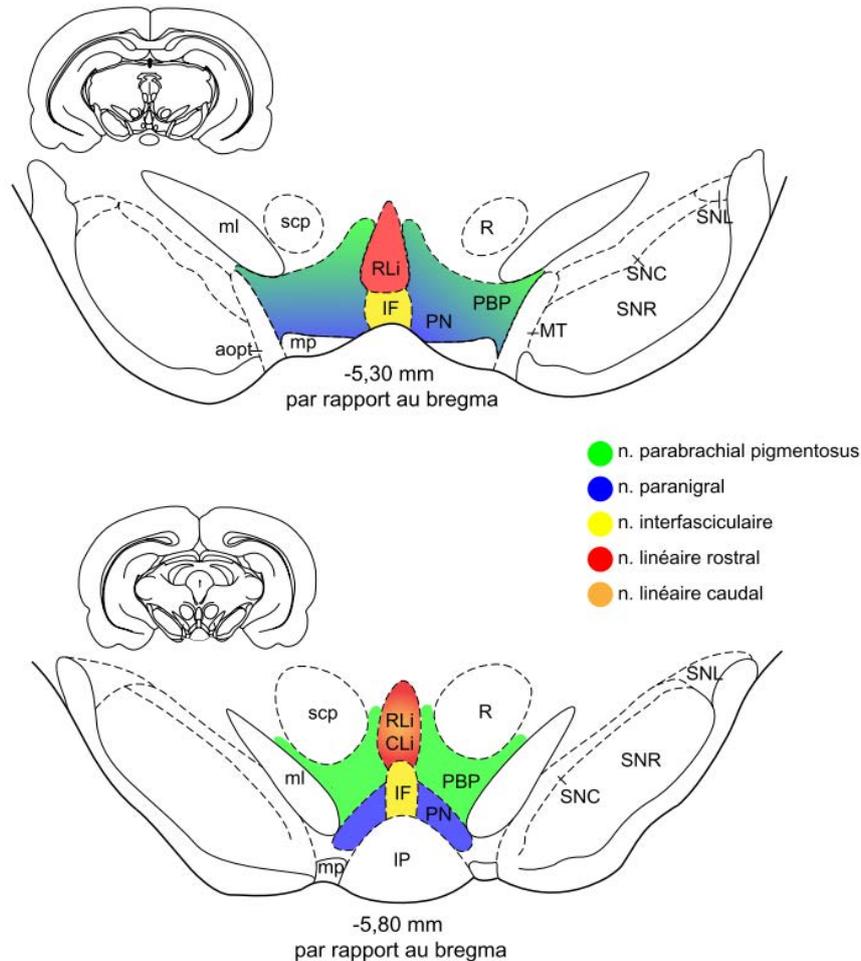


FIGURE 3.2 – Décomposition de la VTA en cinq noyaux

*Proposée par Phillipson 1979.*

Coupe coronale de la VTA chez le rat à deux niveaux : -5.3 et 5.8 par rapport au Bregma (et Walson 4th édition, 1998). En haut : illustration au niveau de l'aire tegmentale ventrale antérieure. En bas : illustration au niveau de l'aire tegmentale ventrale postérieure. CLI : n. linéaire caudal ; IF : n. interfasciculaire ; IP : n. interpédonculaire ; ml : lemnisque médian ; mp : pédoncule mammillaire ; MT : n. médial terminal du tractus optique accessoire ; PBP : n. parabrachial pigmentosus ; PN : n. paranigral ; R : n. rouge ; RLi : n. linéaire rostral ; scp : pédoncule cérébelleux supérieur ; SNC : substance noire compacte ; SNL : substance noire latérale ; SNR : substance noire réticulée.

Le nombre de neurones identifiés comme GABA grâce aux hybridations in situ pour l'acide glutamique décarboxylase (GAD), une enzyme de synthèse du GABA, est estimé à  $\simeq 30\%$  des neurones de la VTA [Margolis et al., 2006, Nair-Roberts et al., 2008]. Les neurones GABA de la VTA, en sus de leurs projections externes à la VTA, innervent massivement les neurones DA, ce qui leur a valu d'être nommés interneurons (tout comme dans les régions corticales) [Kauffling et al., 2010].

Enfin, il a été mis en évidence par hybridation *in situ*, une population de neurones identifiés neurones glutamatergiques. Au niveau de la VTA, ces neurones sont moins nombreux que les neurones DA et les neurones GABA. Ils ne représentent que  $\simeq 5\%$  de la totalité des neurones de la VTA.

Des études cytoarchitecturales des neurones de la VTA [Margolis et al., 2006, Olson and Nestler, 2007] ont mis en évidence une grande variété de formes et de tailles des neurones dans cette région. Les cellules ont été classifiées, sur la base de leurs morphologies, comme fusiformes (corps cellulaire elliptique avec deux dendrites aux extrémités de l'axe majeur), arrondies, multipolaires, ou elliptiques (similaires aux fusiformes, mais avec un nombre de dendrites difficilement identifiables). La majorité des neurones fusiformes et arrondis sont DA, alors que la plupart des cellules GABAergiques montrent une forme multipolaire. Bien que morphologiquement différentes, les cellules DA et GABAergiques sont très similaires en ce qui concerne leur taille. Toutes deux peuvent avoir un diamètre variant de 11 à 20  $\mu m$  (Fallon et Loughlin, Paxinos, 2nd edition), et une surface de 200 à 600  $\mu m^2$  [Margolis et al., 2006]. Il est important de noter que les neurones DA de la VTA ne sont pas alignés les un par rapport aux autres. Enfin, aujourd'hui la classification des neurones est compliquée par le fait que les cellules DA peuvent relarguer plusieurs neurotransmetteurs à la fois. Il existerait une population de neurones pouvant relarguer de la dopamine et du glutamate ainsi que des neurones pouvant libérer de la dopamine et du GABA. Toutes ces sous-populations récemment mises en évidence compliquent l'identification du rôle fonctionnel de ces neurones [Hnasko et al., 2012].

### 3.1.4 Fonctions des systèmes dopaminergiques

Le système DA a été associé à de nombreuses fonctions. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux fonctions liées au traitement des récompenses.

La voie mésolimbique et la voie mésocorticale sont parfois regroupées sous le terme méso-cortico-limbique ou également sous le nom de "circuit de la récompense".

Ce système joue donc un rôle majeur dans l'organisation des comportements (sexualité, alimentation, survie ...) [Wise, 2004]. Ce système est surtout au cœur des processus de motivation et d'apprentissage associatif par renforcement positif comme cela a été montré par les expériences d'auto-stimulation intra-cérébrale menées dans les années 1950 par Olds et Milner. Dans ces expériences, la stimulation électrique d'un composant de la

boucle méso-cortico-limbique (VTA, MFB, NAcc, OFC) est traitée comme une récompense par l'animal qui se met à travailler (presser sur un levier) pour obtenir la stimulation. Ces expériences et les nombreuses autres menées depuis mettent en évidence la relation particulière entre système DA et stimuli appétitifs ou récompensants. Ces derniers sont associés à au moins trois fonctions [Schultz, 1998]. Premièrement, ils déclenchent chez l'animal un comportement d'approche et de consommation de la récompense (effet motivationnel). Leur deuxième effet est d'augmenter la fréquence et l'intensité de ces comportements amenant à la récompense, ce qui définit le processus d'apprentissage. Enfin, ils permettent de conserver ce comportement sur une longue période et de prévenir son extinction.

La dopamine sera ainsi impliquée dans ces différents effets (motivationnels, renforçants et mémoriels) des stimuli appétitifs : elle participe à déterminer leur saillance incitative. La "saillance incitative" est une représentation mentale de la motivation associée à un stimulus dans un contexte défini. Cette représentation favorisera si elle est suffisamment puissante, la réalisation d'un comportement. La dopamine sert donc à estimer la valeur d'un stimulus. Ce rôle de la dopamine est à séparer des phénomènes hédoniques de "liking", qui représentent la notion de plaisir. La dopamine est plutôt impliquée dans la notion de désir ("wanting"). En effet, l'administration d'antagonistes DA (en systémique ou intra-Nacc) prévient l'approche mais pas la consommation de nourriture. La présentation d'un stimulus qui prévient une récompense impliquerait le système DA mais pas la réponse hédonique qui serait liée aux voies opioïdiques [Berridge, 2007, Kelley et al., 2002].

Globalement, la voie mésolimbique serait impliquée dans l'apprentissage par renforcement dit "habituel" (conditionnement opérant) et la motivation immédiate (effet "Pavlovien" d'approche). La voie mésocorticale serait impliquée dans des fonctions cognitives analogues mais plus complexes (où l'on évalue une valeur par la réflexion plutôt que par habitude) et la mémoire de travail, c'est-à-dire un effet de la motivation sur la rétention d'informations nécessaires à l'obtention du but.

Au delà de ces fonctions liées à la récompense, le système DA influence de nombreux comportements :

i-fonction motrice : il s'agit du premier rôle identifié du système DA [Salamone and Correa, 2002]. Chez des souris où la production de dopamine se retrouve particulièrement faible (hypodopaminergie), on observe une catatonie. L'injection de dopamine permet la

restauration de comportements moteurs. Chez l'Homme, le déficit moteur est l'un des premiers signes de la maladie de Parkinson, résultant de la dégénérescence des neurones DA de la substance noire. Les symptômes de la maladie de Parkinson, qui suggèrent en creux les rôles de la dopamine (qui restent débattus) vont du tremblement à la rigidité, mais concernent surtout la vitesse réduite du mouvement volontaire [Bergstrom and Garris, 2003].

ii-motivation et effort : Par ailleurs, un grand nombre d'auteurs qui confère à la dopamine un rôle majeur dans les processus motivationnels soulignent l'influence de la motivation incitative sur la propension à exercer des efforts [Berridge, 2007, Salamone and Correa, 2002, Redgrave and Gurney, 2006]. Il est difficile de réellement évaluer la motivation chez les rongeurs. On la mesure généralement lors de tests liés à l'effort que l'animal est prêt à fournir. Afin de quantifier la motivation chez le rongeur, l'un des tests les plus connus, consiste à laisser deux options à l'animal pour s'alimenter. Dans la première option, la nourriture est laissée accessible mais se trouve être insipide, et dans la seconde option, une source de nourriture appétitive nécessite que le rongeur fasse un effort pour l'obtenir (pression de levier). En situation contrôle, l'animal appuie sur le levier et consomme sa nourriture préférée. Si l'expérimentateur altère pharmacologiquement le message DA dans le Nacc par injection d'halopéridol, un agoniste D1 et D2, l'animal n'actionne plus le levier et consomme la nourriture insipide, tout en conservant une fonction motrice normale et un poids normal [Cousins and Salamone, 1994]. Dans une autre expérience, où des rats sont placés dans un labyrinthe en T [Salamone et al., 1994, Denk et al., 2005], l'entrée dans un bras entraîne la délivrance de nourriture en petite quantité et l'entrée dans l'autre bras entraîne la délivrance d'une quantité plus importante, mais nécessite le franchissement d'un obstacle. En situation contrôle, le rat choisit l'option où il doit surmonter l'obstacle afin d'obtenir la plus grosse récompense. Lorsqu'on lui injecte de manière systémique un antagoniste DA, ou localement dans le Nacc, il ne fait plus l'effort de franchir l'obstacle et se contente de la quantité faible de nourriture. Enfin, la motivation peut être évaluée par une expérience de renforcement opérant à ratio progressif : l'animal doit effectuer une tâche (presser un levier) de manière répétitive pour obtenir de la nourriture. Au fil de l'expérience, le nombre d'itérations nécessaires à la délivrance de nourriture est augmenté jusqu'à un certain niveau à partir duquel il cesse d'effectuer la tâche. La valeur de ce point de rupture est une mesure de la motivation [Richardson and Roberts, 1996]. L'in-

hibition de la transmission DA dans le Nacc réduit la valeur du point de rupture [Hamill et al., 1999], alors que la stimulation de la transmission augmente sa valeur [Cagniard et al., 2006]. Cet effet de la dopamine sur l'effort est visible dans des tests où l'animal est confronté à deux options, une à forte valeur (nourriture plus appétitive, plus forte quantité de nourriture) mais à coût moteur élevé (presser sur un levier, escalader une barrière) et l'autre à faible valeur et faible effort. L'injection d'antagonistes DA (injection systémique ou dans le NAcc) modifie la préférence de l'animal de l'option haut coût/ haut gain vers le choix faible coût / faible gain. La dopamine serait donc nécessaire pour exercer un effort dans un cadre de récompense [Phillips et al., 2012].

iii-aversion : l'enregistrement in vivo de neurone DA met en évidence une inhibition de leurs fréquences de décharge à la suite d'un stimulus aversif (électrique, pincement) [Brischoux et al., 2009], qui est médiée par l'activation des neurones inhibiteurs GABA locaux [Tan et al., 2012], des afférences de l'habénula latérale [Jhou et al., 2009] et possiblement de l'amygdale [Georges and Aston-Jones, 2001]. Dernièrement, des expériences d'optogénétique ont permis d'exciter ou d'inhiber les neurones en exprimant, grâce à des vecteurs viraux, des canaux ioniques sensibles aux rayonnements lumineux (channel rhodopsin). L'inhibition expérimentale des neurones DA de la VTA directe ou indirecte (par activation des neurones GABA locaux) induit une aversion de place conditionnée [Brown et al., 2012, Tolu et al., 2012], ce qui démontre une capacité d'apprentissage aversif par inhibition DA. L'ensemble de ces résultats est cohérent avec l'hypothèse d'erreur de prédiction de récompense : une punition (récompense négative) inhibe les neurones DA, ce qui diminue la valeur de l'option ayant amené à la punition. Cependant, d'autres travaux montrent que pour les punitions, l'activité des neurones DA n'était pas une erreur de prédiction de récompense, car l'omission d'une punition prédite (erreur de prédiction positive) n'active pas les neurones DA [Fiorillo et al., 2013]. De plus, les souris ayant suivi ce protocole, présentent des symptômes d'anxiété généralisée (freezing). Ces résultats suggèrent une participation de la VTA dans l'anxiété, possiblement par diminution de la libération de dopamine dans l'amygdale [Tan et al., 2012]. Certains neurones DA peuvent aussi être activés par des stimuli aversifs [Wang and Tsien, 2011] ou nociceptifs [Brischoux et al., 2009, Eddine et al., 2015]. Ces neurones seraient ségrégués anatomiquement des neurones DA "classiques" inhibés selon un gradient ventro-dorsal, les neurones plus dorsaux étant activés par les stimulus nociceptifs. Avec les études montrant que des neurones DA

s'activaient en réponse à des stimuli surprenants, nouveaux ou saillants (voir [Hikosaka et al., 2008] pour revue) ces travaux posent un problème aux théories qui cherchent à réduire la DA à un unique rôle de renforcement et/ou de motivation. Une possibilité serait que les neurones DA activés par l'aversion ou la saillance signaleraient une valeur d'alerte, permettant d'apprendre si des stimuli prédisent des conséquences non appétitives mais importantes, ou de motiver des comportements autres que l'approche, comme le combat ou la fuite [Bromberg-Martin et al., 2010].

## 3.2 Electrophysiologie des neurones dopaminergiques

Les neurones DA de la VTA présentent des patrons de décharges spontanées consistant en un continuum entre deux rythmes distincts, une décharge lente et régulière de potentiels d'action et un mode de décharge rapide et bref dit "en bouffée". Ce dernier est d'un intérêt particulier car il cause une libération de DA beaucoup plus importante que celle induite par une décharge régulière. D'un point de vue fonctionnel, ce patron de décharge en bouffées est de plus associé à la présentation et la prédiction d'une récompense.

L'activité basale de neurones DA est la résultante d'interactions entre une excitabilité intrinsèque, des afférences excitatrices et inhibitrices, mais aussi de la neuromodulation et en particulier de la modulation cholinergique [Naudé et al., 2015]. Cette activité basale peut être profondément et durablement modifiée par des événements qui jalonnent la vie d'un individu (pour revue [Marinelli et al., 2006]). Ainsi, le stress [Krishnan et al., 2008, Barik et al., 2013], mais aussi la consommation de drogues d'abus [Marinelli and White, 2000, Caillé et al., 2009] peuvent impacter l'activité basale des cellules DA notamment dans certaines pathologies psychiatriques.

### 3.2.1 Activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale

Individuellement, les décharges des neurones DA, enregistrées au repos, présentent une hétérogénéité assez importante. Si tous les neurones DA génèrent des PA bi-ou triphasiques d'une durée supérieure à 2 ms [Grace and Bunney, 1983a, Grace and Bunney, 1983b, Gonon and Sundstrom, 1996], il existe un large ensemble de patrons de décharges qui diffèrent, à la fois en termes d'activités de fréquence, de régularités, et de nombre

de bouffées. Les bouffées sont définies comme des événements discrets constitués d'une succession de potentiel d'action (PA), initiée par deux PA consécutifs dans un intervalle inférieur à 80 ms, et qui se termine par un intervalle supérieur à 160 ms. La fréquence d'un neurone DA peut alors varier de 1 à 10 Hz, et jusqu'à 90% des potentiels d'action (PA) peuvent être émis à l'intérieur de bouffées. On distinguera donc globalement des neurones présentant une :

- Activité lente et régulière (aussi appelée pacemaker). Cette activité est générée par une oscillation intrinsèque du potentiel de membrane qui repose sur un courant lent de dépolarisation spontanée alternant avec une post-hyperpolarisation liée à une conductance potassique activée par le calcium [Grace and Bunney, 1984b, Grace and Bunney, 1984a]
- Activité en burst ou en bouffée. Les mécanismes à la base des bouffées sont complexes. Ils sont en général associés à une hausse des influx calciques (figure 3.3) [Grace and Bunney, 1984a]
- Activité lente et irrégulière qui forme un continuum entre les deux précédentes formes.

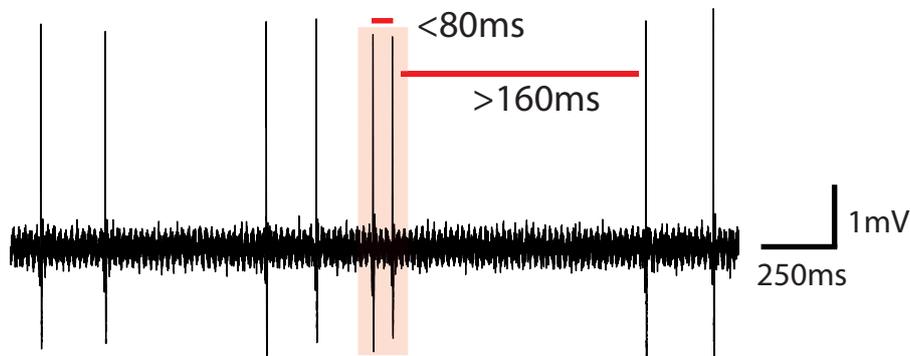


FIGURE 3.3 – Extrait d'enregistrement unitaire extracellulaire *in vivo*.

La zone grisée représente un burst (activité phasique), dans un contexte de décharges toniques irrégulières. Un burst est défini comme une séquence de PA initiée par un intervalle inter-PA inférieur à 80 millisecondes, et achevée par un intervalle inter-PA supérieur à 160 millisecondes.

Selon les conditions d'enregistrements ces différentes activités sont plus ou moins représentées au sein des populations de neurones DA. Il est important de noter tout d'abord que tous les neurones DA ne sont pas actifs spontanément et un certain nombre d'entre eux, en raison d'un potentiel membranaire de repos très négatif (inférieur à  $-70\text{mV}$ , à comparer avec un seuil de décharge de PA situé vers  $-40\text{mV}$ ), sont silencieux (*in vitro*

sur tranches de cerveau, in-vivo anesthésié et sur animal éveillé) [Dai and Tepper, 1998]. L'activité lente et régulière se retrouve dans toutes les conditions expérimentales (in vitro sur tranches de cerveau, in-vivo anesthésié et sur animal éveillé). L'activité en bouffée est moins fréquente chez les animaux anesthésiés et quasiment inexistante in vitro [Grace and Onn, 1989].

Sur cette activité basale vient se greffer une activité dite phasique, en bouffées, qui est associées à des événements caractéristiques (cf sous section à venir : l'erreur de prédiction de récompense). Ces bouffées sont à priori synchrones.

### 3.2.2 Libération de dopamine

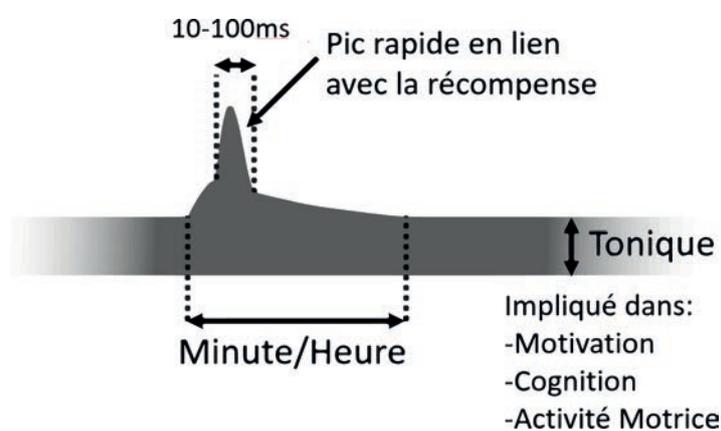


FIGURE 3.4 – Libération de dopamine

*d'après Schultz 2007.*

La libération tonique, dépendante d'une décharge lente et régulière, servirait à ajuster le niveau d'activité basal (5-40 nM) et à maintenir la réactivité du système DA [Wightman and Robinson, 2002]. En maintenant une concentration de dopamine extracellulaire constante dans les régions cibles mais également au niveau des soma des cellules DA, cette libération tonique modulerait ainsi le nombre de neurones DA spontanément actifs et jouerait donc un rôle permissif dans la préparation à répondre de façon appropriée aux stimuli environnementaux associés à la récompense (figure 3.4) [Grace, 1991, Datta et al., 2002]. Cette dopamine échappe en grande partie au système de recapture par les transporteurs (DAT) localisés dans la VTA en présynaptique. La dopamine présente dans la fente, ou clé synaptique, activerait les autorécepteurs D2 présynaptiques des neurones DA et n'agirait pas sur les récepteurs postsynaptiques (D1 et D2). Cette activation des

autorécepteurs D2 inhibe la synthèse et la libération du neuromodulateur et constituerait un frein du système DA par rétro-action négative de la décharge des neurones DA sur elle-même.

La libération phasique, rapide et de grande amplitude, produite par une décharge en bouffée des neurones DA intervient en réponse à des stimuli signifiants sur le plan comportemental [Schultz, 1986, Kiyatkin, 1988]. Les bouffées ne peuvent être induites que par des neurones qui ont déjà une activité spontanée [Overton and Clark, 1997]. Ce mode de décharge induit une forte augmentation du taux de dopamine (de  $100\mu M$  à  $1mM$ ) dans la fente synaptique pendant un intervalle de temps bref [Grace, 1991]. La dopamine est rapidement prise en charge par les DAT et elle est donc transitoire et restreinte à l'espace synaptique. L'absence de ce transporteur entraîne une forte augmentation de dopamine extracellulaire conduisant à une transmission dite "volumique" puis à une hyperdopaminergie [Floresco et al., 2003, Balci et al., 2010, Van Enkhuizen et al., 2014]. La transition d'un mode de décharge tonique en un mode de décharge phasique serait à l'origine des processus de renforcement [Berridge and Robinson, 1998].

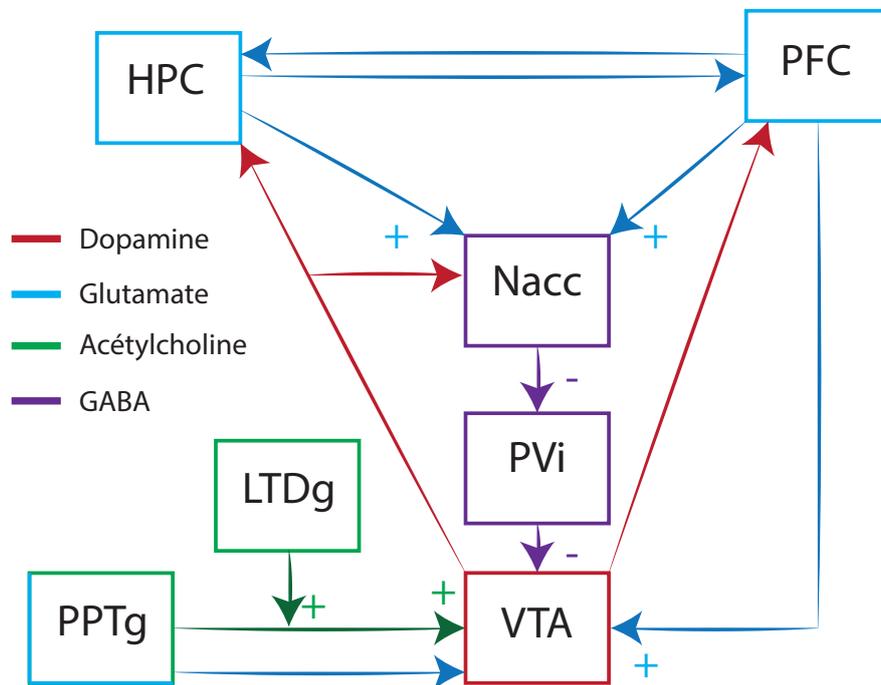


FIGURE 3.5 – Boucle PFC-VTA-HPC.

*d'après Yves Gioanni 2009.*

Les afférences glutamatergiques issues du PFC et de l'HPC modulent l'activité tonique en déterminant le rapport : neurones présentant une activité tonique / neurones

silencieux. Le PFC peut intervenir sur la VTA soit par ses projections directes soit par l'intermédiaire du Nacc. Les afférences glutamatergiques de l'HPC contrôlent l'activité tonique via la stimulation du Nacc. Cette stimulation du Nacc va entraîner une inhibition du pallidum ventral qui stoppe donc l'inhibition de ce dernier sur la VTA (i.e le Nacc désinhibe donc la VTA indirectement). L'activité phasique est sous le contrôle des noyaux tegmentaux pédonculo-pontin (pedunculopontine tegmental nucleus = PPTg) qui projettent des afférences glutamatergiques et cholinergiques vers les neurones DA de la VTA. Le noyau tegmental latéro-dorsal (lateral dorsal tegmental nucleus = LTDg) permet à ces neurones de répondre aux afférences issues du PPTg (figure 3.5).

L'HPC et le PFC, en régulant la libération tonique de la dopamine, contrôlent donc indirectement la libération phasique de la dopamine qui ne peut s'effectuer qu'au niveau des neurones ayant une activité tonique.

### 3.2.3 L'erreur de prédiction de récompense

Les neurosciences computationnelles et les développements théoriques sur l'apprentissage par renforcement ont énormément apporté par leurs modèles à l'interprétation du rôle des cellules DA [Kakade and Dayan, 2002, Samson et al., 2010]. La dopamine "phasique" est aujourd'hui largement considérée comme délivrant un signal d'apprentissage par renforcement encodant une erreur de prédiction de la récompense [Schultz et al., 1997, Schultz, 2007]. L'apprentissage par renforcement est un type particulier d'apprentissage, non supervisé et procédant par essai et erreur. Ce mécanisme permet d'évaluer les comportements en fonction de leurs résultats. Dans cette théorie, l'animal attribue une valeur à chaque option disponible dans l'environnement. A chaque fois qu'une option est choisie, sa valeur change selon que l'option a amené plus ou moins de récompense que prévu. Ce signal "d'erreur de prédiction" se définit donc comme la différence entre la récompense attendue et la récompense effectivement reçue. Il agirait en tant que rétro-contrôle pour affiner la sélection comportementale ultérieure.

#### L'erreur de prédiction de récompense et les neurones dopaminergiques

Un résultat fondamental en neurosciences a été obtenu par W. Schultz, qui a montré qu'une erreur de prédiction de récompense était encodée par les neurones DA [Schultz et al., 1997]. Chez les primates, comme chez les rongeurs, des neurones DA augmentent

leur décharge en réponse à l'administration d'une récompense (jus de fruit par exemple) si elle est inattendue, correspondant à une erreur de prédiction de récompense positive [Pan et al., 2005].

Dans un cadre de conditionnement Pavlovien (passif), la délivrance d'une récompense associé à un stimulus (son), l'augmentation de décharge des neurones DA se produit, après apprentissage, au moment de la présentation du stimulus et l'activité reste à son niveau de base au moment de l'administration du jus de fruit (erreur de prédiction nulle).

De manière intéressante, l'omission de la récompense après le stimulus, engendre une diminution de la fréquence des neurones DA au moment exact de la prise de récompense habituelle (erreur de prédiction négative) (figure 3.6).

Ces modifications de la réponse au cours de l'apprentissage sont conformes à ce qui est attendu dans un calcul d'erreur de prédiction de récompense. Ce que nous devons donc retenir de cette expérience est que le taux de dopamine représenté par la variation de décharge des neurones DA est concordant avec le "signal instructeur" proposé dans les modèles théoriques de l'apprentissage par renforcement. La dopamine encoderait la différence entre la récompense obtenue et la récompense attendue. Il est à noter qu'au moment de la récompense ou au moment du stimulus qui prédit la récompense, les neurones déchargent en bouffées.

### Dopamine et valeur subjective

Il existe plusieurs variantes des théories du renforcement, qui expliquent les préférences des animaux par différentes combinaisons de règles d'apprentissage (comment les valeurs sont apprises) et de règles de décisions (comment l'arbitrage entre options se fait en fonction de leurs valeurs). De nombreux travaux ont essayé de rattacher l'activité des neurones DA à certaines de ces théories. Notamment, il a été montré que l'activité phasique, au moment du prédicteur ou au moment de la récompense, est proportionnelle à la quantité de la récompense [Tobler et al., 2005] dans un contexte donné. Ainsi, la DA ne signale pas que la présence ou l'absence de récompense, mais un signal quantitatif qui permet d'évaluer la récompense moyenne attendue par l'animal. Certaines études montrent, de plus, que les réponses des neurones DA reflètent la valeur subjective telle que déduite des choix de l'animal (ses préférences) et plus précisément, que le montant, le risque associé à la récompense ou le type de récompense module la réponse DA [Lak et al., 2014]. Ces

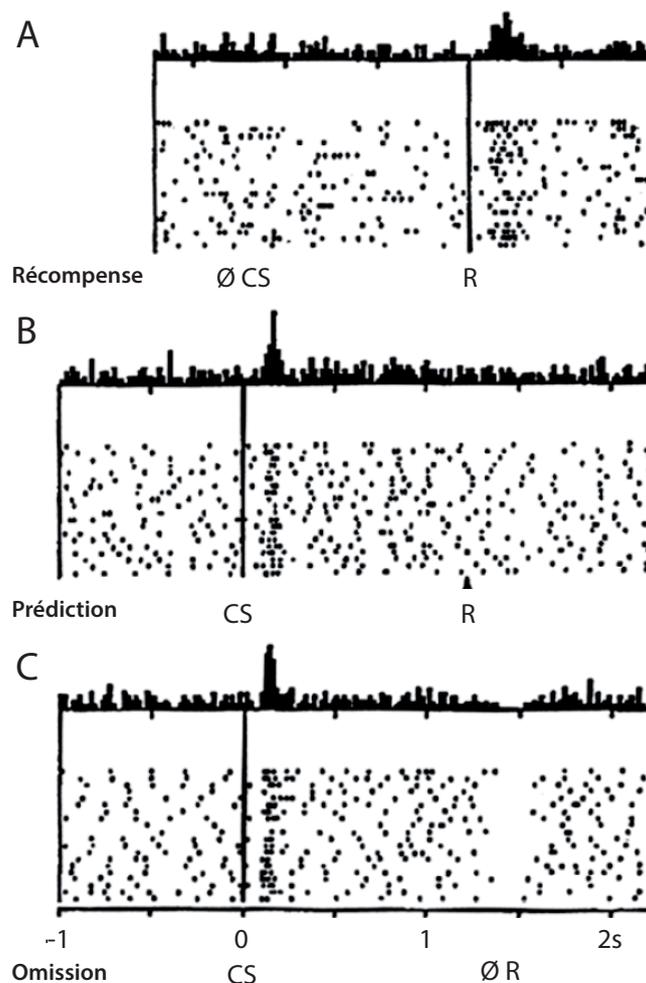


FIGURE 3.6 – Décharge des neurones DA sous conditionnement classique chez le singe.

Raster plots (chaque point représentant un PA, chaque ligne un essai) et histogramme péri-stimulus de la décharge des neurones DA durant l'exposition d'un singe vigile à des stimuli renforçateurs (R, jus de fruit) et des stimuli conditionnés (CS, son). A - Délivrance du jus de fruit non conditionnée. Les neurones DA augmentent leur décharge lorsque le singe reçoit le jus. B - Après conditionnement : les neurones DA augmentent leur décharge lors de l'exposition du stimulus conditionné mais pas lors de la délivrance du jus. C - Lors de l'omission du jus de fruit suite à la présentation du stimulus prédicteur, les neurones DA diminuent leur décharge.

résultats suggèrent que les individus intègrent différentes récompenses et leurs attributs dans une échelle de valeur commune, et que cette échelle est représentée au niveau des neurones DA.

### Dopamine et incertitude

Un dernier point que nous aborderons est le problème de l'incertitude associée à la récompense. Dans une première série de travaux [Fiorillo et al., 2003b], la réponse des neurones DA a été enregistrée lors d'un conditionnement pavlovien dans lequel cinq stimuli distincts prédisaient la récompense avec une probabilité spécifique ( $P = 0$ ;  $P = 0,25$ ;  $P = 0,5$ ;  $P = 0,75$  et  $P = 1$ ). Ces probabilités définissent deux attributs : la valeur moyenne associée à la récompense qui est proportionnelle à la probabilité de récompense, mais aussi l'incertitude associée à cette récompense, qui correspond à la variance de la distribution de récompense. Par définition cette incertitude est donc nulle pour  $P=0$  et  $P=1$ . Elle est maximale pour  $P=0.5$ . Les résultats obtenus mettent en évidence i) que l'amplitude au moment du stimuli prédicteur est proportionnelle à la probabilité de récompense mais surtout les auteurs montrent ii) une rampe d'activité de décharge croissante entre la présentation du prédicteur et l'obtention de la récompense. Cette rampe (sa pente) serait proportionnelle à l'incertitude associée à la récompense (figure 3.7) [Fiorillo et al., 2003b].

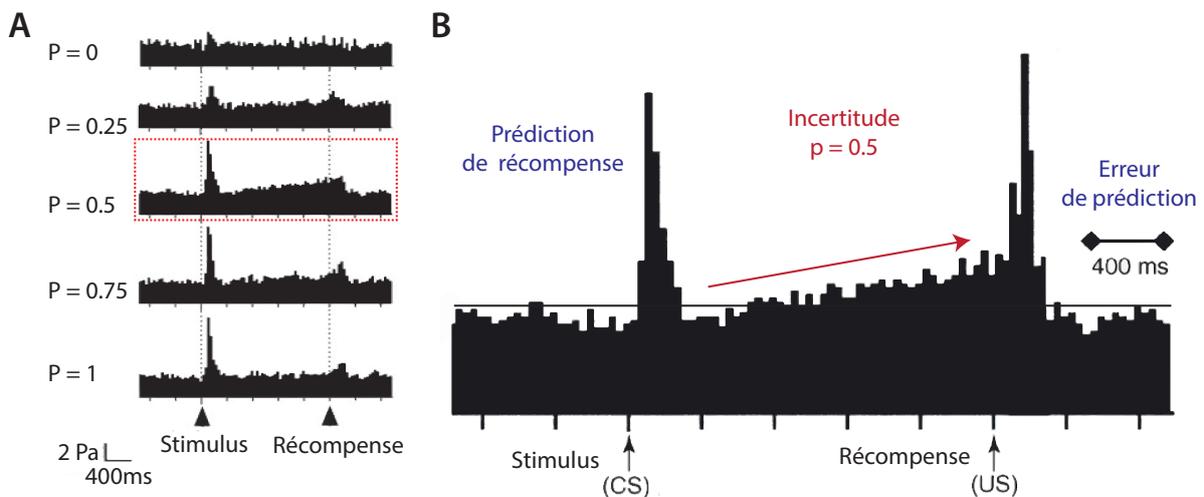


FIGURE 3.7 – Encodage des neurones dopaminergiques de l'incertitude.

### 3.3 Relation HPC, PFC et VTA

Swanson en 1982, démontre que les neurones de la VTA projettent sur différentes structures cibles en proportion variable [Swanson, 1982]. 65 et 85% de neurones DA projettent vers le Nacc; 72% vers le septum latéral; 53% vers l'amygdale et le noyau du lit

de la strie terminale (BNST); 46% vers le cortex entorhinal; 30 à 40% vers le PFC et le cortex moteur; 6 à 18% vers l'HPC et l'habenula latérale (1%) (figure 3.8) [Margolis et al., 2006]. Le pourcentage total des projections dépassent les 100% car cela s'explique par le fait qu'un même neurone DA peut envoyer des projections vers une ou plusieurs structures distinctes.

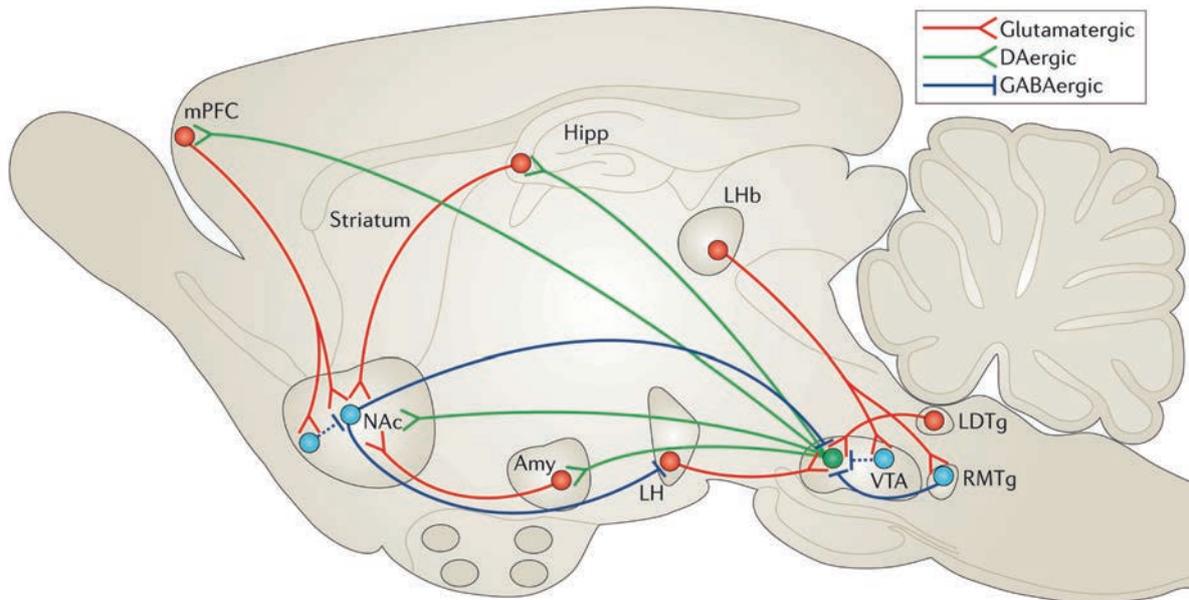


FIGURE 3.8 – Projection de la VTA

d'après Russo and Nestler *Nat Rev Neurosci.* 2013

Schéma simplifié des connexions dopaminergiques, glutamatergiques et GABAergiques chez le rongeur.

### 3.3.1 Relation entre l'hippocampe et l'aire tegmentale ventrale

La voie de sortie principale de l'HPCv est le subiculum ventral/aire CA1 (vSUB/CA1) par lequel l'HPCv envoie les informations vers les autres structures. Aucune projection directe du vSUB/CA1 sur la VTA n'a été observée. Ceci démontre une projection directe de la VTA sur le vSUB/CA1. Bien que le vSUB/CA1 ne projette pas directement sur les neurones DA de la VTA, il a été montré qu'il exerce un contrôle excitateur sur ces neurones. Le vSUB/CA1 passe par un relais GABAergique, le Nacc. Floresco et son équipe ont montré, en utilisant la technique de microdialyse, que la stimulation vSUB/CA1 induit une augmentation de la concentration de dopamine dans le Nacc [Floresco et al., 2001]. En effet le vSUB/CA1 projette un tonus glutamatergique excitateur sur le Nacc qui désinhibe une afférence GABAergique du pallidum ventral dont les neurones GABA inhibent la

VTA. Il existe également un relais glutamatergique entre le vSUB/CA1 et la VTA passant par le BNST [Jalabert et al., 2009] composant de l'amygdale. Les projections BNST-VTA et VTA-BNST ont été confirmées [Massi et al., 2008]. Il a été observé que le BNST contrôle l'activité de la VTA et joue donc un rôle majeur dans le contrôle des comportements associés au circuit de la récompense.

Le vSUB/CA1 accroît la réactivité globale du système DA et permet d'aboutir à une réponse phasique graduée. En retour l'HPC et plus particulièrement vSUB/CA1 reçoit une innervation DA provenant de la VTA [Scatton et al., 1980] formant une boucle de (rétro)contrôle. Etant donné le rôle de la VTA dans le renforcement et l'évaluation de la valeur, et celui de l'HPC dans la mise en mémoire à long terme, il a été proposé que ces structures, avec le striatum, constituent une boucle. L'HPC détecterait les stimulus nouveaux (non mémorisés) ou non prédits, ce qui désinhiberait la VTA. En retour, la libération de DA dans l'HPC modulerait la plasticité à long terme et donc l'apprentissage. La boucle VTA-HPC serait donc déterminante pour l'entrée d'une l'information dans la mémoire à long terme [Lisman and Grace, 2005].

### 3.3.2 Relation entre le cortex préfrontal et l'aire tegmentale ventrale

Au sein du système DA mésocortical, les connections entre la VTA et le PFC sont bien caractérisées. Les neurones DA de la VTA se projettent sélectivement sur les cellules pyramidales des couches V-VI du PFC (zone de potentialisation à long terme et dépression à long terme [Laroche and Jay, 1990], celles-ci innervant en retour ces neurones DA. Après des stimulations vSUB/CA1, la dopamine facilite le développement de la potentialisation à long terme du PFC chez l'animal anesthésié [Gurden et al., 2000]. Tout comme l'HPC et plus particulièrement la région vSUB/CA1, le PFC stimule les neurones du Nacc qui eux même, via le pallidum ventral désinhibent les neurones DA de la VTA. Certaines afférences du PFC contactent dans la VTA des neurones GABAergiques qui innervent directement le Nacc. Cela sous-entend que l'activation du PFC devrait simultanément induire une augmentation de la libération de DA dans le PFC et une diminution de la libération de dopamine dans le Nacc.

Enfin, la DA dans le PFC joue un rôle crucial dans la mémoire de travail. La DA dans le PFC servirait à stabiliser des formes d'activités, typiquement des UP states où une

sous-partie des neurones du PFC ont une activité soutenue [Cohen and Blum, 2002] Yang et Seamans. etc...). On peut faire le rapport entre ce rôle du PFC et l'activité de la DA liée à la récompense. La sélection d'une information et son maintien en mémoire de travail (voie VTA-PFC) serait alors fonction de la récompense qu'elle prédit (voie PFC-VTA).

### 3.3.3 Boucle Cortex Préfrontal - Aire Tegmentale Ventrale - Hippocampe

D'un point de vue fonctionnel, Lisman et Grace suggèrent que la mémorisation d'un évènement est dépendante de deux aspects :

i- la nouveauté : la détection d'une nouveauté par l'HPC induirait une activation des neurones DA de la VTA.

ii- la pertinence : la détection de la pertinence faite par le PPTg activerait les neurones DA de la VTA (figure 3.9).

L'activation simultanée de l'HPC et du PPTg renforcerait le contrôle exercé par les neurones DA sur l'HPC, entraînant la mémorisation de l'objet. Le PFC intervient plus particulièrement dans la planification de l'action, dirigée vers un but.

Comme évoqué plus haut, l'apprentissage et la prise de décision repose sur les interactions entre VTA, PFC et HPC. Au delà des interactions VTA-HPC, impliquées dans la mise en mémoire (voir 3.3.1) et des interactions VTA-PFC, impliquées dans la mémoire de travail et à long terme (voir 3.3.2), il existe plusieurs possibilités d'intégration des informations de ces trois structures. La libération tonique de la dopamine par la VTA module dans le Nacc les influx corticaux via les récepteurs D2 [O'Donnell and Grace, 1995]. La libération tonique de dopamine contrôlerait l'excitabilité du système DA et de façon indirecte la réponse phasique en réponse à des stimuli pertinents sur le plan comportemental. Les afférences glutamatergiques issues du PFC modèleraient le niveau de la libération tonique de dopamine de la VTA vers le striatum.

La libération phasique de la VTA facilite les influx hippocampiques au niveau du Nacc. En effet la libération phasique de la DA induite par la mise en jeu du PPTg facilite sélectivement l'intégration par les neurones accumbiques à la stimulation de l'HPC et plus particulièrement du vSUB/CA1 via les récepteurs D1 [Floresco et al., 2003, Goto and Grace, 2005]. A partir d'expériences fondées sur des enregistrements intracellulaires in vivo, O'Donnell propose que l'HPC et l'amygdale exercent dans le NAcc un contrôle sur

les entrées issues du PFC [O'Donnell and Grace, 1995]. Les neurones du Nacc présentent en effet tout comme les neurones du PFC, une activité qualifiée de bimodale ("up-down") qui semble être dépendante du vSUB/CA1. Cette activité alterne entre une phase d'hyperpolarisation (silencieux = état "down"), et une phase de dépolarisation (actif = état "up") du potentiel de membrane, durant lesquelles des PA peuvent être émis. C'est le vSUB/CA1 qui est responsable de ce plateau de dépolarisation [O'Donnell and Grace, 1995, Grace, 2000]. Le PFC quand à lui déclenche un bref potentiel post-synaptique excitateur qui évoque rarement un PA. Une longue dépolarisation est induite dans le Nacc par le vSUB/CA1, permettant aux influx du PFC de déclencher des décharges de PA dans le Nacc. Ils sont en revanche capable d'induire des potentiels post- synaptiques excitateurs dans le Nacc. Le vSUB/CA1 jouerait donc le rôle d'un filtre, tel une "porte" permettant aux neurones striataux de répondre aux influx du PFC. Le noyau basolatéral de l'amygdale évoque également une dépolarisation des neurones du Nacc permettant aux influx d'origine préfrontale de déclencher un PA dans les cellules du Nacc [O'Donnell and Grace, 1995, Grace, 2000].

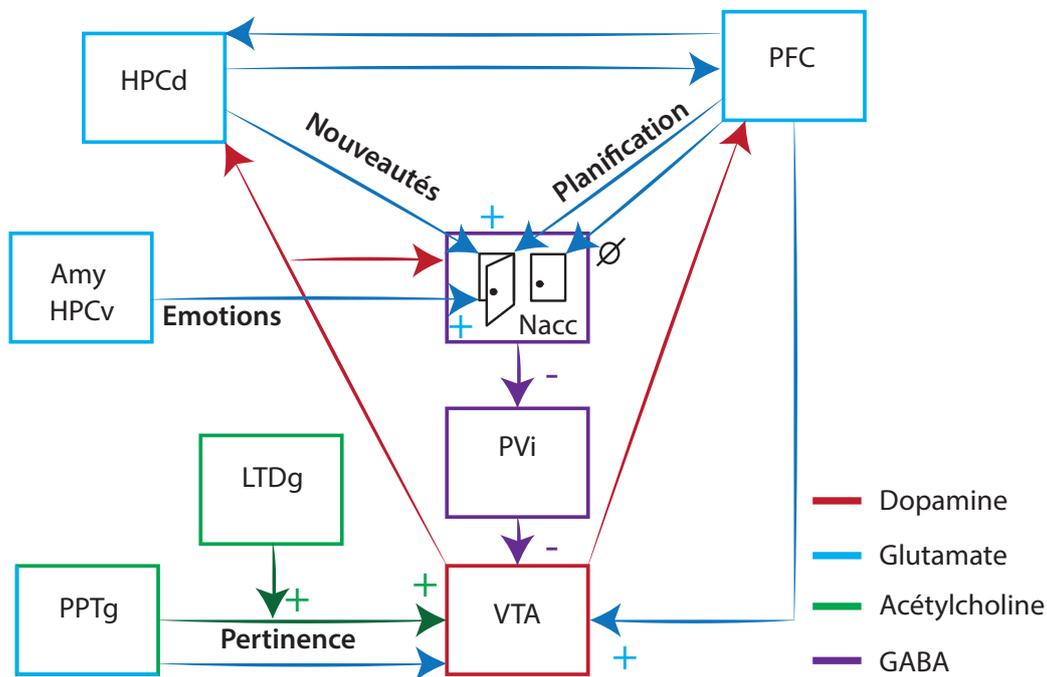


FIGURE 3.9 – Boucle PFC-VTA-HPC.

*d'après Yves Gioanni 2009.*

Le PFC et l'HPC, deux structures jouant un rôle majeur dans les processus d'apprentissage et de mémoire, sont également connectés de façon directe (HPCv, PFC). Dans une

tâche d’alternance spatiale faisant appel à la mémoire de travail, Matt W Jones et son équipe [Jones and Wilson, 2005] montrent une augmentation de la cohérence de phase dans la bande theta (4-12Hz) des potentiels de champs locaux préfrontaux et hippocampiques. Ce phénomène semble être présent essentiellement lorsque l’animal doit faire le choix du bras renforcé à visiter alors qu’il se trouve dans le segment central. Un autre résultat issu de la même expérience, montre que cette cohérence de phase est accompagnée par une précession de phase de l’activité des neurones préfrontaux par rapport au rythme theta hippocampique [Jones and Wilson, 2005]. Outre le fait qu’il s’agit du premier résultat montrant l’existence d’une précession de phase en dehors de la formation hippocampique, ce phénomène apparaît uniquement lorsque l’animal se trouve à la fin du segment central, c’est-à-dire au moment où il doit faire un choix quant au bras correct à visiter. Il apparaît que la DA est essentielle à la synchronisation des réseaux HPC et PFC [Benchenane et al., 2010]. L’injection de DA dans le PFC, on observe une augmentation de cohérence du PFC avec l’HPC dans la gamme theta, sans changement de puissance dans le PFC et l’HPC (figure 3.10 A). Cette augmentation de cohérence s’accompagne d’un changement de la phase des PA des neurones du PFC par rapport au theta de l’HPC (figure 3.10 B, C, D). Ces effets de l’injection de DA chez l’animal anesthésié sont similaires à ceux observés chez l’animal vigile après apprentissage au moment du choix entre les deux bras en Y du labyrinthe. Étant donné que la VTA s’active à ce moment là, on peut donc supposer que la prédiction de récompense, sous la forme de la libération de DA, augmente la cohérence entre HPC et PFC, pour favoriser l’utilisation des informations mémorisées à long terme par la mémoire de travail.

### 3.4 Conclusion

L’objectif de ce chapitre a été d’introduire la neuromodulation dopaminergique provenant de la VTA. La dopamine est impliquée dans divers aspects fonctionnels. Ce chapitre se concentre principalement sur deux de ces aspects.

1. La dopamine “phasique” est aujourd’hui largement considérée comme délivrant un signal d’apprentissage par renforcement encodant une erreur de prédiction de la récompense mais également l’incertitude associée à la récompense
2. La dopamine est son interaction avec le PFC et l’HPC.

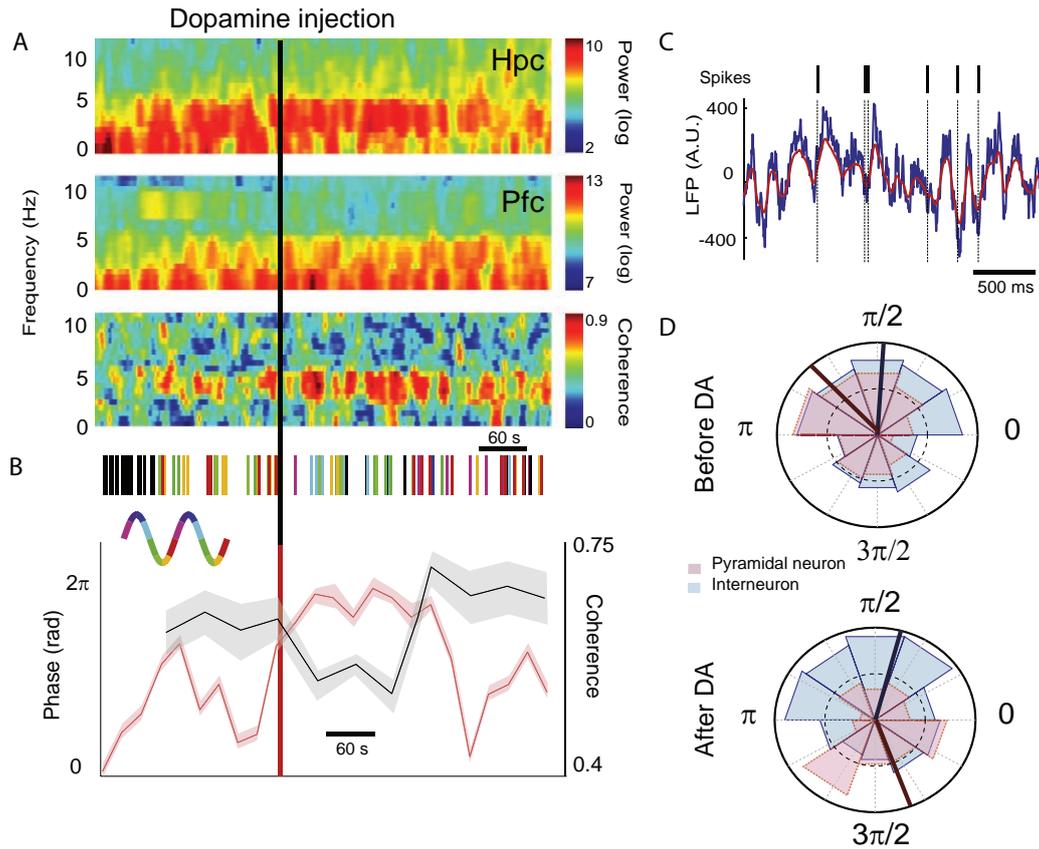


FIGURE 3.10 – La dopamine augmente la cohérence PFC-HPC sur la gamme Theta.

*Benchenane et al. Neurone 2010*

**A-** L'injection de dopamine modifie légèrement les fréquences au cours du temps dans le PFC et l'HPC (haut). Cependant la cohérence est fortement impactée (Bas). **B-** Exemple d'un train de PA d'un neurone pyramidal du PFC, suite à l'injection de dopamine. Les PA en lien avec la phase theta sont colorés en fonction de leurs positions dans le cycle. Les PA indépendants de la phase theta sont de couleur noire (haut). Phase moyenne des PA du PFC (noire) et moyenne de la cohérence au cours du temps (rouge). On remarque que la phase moyenne des PA du PFC après injection de dopamine retourne à une valeur pré-injection en suivant les changements de la cohérence. **C-** Exemple de signal EFP de l'HPC (brut : noir ; filtré sur la gamme theta : rouge) et train de PA d'un neurone pyramidal du PFC. **D-** Préférence de phase des interneurons (bleu) et des neurones pyramidaux (rouge) sur la phase theta du HPC avant (haut) et après (bas) injection de DA

La dopamine libérée dans le PFC induit une augmentation des oscillations synchronisés avec l'HPC (observable par une mesure de cohérence). Comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents ces oscillations synchronisées fourniraient un support favorisant les phénomènes de plasticité Hebbienne et la dopamine signalerait le moment adéquate de l'émergence de ces phénomènes [Seamans et al., 2001, Li et al., 2003, Tierney et al., 2008, Benchenane et al., 2011b, Lisman et al., 2011].



# Méthodes



## 4 | Electrophysiologie du potentiel de champ extracellulaire chez l'animal éveillé.

Notre projet (référence : N°01272.01) a reçu un avis favorable du comité d'éthique (C2EA26) et a donc été autorisé par le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. L'expérimentation est menée sur des souris mâles de la lignée C57bl/6j de 3 mois (Laboratoire Charles River et Janvier) et sur des Rats Wistar mâles de 8 et 18 mois (Laboratoire Janvier), qui ne sont pas d'anciens reproducteurs.

### 4.1 Implantation et conception d'électrodes

Afin de recueillir un potentiel de champ extracellulaire (extracellular field potential, EFP), un signal électrophysiologique majoritairement dominé par les potentiels postsynaptiques neuronaux, nous avons utilisé des électrodes bipolaires pour acquérir des signaux EFP de population ainsi qu'une polytrode pour acquérir des EFP multi-unitaires (multiple unit activity : MUA) et ainsi trier les différents potentiels d'action enregistrés :

#### 4.1.1 Conception d'électrodes bipolaire

Pour ces deux types d'instruments de recueil d'activité EFP, nous avons développé au sein du laboratoire leurs constructions.

##### **Électrode Bipolaire EFP de population**

Au cours de ma thèse, j'ai eu l'opportunité de développer la construction d'électrodes bipolaire permettant d'enregistrer l'activité EFP d'une population de neurones (figure 4.2). Les électrodes d'enregistrement sont conçues à partir d'une bobine de fil d'acier inoxydable entouré d'une gaine de téflon. Le diamètre du fil avec gaine est de  $114,3 \mu\text{m}$  et de  $50,8 \mu\text{m}$  sans gaine. Deux électrodes sont torsadées entre elles à l'aide d'un rotor (30 à 40 tour). Pour les électrodes implantées dans le cortex pariétal (PAR), l'hippocampe dorsal (HPCv) et le cortex orbitofrontal (OFC), l'électrode servant de référence est dénudée sur quelques mm à son extrémité et enroulée sur l'électrode d'enregistrement de manière à

former une boucle serrée, 0.5 mm séparant l'extrémité de l'électrode d'enregistrement. Pour les électrodes implantées dans le cortex préfrontal (PFC) et l'hippocampe ventral (HPCv) les deux extrémités torsadées sont sectionnées au même niveau et écartées l'une de l'autre de manière à ce que les deux fils soient séparés par une distance inférieure à 0.5mm. Ce type d'électrode permet d'avoir une faible distance entre l'électrode d'enregistrement et l'électrode de référence. Elles sont réalisées de manière à ce que les deux points d'enregistrement soient perpendiculaires aux dipôles formés par les cellules pyramidales orientées de manière différente dans ces deux structures.

### **Polytrode d'EFP multi-unitaire**

Steve Didienne, doctorant dans l'équipe de Philippe Faure, a développé un micro système nous permettant de réaliser des EFP MUA (figure 4.1). Son travail nous a permis i) de réduire le nombre d'animaux implantés mais également de ii) de raffiner notre approche afin d'avoir un signal de meilleure qualité. Quatre fils de nichrome gainés (diamètre de 0.1mm) sont tendus parallèlement les uns aux autres, espacés de quelques millimètres. Ceux-ci sont ensuite repliés en deux, de manière à obtenir huit fils et de ce fait les huit points « chauds » constituant la polytrode. Les fils sont maintenus à l'aide d'une pince aimantée du côté des extrémités franches, l'ensemble est ensuite disposé au-dessus d'un rotor. Les huit fils sont ensuite torsadés (50 à 80 tours) sur une longueur d'environ 5 cm. Une fois torsadée, la polytrode ainsi constituée est chauffée à l'aide d'air chaud afin de fondre les gaines et ainsi souder les fils entre eux. La polytrode est ensuite glissée dans une canule préalablement collée sur un support coulissant qui permettra de protéger et guider la polytrode (figure 3.1-B). L'ensemble est ensuite associé à une vis sans fin qui jouera le rôle de micro-descendeur qui permettra de le faire coulisser (figure 3.1-C). Chaque tour de vis, permet de faire descendre la polytrode de 300  $\mu\text{m}$ . Ce micro-descendeur permettra, une fois implanté, de descendre la polytrode à différents niveaux de la VTA afin d'augmenter la probabilité d'être à proximité de neurones DA mais également dans le meilleur des cas, d'enregistrer plusieurs sous-populations. Chaque fil est minutieusement placé sous loupe binoculaire, dans un connecteur bien précis d'un préamplificateur, qui sera fixé ultérieurement sur la tête de l'animal (figure 3.1-D). La dernière étape consiste à abaisser et uniformiser l'impédance des électrodes (comprise entre 150 et 400 kOhms). Pour cela un plaquage à l'or dilué dans une solution de polyéthylène glycol est réalisé. Cette

étape permet de voir la présence ou non de courts-circuits.

### Électrode Bipolaire de stimulation

Ces électrodes de stimulations sont conçues de la même façon que les électrodes implantées dans le PFC et HPCv. Elles sont utilisées pour stimuler électriquement le faisceau médian du télencéphale (median forebrain bundle, MFB). La stimulation électrique du MFB renforce un comportement et l'animal apprend à travailler pour obtenir une récompense intra-crâniale.

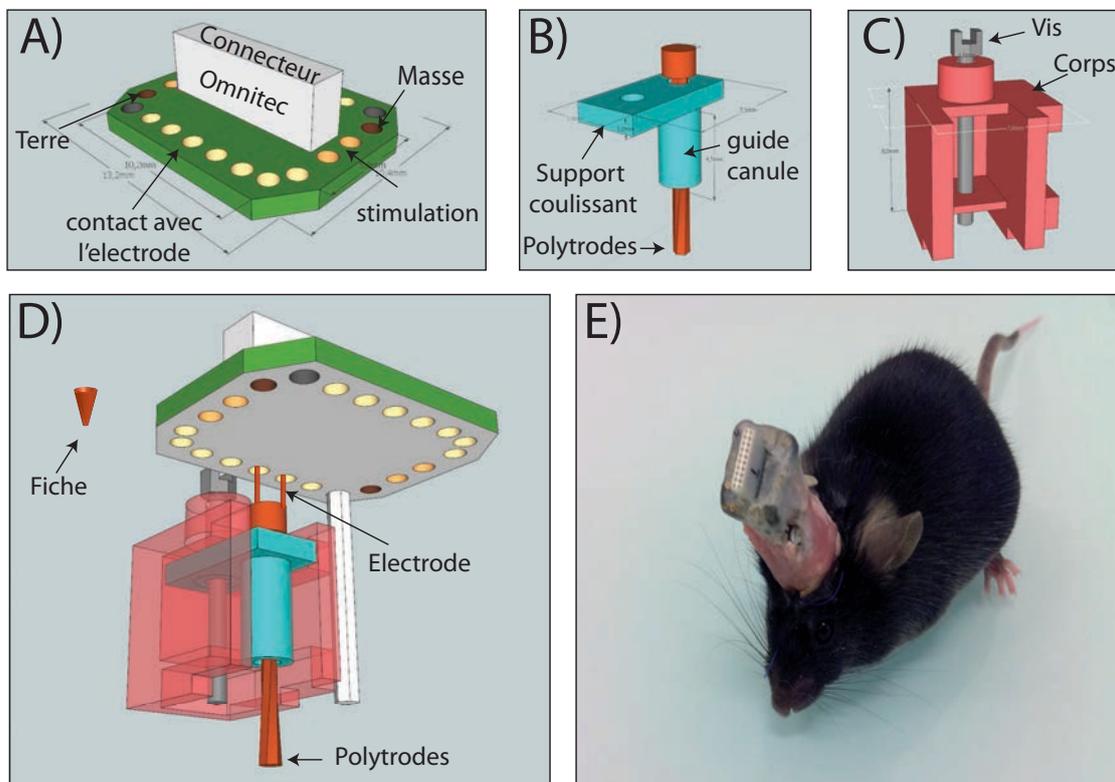


FIGURE 4.1 – Carte d'interface comprenant le micro-descendeur et la polytrode  
 A- Connecteur où vient se fixer le pré-amplificateur, la polytrode et la masse (pour l'animal) et la terre (pour le circuit imprimé : *electrode interface board* = *EIB*) B- Canule où vient se glisser la polytrode et le support coulissant. C- Vis sans fin qui va permettre au support coulissant et la polytrode de descendre. D- Assemblage de A-B-C. La fiche permet de faire la connexion entre l'électrode provenant de la polytrode et l'EIB, en cassant la gaine de teflon du nichrome. E) Illustration de ce système sur une souris implantée.

## 4.2 Chirurgies et implantations

### 4.2.1 Souris

L'anesthésie des souris est induite par un mélange gazeux d'oxygène (2L/min) et d'isoflurane 4%. Une fois l'animal endormi, on administre par injection intrapéritonéale (0.1ml /10g) un mélange de kétamine (100mg/ml) et xylazine (20mg/ml). L'anesthésie est maintenue durant la chirurgie par un régime d'entretien passant par un masque de 0.4L/min et 2% d'isoflurane et la souris est chauffée par une lampe chauffante. Après une heure de chirurgie, une injection intrapéritonéale de saline est injectée afin d'éviter une déshydratation (0.1ml/10g). L'animal est placé dans un cadre stéréotaxique (David Kopf). Après rasage de la tête, le crâne est mis en évidence par une incision médiane de la peau. Le crâne est ensuite foré à l'aplomb des structures d'intérêts selon les coordonnées stéréotaxiques dérivées de Paxinos [Paxinos and Franklin, 2008] à savoir : OFC : 2.6 mm en avant du Bregma , 1.5 mm de latéralité, 1.4-1.9 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau ; PFC : 1.65mm en avant du Bregma , 0.5 mm de latéralité,1.55mm de profondeur à partir de la surface du cerveau ;MFB : 1.4 mm en arrière du Bregma, 1.2 mm de latéralité, 4.8 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau ; PAR : 1.8 mm en arrière du Bregma, 1.2 mm de latéralité, 0.75 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau ; HPCd : 1.94 mm en arrière du Bregma ,1.3 mm de latéralité, 1.6 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau ; VTA :3.1-3.2 mm en arrière du Bregma, 0.5 mm de latéralité, 4.1-4.8 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau. Deux fils d'acier inox, dénudés aux extrémités, sont positionnés sur le cortex, captant les parasites extérieurs et rendant le signal moins bruité au niveau du cervelet (6.84 mm en arrière du bregma ; 1mm en latéralité) et du bulbe olfactif.

### 4.2.2 Rats

L'anesthésie et la chirurgie des rats se déroulent de la même façon que pour les souris. Chez ces animaux, nous avons réalisé uniquement des enregistrements EFP de profondeur dans les zones d'intérêts selon les coordonnées stéréotaxiques dérivées de Paxinos [Paxinos and Watson, 2006] à savoir : PFC : 3.8 mm en avant du Bregma , 0.8 mm de latéralité, 3.8 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau ; dHPC : 3.6 mm en arrière du Bregma , 2.2 mm de latéralité, 2.8 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau ;

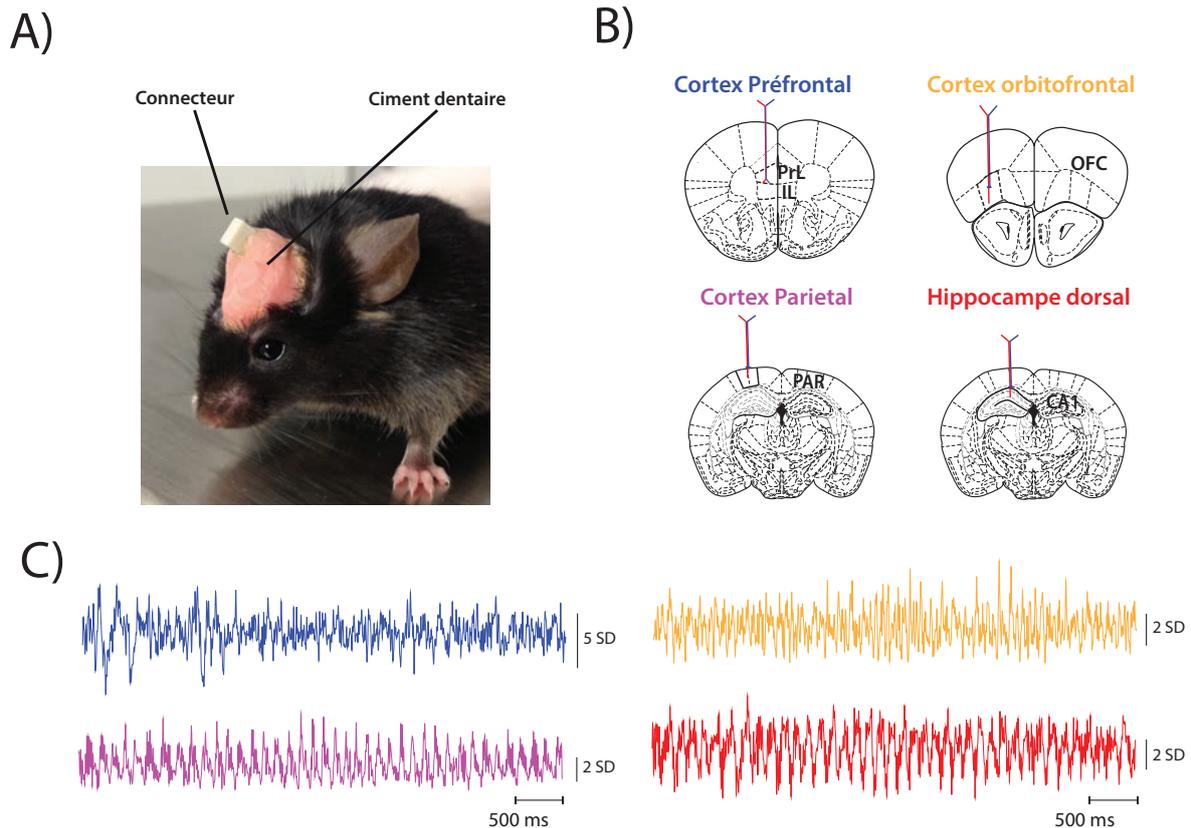


FIGURE 4.2 – **Electrophysiologie de champs de potentiels extracellulaires chez l'animal éveillé**

A- Photo du système d'implantation sur une souris. Les électrodes sont reliées à un connecteur fixé sur le crâne de la souris par du ciment dentaire B- Schéma d'implantation d'électrodes bipolaires, au niveau du PFC, de l'OFC, de l'dHPC et de l'vHPC. C- Exemple des signaux EFP recueillis dans les structures d'intérêt.

PAR : 4 mm en arrière du Bregma, 4 mm de latéralité, 1 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau ; vHPC : 6.3 mm en arrière du Bregma, 5.6 mm de latéralité, 5.3 mm de profondeur à partir de la surface du cerveau.

Après chirurgie les animaux (rats ou souris) sont hébergés dans des cages ventilées dans un portoir (smart flow Techniplast situé dans une salle thermostatée (22+/-)).

### 4.3 Acquisition des enregistrements

Les données sont enregistrées grâce à un système multicanaux (système Neuralynx : 32 canaux). Les enregistrements de type EFP via les électrodes bipolaires sont échantillonnés à 1kHz. Un filtre passe-bas, laissant passer les fréquences inférieures à 300Hz permet

l'acquisition des activités oscillatoires. Les enregistrements EFP MUA, via les mêmes électrodes bipolaires sont échantillonnés à 32kHz. Un filtre passe-haut, laissant passer les fréquences supérieures à 600Hz et un filtre passe bas laissant passer les fréquences inférieures à 6000Hz permettent l'analyse de potentiels d'actions issus de plusieurs cellules.

### 4.3.1 Traitement et analyse des enregistrements

Les potentiels de champs extracellulaires (EFP) que l'on enregistre sont une somme d'oscillations complexes composées de plusieurs signaux sinusoïdaux de fréquences différentes. Par conséquent, une analyse automatique de ce signal est nécessaire afin de pouvoir en extraire les informations biologiques. Les signaux de EFP sont par nature non stationnaires, c'est-à-dire que leurs propriétés spectrales peuvent changer en fonction du temps [Le Van Quyen and Bragin, 2007]. Dans un premier temps, le signal EFP est découpé en fractions supposées stationnaires à l'aide d'une transformée de Fourier rapide glissante. Les caractéristiques fréquentielles au cours du temps de l'EFP en sont extraites de la somme de ces fenêtres temporelles. Dans un second temps, une étude de cohérence, qui permet une évaluation statistique du degré de linéarité entre deux signaux ainsi qu'une évaluation de leurs relations chronologiques, est réalisée.

#### Transformée de Fourier

Transformée de Fourier rapide (Fast Fourier transform, FFT) : Si  $f(t)$  est une fonction du temps  $t$ , intégrable sur  $(-\infty; +\infty)$ , la transformée de Fourier de  $f(t)$ , notée :  $F(f)$ , est définie par :

$$F(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) * e^{-j2\pi ft} dt \quad (4.1)$$

D'après le théorème de Shanon, la fréquence d'échantillonnage  $f_e$  du signal doit être au moins deux fois supérieure à la fréquence maximum observable dite fréquence de Nyquist : C'est-à-dire  $f_e \geq 2 * \text{la fréquence de Nyquist}$ . Donc pour une fréquence de Nyquist de 150 Hz, la  $f_e$  doit être  $\geq$  à  $2 * 150$  Hz, soit  $f_e = 300$  points par seconde.

Ce traitement fait l'hypothèse de stationnarité durant la durée du fenêtrage choisi, quelle que soit la partie du signal considérée. En effet la FFT, ne peut s'appliquer qu'à l'analyse de signaux stationnaires ou supposés comme tels.

Transformée de Fourier rapide glissante : La FFT glissante est une analyse par bloc temporel qui suppose le signal échantillonné stationnaire sur toute la durée du bloc. Pour chaque pas temporel (ou fenêtre), une FFT est appliquée et des spectres instantanés sont calculés. Le signal est découpé au moyen d'une fenêtre ("g") où l'indice  $\tau$  représente le positionnement temporel de cette fenêtre et donc le positionnement du spectre correspondant. La formule suivante résume le principe :

$$F_{\tau}(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) * g(t - \tau) * e^{-j2\pi f(t-\tau)} dt \quad (4.2)$$

D'après l'égalité de Parseval :

$$E = \int_{-\infty}^{+\infty} |f(t)|^2 dt = \int_{-\infty}^{+\infty} |F(f)|^2 df \quad (4.3)$$

Il n'y a pas de perte d'information lors de la transformation. En effet, l'énergie de la représentation fréquentielle est égale à l'énergie de la représentation temporelle. L'analyse spectrale décompose chaque segment (c'est-à-dire, une sinusoïde complexe) en une somme de sinusoïdes simples de fréquences, et d'amplitudes différentes, telle que la sommation de toutes ces sinusoïdes redonne le signal initial.

La FFT fait émerger les principales fréquences de synchronisation du réseau enregistré, correspondant à la répartition de l'activité électrique (Amplitude (volt) ou Puissance (volt<sup>2</sup>)) de chaque sinusoïde qui compose le signal. La longueur de la fenêtre est choisie pour respecter cette hypothèse. Ce choix influence directement la résolution de la composition : plus la fenêtre  $g$  est petite, meilleure sera la résolution temporelle, mais moins bonne sera la résolution fréquentielle et inversement. Si une haute résolution fréquentielle est nécessaire alors une longue fenêtre temporelle  $g$  sera utilisée et il sera difficile de respecter l'hypothèse de stationnarité. Les intervalles  $[-\frac{\Delta t}{2}; +\frac{\Delta t}{2}]$  et  $[-\frac{\Delta f}{2}; +\frac{\Delta f}{2}]$  définissent le plan temps-fréquence. La relation, dite d'Heisenberg-Gabor, relie la durée de l'observation à la largeur de bande d'un signal. Il est impossible d'avoir à la fois une localisation parfaite en temps fréquence. Si l'on cherche à établir une représentation temps-fréquence d'un signal, il est donc nécessaire de trouver le meilleur compromis entre résolution temporelle et résolution fréquentielle. La forme, la longueur de cette fenêtre  $g$  ainsi que le pas d'incrément  $t$ , sont des paramètres fixés avant l'analyse.

### La transformée en ondelette :

Dans les années 1980, un nouvel outil mathématique, appelé transformée en ondelette est apparu. Elle permet d'analyser le signal EFP sur un temps court (de l'ordre de la seconde par exemple). Ceci est nécessaire pour étudier des évènements précis au niveau du signal EFP en lien avec des phénomènes cognitifs durant des tests de comportement. En effet, la qualité, en termes de biais et de variance, des estimations non paramétriques des densités spectrales, est conditionnée par le nombre d'échantillons disponibles. Pour des observations de courte durée, lorsque l'on diminue le nombre d'échantillons et la fenêtre d'échantillonnage avec la FFT, les estimations deviennent critiques et des biais apparaissent (hypothèse de stationnarité non respectée, effets de bords) (figure 4.3). Lors de certaines tâches cognitives, il faut disposer de méthodes qui puissent estimer la relation entre ces signaux. Le recours à des méthodes paramétriques pour les estimations spectrales peut alors s'avérer nécessaire. L'inconvénient majeur de la FFT glissante est que la longueur de la fenêtre étant fixée, il n'est pas possible d'analyser simultanément des phénomènes dont les échelles de temps sont différentes. Nous avons choisi d'appliquer une transformée en ondelette qui ne privilégie aucune échelle particulière impliquant des fenêtres d'analyse de longueurs dynamiques. L'analyse est réalisée au moyen d'une fonction d'analyse spécifique  $\psi$  correspondant à une oscillation à durée limitée appelée ondelette mère normée à 1 centrée au voisinage de  $t = 0$  et ayant une valeur moyenne égale à zéro. Elle oscille en prenant des valeurs positives et négatives. Ainsi, la transformée en ondelette est définie par le produit de convolution entre le signal EFP et une forme dilatée de l'ondelette d'analyse. Nous avons choisi d'utiliser une transformée en ondelettes particulière, la transformée de Morlet. L'analyse est réalisée au moyen d'une fonction spécifique  $\psi$ , correspondant à une oscillation de durée limitée appelée ondelette mère. La décomposition du EFP est réalisée par comparaison de l'ondelette à divers morceaux du signal. Ainsi, la transformée en ondelette est définie par le produit de convolution entre une forme dilatée de l'ondelette mère et le signal brut.

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \psi(t) dt = 0 \quad (4.4)$$

La transformation en ondelettes permet d'appliquer une analyse multi-résolution au signal étudié. Par leurs propriétés de compression et d'étirement, les ondelettes s'adaptent automatiquement aux différentes composantes du signal. Quand l'ondelette est dilatée,

l'analyse se concentre sur les composants du signal qui oscillent lentement, quand elle est contractée, elle se concentre sur les oscillations rapides comme celle contenues dans une discontinuité de signal. Des ondelettes filles  $\psi(a,b)$  sont créées à partir de l'ondelette mère  $\psi$ , par translation et compression/étirement de cette dernière. Pour toute échelle  $a$  et toute position  $b$ , une ondelette fille est définie par l'équation :

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}}\psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (4.5)$$

La dilatation change l'étendue temporelle de l'ondelette ( $a > 1$  augmente l'étendue temporelle,  $a < 1$  la réduit), tandis que la translation localise l'ondelette dans le temps. La transformée en ondelettes continue d'un signal  $S$  correspond alors à la projection du signal  $S$  sur la base de fonctions formées par les ondelettes filles  $\psi(a,b)$ .  $C(a,b)$  de  $S(t)$  est alors une fonction des deux variables  $a$  et  $b$  :

$$C_s(a,b) = \int_{-\infty}^{+\infty} s(t)\overline{\psi_{a,b}}dt \quad (4.6)$$

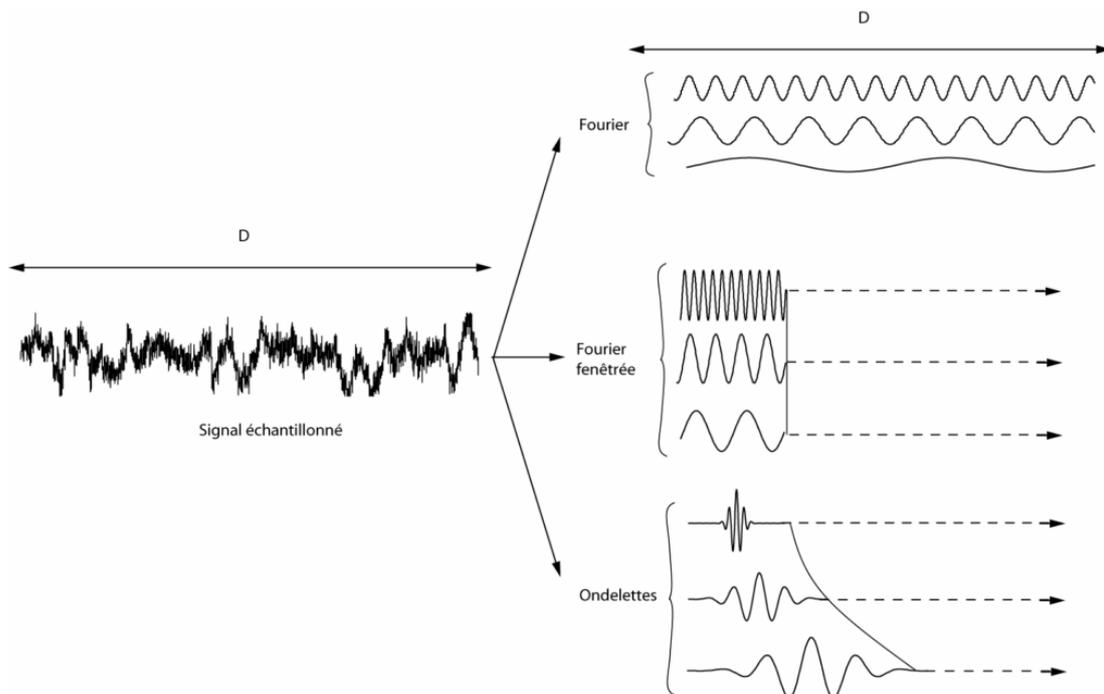


FIGURE 4.3 – Comparaison entre la transformée de Fourier et la transformée en ondelette

## Cohérence

Cohérence FFT L'estimation de la cohérence entre deux signaux permet de mesurer le couplage entre deux phénomènes oscillatoires stationnaires. La cohérence est une mesure mathématique, finie et normalisée, de la corrélation entre les spectres fréquentiels de deux signaux indépendants. Elle peut être définie comme la densité de corrélation croisée entre deux signaux :

$$|\rho_{xy}(f)|^2 = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f) \cdot S_{yy}(f)} \quad (4.7)$$

$S_{xx}(f)$  et  $S_{yy}(f)$  sont les densités spectrales de deux signaux X et Y.  $S_{xy}$ , la densité interspectrale (spectre croisé) entre les processus X et Y.

Une cohérence de valeur 0 indique une indépendance entre les signaux, une valeur de 1 reflète une relation linéaire.

Cohérence d'ondelette :

L'analyse de cohérence par ondelettes a le même but que celui de la cohérence de Fourier. Elle trouve des "motifs" en temps-fréquence où les signaux covarient mais n'ont pas nécessairement une haute puissance commune. La cohérence par ondelettes de deux signaux est décrite par :

$$|\rho_{xy}(f)|^2 = \frac{|L(S_{xy}(f))|^2}{L(S_{xx}(f)) \cdot L(S_{yy}(f))} \quad (4.8)$$

où L est un opérateur de lissage ressemblant à l'ondelette mère. Sans lissage il n'est pas possible de réaliser une cohérence d'ondelette. Ce lissage est réalisé aussi bien en fréquences qu'en temps.

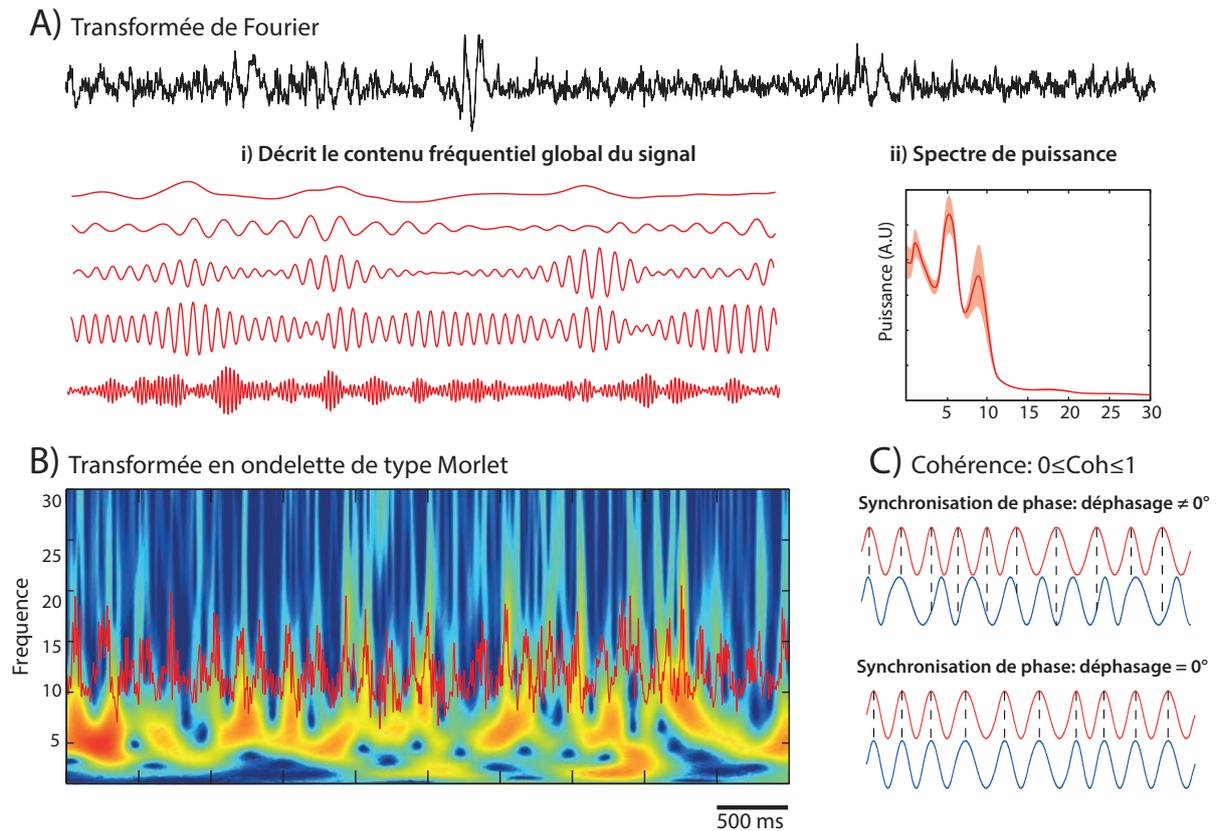


FIGURE 4.4 – Résumé des méthodes de traitement du signal utilisés

### 4.3.2 Traitements et analyses des EFP MUA

La pertinence des données MUA dépend de façon critique de l'identification de l'activité de chaque neurone. Le classement totalement supervisé par l'expérimentateur est particulièrement coûteux en temps, et difficile à effectuer en pratique en raison de la taille des données (enregistrements de plusieurs dizaines de minutes, sur quatre à huit électrodes). De ce fait, nous avons mis à profit des méthodes computationnelles de classement de données temporelles, c'est-à-dire de "spike sorting" (tri de PA). Les grandes étapes de l'algorithme de classification des PA sont les suivantes : (1) détection des PA, (2) extraction des caractéristiques des formes des PA et (3) classification (ou "clustering") des PA sur la base de leurs propres caractéristiques.

#### Extraction des PA :

Un seuil est imposé sur au moins une des voies d'enregistrement de manière à isoler les évènements, dont les PA, dépassant l'amplitude de ce seuil (figure 4.5-A). La forme du PA

gardée pour l'extraction de ses caractéristiques correspondait ainsi à  $n$  valeurs du potentiel (typiquement,  $n=32$ ) sur les différentes (4 ou 8) électrodes, centrées temporellement sur le pic du PA. L'extraction des caractéristiques des PA propres à chaque neurone est définie de façon automatisée : classiquement, les caractéristiques des PA utilisées pour le clustering sont définies par l'amplitude entre pics négatifs et positifs, sa largeur. Il est impossible de prédire quelles caractéristiques sont optimales pour discriminer deux PA dans un jeu de données inconnues. Il a été proposé de procéder à une analyse en composantes principales (ACP, [Abeles and Goldstein, 1977, Lewicki, 1998]) qui fournit une projection de la forme des PA sur un espace (généralement à deux ou trois dimensions) maximisant la variance des données. Toutefois, ces dimensions ne fournissent pas forcément les caractéristiques permettant de distinguer des PA, c'est-à-dire des dimensions où les données se projettent selon une distribution multimodale. Enfin, l'ACP considère les données comme des observations indépendantes, alors que la forme d'un PA est un signal fondamentalement temporel. Par conséquent, nous avons procédé à une analyse par ondelettes de Haar (fonction carré) des formes des PA. Brièvement, une transformation par ondelette est une représentation en temps-fréquence du signal, défini comme la convolution entre le signal (le potentiel) et une fonction d'ondelette. Chaque ondelette est une version dilatée, contractée et/ou translatée d'une fonction ondelette « mère ». Les versions contractées des ondelettes correspondent aux composants à haute fréquence du signal, tandis que les versions dilatées correspondent aux composants de basse fréquence. Le choix de notre fonction d'ondelette permet d'exprimer les caractéristiques des PA avec relativement peu de coefficients [Quian Quiroga et al., 2004]. Chaque coefficient est une représentation du PA sur une électrode, à différents temps et fréquences. Nous avons sélectionné les  $c$  coefficients ayant une distribution la plus éloignée de l'unimodalité (typiquement,  $c=3$ ), en faisant l'hypothèse qu'ils permettent la meilleure discrimination des PA. Pour automatiser cette sélection, nous avons utilisé un test de normalité (Kolmogorov-Smirnov) en mesurant la déviation par rapport à la normalité comme signe de distribution multimodale [Quian Quiroga et al., 2004].

### **Classification :**

Le clustering est fondé classiquement par un clustering de type k-means. Dans cette classification non supervisée, un algorithme itératif détermine des centroïdes (“barycen-

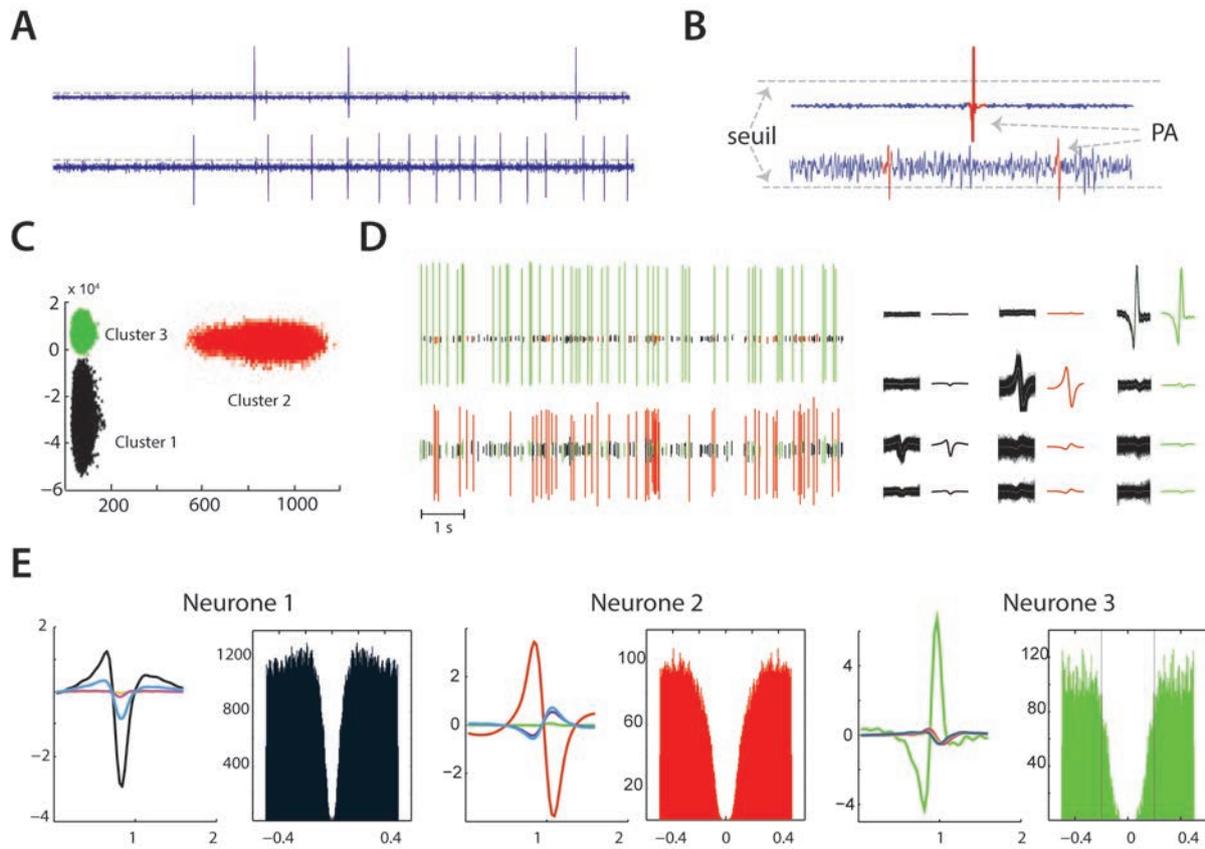


FIGURE 4.5 – **Extraction et classification des neurones dopaminergiques.**

tre” des classes de PA dans l’espace des coefficients d’ondelette ou d’ACP) ainsi que l’appartenance des PA aux  $k$  classes définies par ces centroïdes. Cet algorithme est itératif car à chaque étape, on calcule les coordonnées des centroïdes de chaque classe en fonction des coordonnées des PA, puis on redétermine l’appartenance des PA aux différentes classes sur la base de leurs distances aux centroïdes. Ces deux étapes sont répétées jusqu’à convergence. Cependant, le  $k$ -means considère les covariances des données dans l’espace des coefficients comme étant diagonales, égales et petites. Par conséquent, nous avons préféré utiliser un algorithme par expectation-maximisation basé sur une mixture de gaussiennes (EM-GM). Cet algorithme permet notamment, en pondérant les distributions gaussiennes modélisant les données dans chaque dimension, i) de trouver des classes de tailles différentes, ii) ayant des formes plus irrégulières, non stationnaires (changement léger de forme du PA après application d’un agent pharmacologique, par exemple), et iii) d’éliminer les données n’appartenant à aucune classe car cet algorithme est probabiliste et non déterministe comme le  $k$ -means. Enfin, la pertinence du classement automatique est évaluée par l’expérimentateur, sur la base des formes des PA regroupées par classes,

et grâce aux autocorrélogrammes basés sur les temps des PA. En effet, l'émission de PA est suivie d'une période réfractaire, ainsi la distribution des temps relatifs des PA d'une classe (donc d'un neurone), doit montrer une irrégularité (un vide) autour de zéro, ce qui signale une bonne classification (figure 4.5-B et C). Une étape de prétraitement est effectuée visant à réduire les artefacts à l'aide d'un algorithme fait sous Matlab, puis nous attribuons chaque cluster à un neurone. Globalement, l'utilisation d'enregistrements EFP MUA stables et peu bruités, couplée à l'analyse par ondelette et à la classification par l'algorithme EM-GM, a permis d'isoler de façon très satisfaisante les activités des neurones individuels.

### Caractérisations de l'activité de décharges des neurones

L'activité spontanée des neurones est caractérisée par la fréquence de décharge moyenne et instantanée ainsi que par le pourcentage de PA compris dans les bouffées de PA (ceci reflétant l'activité phasique des neurones DA). La fréquence de décharge moyenne est calculée en dénombrant le nombre de PA sur des fenêtres glissantes de 1 seconde décalées de 0,05 secondes et moyennées sur 20 minutes pour les expériences en openfield et 30 minutes pour les expériences « au repos ». La fréquence instantanée est calculée au cours du temps en dénombrant le nombre de PA par seconde. Le pourcentage de PA compris dans les bouffées, %SWB est calculé en dénombrant le nombre de PA dans les bouffées rapporté au nombre de PA total. Les bouffées sont identifiées comme des éléments discrets consistant en une séquence de PA initiée par un intervalle entre deux PA inférieur à 80ms et terminée par un intervalle de temps entre le dernier PA de la bouffée et le suivant supérieur à 160ms.

#### 4.3.3 Critères d'identifications de la nature dopaminergique des neurones

L'identification des neurones DA est tout d'abord effectuée grâce à leur caractéristiques électrophysiologiques : fréquence de décharge entre 1 et 10 Hz avec une activité tonique et régulière et une activité phasique occasionnelle, un PA triphasique avec une post-hyperpolarisation marquée et une durée entre la phase dépolarisation et d'hyperpolarisation supérieure à 0,6ms. Dans quelques cas, une confirmation pharmacologique de la nature DA des neurones est effectuée. Ceci n'est pas systématique du fait de l'action

des substances pharmacologiques sur l'état d'activité de la souris lors des tâches comportementales. Cette confirmation pharmacologique est effectuée en administration par voie intra-péritonéale 1mg/kg de quinpirole, agoniste des auto-récepteurs de type D2, ce qui diminue de plus de 50% l'activité des neurones DA, suivie d'une injection i.p de 1mg/kg d'étilopride, antagoniste D2, restaurant la fréquence de décharge spontanée d'un neurone DA (figure 4.6). Les neurones ne correspondant pas à ses critères sont considérés comme non-DA.

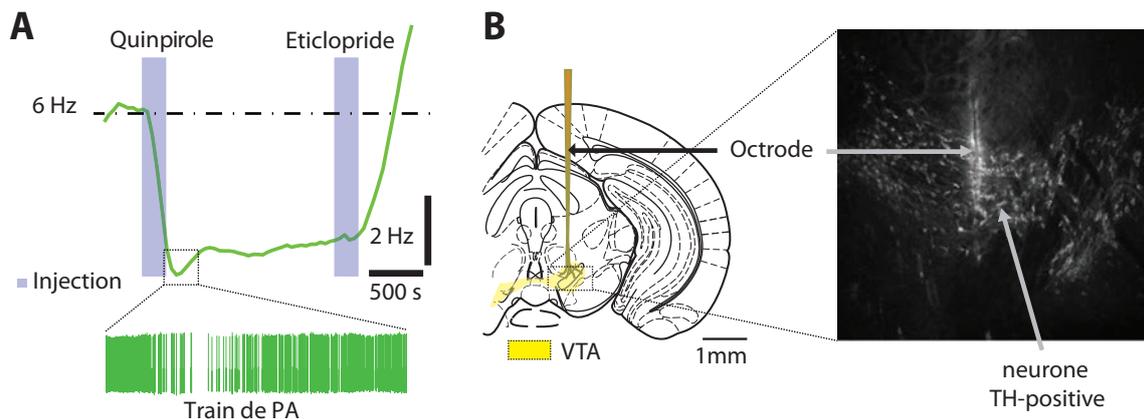


FIGURE 4.6 – Confirmation pharmacologique de la nature dopaminergique et histologique des neurones issues de l'aire tegmentale ventrale.

Au sein du laboratoire du Philippe Faure, chez la souris anesthésiée, une classification a catégorisé les paramètres de bouffées et de fréquence de décharge afin de classer les neurones DA en 4 catégories [Mameli-Engvall et al., 2006] :

- Les neurones LFB (Low-frequency and low bursting-firing= basse fréquence et faible décharge en bouffées) caractérisés par une fréquence de décharge  $< 5\text{Hz}$  et un pourcentage de PA en bouffées  $< 20\%$
- Les neurones LFHB (Low-frequency and high bursting-firing= basse fréquence et forte décharge en bouffées) caractérisés par une fréquence de décharge  $< 5\text{Hz}$  et un pourcentage de PA en bouffées compris entre 20 et 60%
- Les neurones HFLB (High-frequency and low bursting-firing = haute fréquence et faible décharge en bouffées) caractérisés par une fréquence de décharge  $> 5\text{Hz}$  et un pourcentage de PA en bouffées  $< 40\%$
- Les neurones HFHB (High-frequency and high bursting-firing = haute fréquence et forte décharge en bouffées) caractérisés par une haute fréquence de décharge et

un important pourcentage de PA en bouffées

# Résultats



# 5 | Exploration sous incertitude

## 5.1 Introduction

Faire des choix appropriés nécessite d'apprendre la valeur des options disponibles [Schultz, 2005, Rangel et al., 2008, Rangel et al., 2008]. Les théories de la prise de décision suggèrent que les individus analysent les coûts et les bénéfices potentiels de chacune des alternatives qui se présentent à eux. C'est en fonction de ces analyses qu'ils peuvent guider leurs actions et choisir la meilleure option. Dans ce contexte de prise de décision, deux concepts s'opposent : l'exploitation et l'exploration. D'un côté, nous sommes tentés de choisir des actions connues, qui rapportent une récompense certaine (exploitation de nos connaissances) mais de l'autre nous sommes tentés par une solution inconnue mais pouvant être potentiellement plus avantageuses (l'exploration d'autres possibilités).

L'exploration est la phase pendant laquelle l'individu recueille activement des informations sur les différentes propositions qui s'offrent à lui. Il tente de réduire ainsi le degré d'incertitude lié à ces différentes alternatives. C'est un mécanisme essentiel qui permet de dépasser le cadre rassurant mais rigide des comportements produits par l'exploitation et d'apporter ainsi de la nouveauté. L'exploration se produit généralement dans un cadre d'apprentissage lorsque les conséquences des choix sont en train d'être évaluées. Une fois que les conséquences des actions possibles ont été estimées, l'individu peut utiliser cette connaissance de l'environnement pour exploiter efficacement les sources de récompense. Toutefois, lorsque le résultat d'une action est aléatoire, l'incertitude demeure sur le résultat de cette action lors de son renouvellement. Cette variabilité connue mais non-réductible du résultat d'une action, comme dans une loterie, est appelée l'incertitude attendue ou risque.

Il a été largement démontré que la motivation à effectuer une action est modulée par l'incertitude attendue et conduit donc parfois à la prise de risque. Chez l'homme cette prise de risque est considérée comme un processus d'exploitation : l'incertitude est connue. Chez les animaux, il est difficile de faire la distinction entre une motivation pour explorer ou exploiter une source de récompense probabiliste, car on ne peut pas vraiment

savoir si ceux-ci continuent de réduire l'incertitude « attendue » en explorant ou s'ils sont attirés par ce "connu-inconnu" et donc exploitent les sources de récompense. Néanmoins, l'influence de l'incertitude sur un comportement peut être évaluée expérimentalement et c'est dans ce cadre que nous nous sommes intéressés aux mécanismes neuronaux sous-tendant la prise de décision en situation d'incertitude.

Une des structures impliquées dans le contrôle de ces mécanismes est le système DA. En effet, les neurones DA encodent une erreur de prédiction de récompense (récompense obtenue moins attendue). Cette erreur servirait à évaluer la valeur des options : une action qui amène à plus (ou moins) de récompense que prévu voit sa valeur augmenter (ou diminuer). Les erreurs de prédiction peuvent également servir à estimer l'incertitude. Si une action induit souvent des erreurs de prédiction (positives et négatives), alors ses conséquences sont incertaines. Inversement une absence d'erreur de prédiction indique la certitude. Ainsi, la dopamine pourrait également exercer un rôle dans la valeur de l'incertitude et les processus d'exploration. De plus, la valeur subjective et l'incertitude sont encodées par des zones cérébrales connectées, aux noyaux DA, comme les cortex frontaux. Nous nous sommes donc intéressés à la dynamique de la boucle méso-cortico-limbique dans une tâche de prise de décision sous incertitude.

Il a été suggéré que les neurones DA chez le singe, encodent l'incertitude sous la forme d'une rampe tonique d'activité entre la présentation d'un stimulus prédictif et une récompense probabiliste [Fiorillo et al., 2003a]. D'autres études [Fiorillo et al., 2013, Lak et al., 2014] suggèrent que la valeur subjective, composée de l'espérance (moyenne) de la récompense et de l'incertitude, est encodée totalement dans l'activité phasique "prédictive" (au moment du stimulus). Cependant ces tâches sont passives : l'animal apprend qu'un stimulus prédit une récompense (avec une certaine probabilité) mais n'explore pas. Il serait donc intéressant d'étudier l'activité DA dans une tâche opérante sous incertitude. Des neurones de l'OFC du singe encodent l'incertitude (variance) de la récompense, ce sont d'ailleurs des neurones distincts de ceux codant la récompense moyenne [Schultz, 2010]. Des études chez l'Homme (signal BOLD en IRMf) suggèrent que l'incertitude serait encodée à la fois par une activité brève et immédiate et par une activité plus soutenue (plusieurs secondes), rappelant la rampe des neurones DA [Demanuele et al., 2015]. Ces résultats, du fait de la faible résolution temporelle de l'IRM, sont sujet à caution. Des réponses immédiates ont été observées dans les gyrus parahippocampiques et temporaux,

l'insula et le cingulaire antérieur, ainsi que d'autres points focaux des cortex frontaux et pariétaux [Huettel et al., 2005, Preuschoff et al., 2006]. Une réponse maintenue plus longtemps est souvent observée pendant l'anticipation du résultat, mais les zones activées diffèrent selon l'étude : insula, striatum et noyaux DA [Schultz et al., 2008], PFC médian, OFC et HPC [Ablner et al., 2009], striatum [Dreher et al., 2006], striatum insula, vmOFC [Symmonds et al., 2010], pariétal [Symmonds et al., 2011]. Ces résultats ont deux implications : ils suggèrent que l'encodage de cette incertitude et de l'exploration semble bien plus distribué que dans les seuls neurones DA, mais aussi que des techniques à plus forte résolution temporelle comme les EFP, sont requises pour mieux appréhender la dynamique de la boucle méso-cortico- limbique.

L'approche que nous avons développé est fondée sur un paradigme expérimental qui a été mis en place dans l'équipe [Naudé et al., 2016]. Ce protocole répond à une série d'exigences qui se sont révélées difficiles à réunir, c'est-à-dire, des enregistrements simultanés de l'action sélectionnée, l'exécution de l'action, l'activité électrique en plusieurs points du cerveau (VTA et EFP corticaux), dans un environnement comprenant des récompenses et de l'incertitude contrôlées.

### 5.1.1 Tâche de décision sous incertitude

Cette tâche est une version spatiale, pour les souris, d'une tâche du problème du bandit manchot. Dans ce système, les souris doivent effectuer une séquence de choix entre les emplacements explicitement marqués au sol pour obtenir une stimulation intracrânienne (ICSS). La stimulation placée dans le MFB, est traduite par l'animal comme une récompense. Les souris sont donc placées dans une arène circulaire dans laquelle trois points, des cibles, formant un triangle équilatéral (50 cm de côté), sont marqués au sol. Ces points sont le centre d'une zone dans laquelle l'animal reçoit une récompense. L'animal ne peut obtenir deux récompenses consécutivement dans la même zone. Ainsi les souris alternent entre les cibles pour obtenir une récompense. Initialement chaque point est associé à une probabilité de 100% de recevoir la récompense. Les animaux vont alors alterner d'un point vers un autre. Une fois ce comportement acquis, dans une deuxième étape, l'incertitude est mise en place en associant à chaque cible une probabilité différente d'obtenir une récompense : 100% pour la zone A, 50% pour la zone B et 25% pour la zone C. Les animaux réadaptent leurs trajectoires et leurs choix.

Le processus peut donc se décrire comme une succession de choix binaires entre deux options. Lorsque l’animal est sur le point A, il a le choix entre le point B ou C. Lorsqu’il est en B, il a le choix entre A et C... Sur chaque cible, les souris doivent choisir quel sera leur prochain choix mais aussi comment elles y arrivent (chemin direct ou indirect). Ce jeu met donc en œuvre un processus de décision markovien constitué de trois états (A, B, C), correspondant à chacun des emplacements récompensants, et une fonction de transition, correspondant aux proportions de choix dans les trois paris. Les analyses du comportement de l’animal sont principalement fondées sur les paramètres suivants :

- La répartition, définie comme étant la proportion de cibles visitées par l’animal au cours d’une session.
- La matrice de transition qui décrit la proportion des transitions d’une cible vers un autre.
- La durée de la transition entre deux cibles.

L’analyse du comportement des souris a permis de suggérer que celles-ci accordent une valeur positive à l’incertitude [Naudé et al., 2016]. Ce résultat a pu être mis en évidence par une approche computationnelle détaillée ci-après.

### 5.1.2 Exploration et incertitude

La théorie de l’apprentissage par renforcement introduit un paramètre ( $\beta$ , “température inverse”), qui permet de rendre compte de façon ad hoc des choix “non optimaux” de l’animal. Plus la température est faible, plus l’animal choisit l’option conduisant à maximiser l’obtention de récompense ; plus elle est élevée, plus ses choix sont aléatoires. Cette théorie formalise donc l’exploration comme du bruit dans les décisions. Plus précisément, la probabilité du choix A, entre deux options A et B de valeurs respectives  $V_A$  et  $V_B$ , est modélisée par l’équation :

$$p(A) = \frac{1}{1 + \exp(-\beta(V_A - V_B))} \quad (5.1)$$

Dans cette équation, le paramètre  $\beta$  détermine la variabilité des choix et exerce une forte influence sur l’exploration. Plus  $\beta$  est grand plus la probabilité d’un choix A (exploitation) augmente rapidement avec la différence ( $V_A - V_B$ ). Si  $\beta$  diminue, les choix sont plus variables et donc exploratoires.  $\beta$  contrôle la balance entre l’exploration (petite valeur de  $\beta$ ) et l’exploitation (grande valeur de  $\beta$ ). L’équation 5.1, peut être utilisée

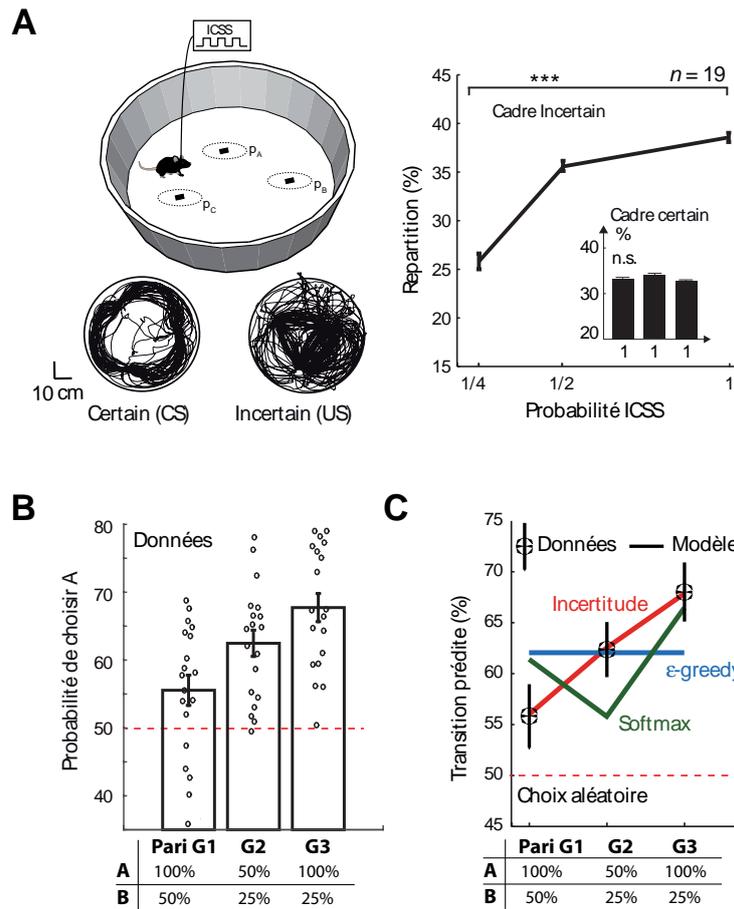


FIGURE 5.1 – Tâche de décision sous incertitude

**A-** Les souris doivent effectuer une séquence de choix entre des emplacements explicitement marqués au sol pour obtenir une stimulation intracrânienne (ICSS). Deux types de session sont étudiées : Certain (ou déterministe, les cibles sont associées à une récompense délivrée dans 100% des cas) et incertain (les cibles sont associées à une récompense délivrée dans 100, 50, et 25% des cas respectivement) (Droite). Répartition des choix de l'animal. En phase déterministe les animaux passent en proportion le même nombre de fois sur les trois récompenses (inset). Dans le cadre incertain les animaux répartissent le nombre de visite en fonction de la probabilité de la récompense. **B-** Fonction de transition. Lorsque une souris se situe sur une cible, elle a le choix entre deux cibles. On distingue trois paris  $G_1$ ,  $G_2$  et  $G_3$ . La fonction de transition représente la probabilité de choisir l'option maximale pour chacun des paris. On notera que dans le pari  $G_1$  lorsque l'animal doit choisir une récompense entre 100 et 50%, la cible associée à une récompense certaine 100%, n'est choisie que dans 55% des cas. Ceci indique une attirance particulière de la souris pour le cible à 50%. De manière générale, la proportion des choix d'exploitation (choix avec la plus grande probabilité de récompense) dépend du pari  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ . **C-** Ces données sont utilisées pour contraindre les modèles d'apprentissage par renforcement. Seul le modèle prenant en compte l'incertitude associée à la probabilité de recevoir une récompense permet d'expliquer les données (Modifié d'après Naudé et al 2016).

comme modèle pour analyser les choix des animaux. Cet ajustement se fait à l'aide du paramètre  $\beta$ . Dans le cas de notre expérience avec les trois zones,  $\beta$  est ajusté sur les moyennes de trois choix distincts : ( $G1 = V_A = 100, V_B = 50$ ,  $G2 = V_A = 50, V_B = 25$  et enfin  $G3 = V_A = 100, V_B = 25$ ). L'optimisation de cet ajustement met en évidence que les données expérimentales ne peuvent être reproduites correctement par ce modèle [Naudé et al., 2016]. Pour que celles-ci soit correctement estimées, il faut adapter le modèle et introduire un paramètre  $\phi$ . Ce paramètre dépend de l'incertitude, ici définie comme la variance de la récompense,  $\phi_i = \phi(p_i(ICSS)(1 - p_i(ICSS)))$  associée à chaque choix  $p_i = 100, 50, 25$ . L'incertitude est donc maximale pour la probabilité de 50% et nulle pour 100% et 0%. On a alors :

$$p_A = \frac{1}{1 + e^{-\beta(V_A + \phi_A - V_B - \phi_B)}} \quad (5.2)$$

Ce modèle a donc deux paramètres :  $\beta$  et  $\phi$  qui décrivent respectivement la variabilité du choix (exploration/exploitation) et le surplus de valeur à l'incertitude. Ce surplus est proportionnel à l'incertitude associée aux récompenses. Les résultats obtenus au laboratoire [Naudé et al., 2016] mettent en évidence que ce modèle est le plus approprié (parmi un grand nombre de modèles testés). Ces données suggèrent que les souris attribuent une valeur positive à l'incertitude associée à une récompense. En d'autres termes, les souris attribuent une valeur à l'information potentiellement gagnée en explorant une issue incertaine, qui les pousse à être curieuses et à explorer leur environnement. Au cours de cette thèse j'ai cherché à détailler les mécanismes sous-tendant l'encodage de l'incertitude durant des prises de décision i) par les neurones DA et ii) différentes structures cérébrales (hippocampe = HPC ; cortex prélimbic = PFC ; cortex pariétal = PAR et cortex orbitofrontal = OFC).

## 5.2 Résultats

Notre objectif a été d'analyser l'activité de différents circuits au cours de la tâche et de déterminer s'il existe des marqueurs électrophysiologiques des variables de la tâche, i.e. la valeur des options, l'erreur de prédiction de récompense, l'incertitude attendue ; ou éventuellement les deux paramètres du modèle rendant compte des choix, i.e. deux paramètres  $\phi$  et  $\beta$ . Pour ce faire, les souris ont été implantées avec, des octrodes dans la

VTA ou des électrodes bipolaires dans le PFC, l'HPC mais aussi le PAR et l'OFC des zones cérébrales impliquées dans les prises de décisions, et qui encodent potentiellement l'incertitude d'après les travaux chez le singe et l'humain (voir 5.1).

### 5.2.1 Activité basale des cellules dopaminergiques

Les neurones DA ont une activité spontanée de base comprise entre 1 et 10 Hz. L'activité de 53 cellules identifiées comme DA grâce aux critères définis [Grace and Bunney, 1983a] a été enregistrée dans deux conditions : au repos, dans une boîte de dimension réduite, et dans l'arène vide dans laquelle la tâche de bandit manchot a été réalisée.

Dans cette arène, les trajectoires des animaux vont consister en des séquences d'arrêts-déplacements en périphérie de l'arène au sein desquelles s'intercalent des transitions au centre de l'arène. Les souris vont donc alterner entre des phases de déplacements et des phases d'arrêts à faible vitesse, en périphérie de l'arène pendant lesquelles l'animal explore l'environnement avec des comportements dits de sniffing, rearing, et scanning. L'occurrence d'exploration suggère que les neurones DA pourraient présenter une activité différente selon leurs états, par rapport à celle dans la boîte familière. Ce mouvement centre-périphérie apparaît très clairement sur une représentation de la trajectoire en (x,y,z) ou x,y représentent la trajectoire et z le temps (Figure 5.2.A). Cependant, l'analyse de l'activité des cellules DA montrent que les activités moyennes en fréquences (boîte : 4.93 Hz, arène : 5.08 Hz, boîte vs arène :  $p=0.721$ , Student T.test sur données appariées) et en bouffées (boîte : 39.8%SWB, arène : 40.2 %SWB, boîte vs arène :  $p=0.779$ , Student T.test sur données appariées))(Figure 5.2.B) ne sont pas différentes dans les deux environnements. En revanche, l'analyse de l'activité dans l'arène au cours du temps met en évidence des variations dans la fréquence de décharge (code couleur Figure 5.2.C), pouvant, sur des échelles de temps de 5 sec, varier de 2 à 8 Hz sur l'exemple sélectionné. Le découpage des déplacements en séquences d'activité et d'inactivité [Granon et al., 2003] (i.e. au sens cinétique : l'inactivité en terme de vitesse correspond en réalité à une activité d'exploration) permet de mettre en évidence une différence de fréquence moyenne en fonction de ces deux états mais cette différence n'est pas observée en bouffée ( $frequence_{inac}=5.16$  Hz,  $frequence_{ac}=4.82$  Hz,  $frequence_{inac}$  vs  $frequence_{ac}$  :  $p=0.00064$ , Student T.test sur données appariées ;  $\%SWB_{inac}=41.25$ ,  $\%SWB_{ac}=40.27$ ,  $\%SWB_{inac}$  vs  $\%SWB_{ac}$  :  $p=0.12$ , Wilcoxon sur données appariées). Ces résultats suggèrent donc que l'activité à faible

vitesse est corrélée de façon générale, à une augmentation de l'activité DA. L'activité spontanée des neurones DA dans une arène sans stimulus particulier montre des variations temporelles importantes de la décharge des neurones. Cependant, pour corrélérer cette activité DA avec un comportement exploratoire spécifique (scanning, rearing, scanning), le laboratoire sera amené à raffiner l'analyse éthologique de ces périodes comportementales.

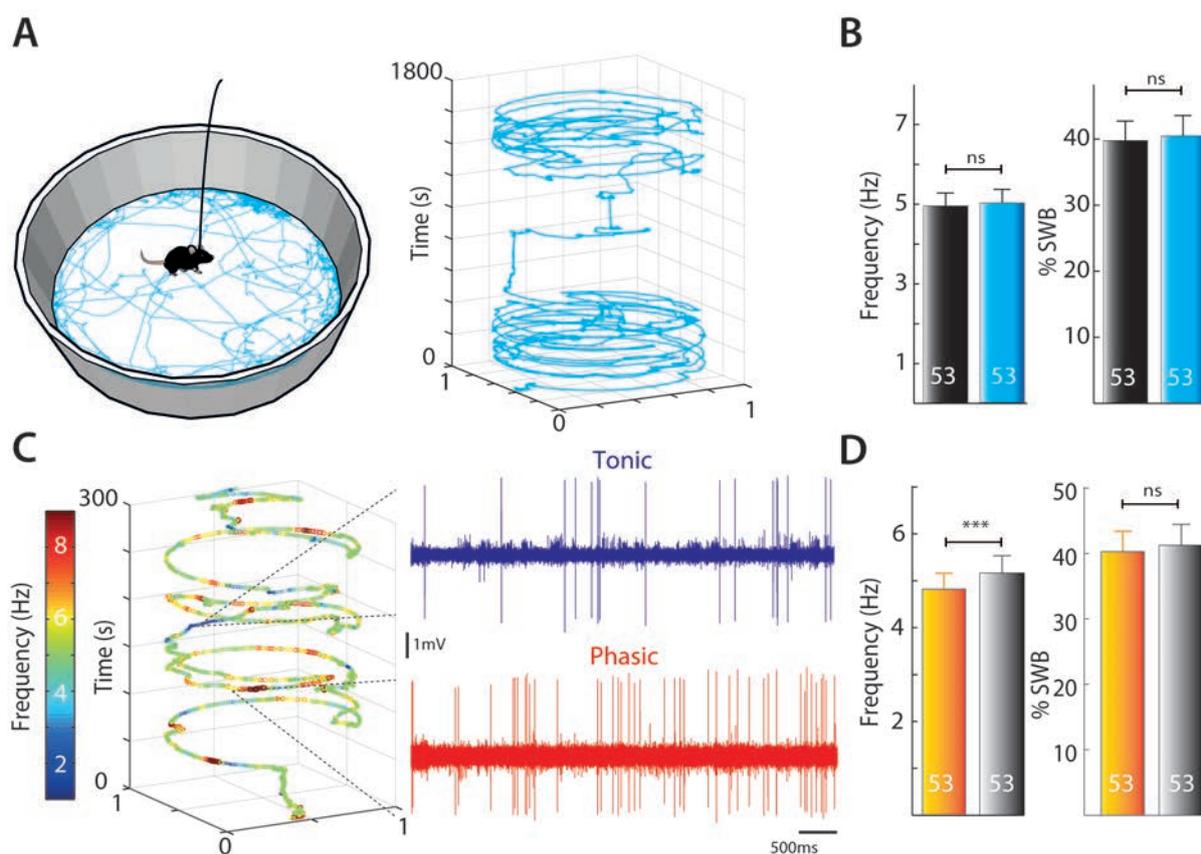


FIGURE 5.2 – **Activité des neurones dopaminergiques en exploration forcée**

**A-** Gauche : schéma d'une souris implantée placée lors du conditionnement dans une arène vide avec sa trajectoire ; Droite : représentation d'une trajectoire en fonction du temps (30 minutes). **B-** Quantification de la fréquence moyenne (gauche) et du pourcentage de potentiel d'action à l'intérieur d'un burst (droite) entre un environnement familier (noir) et l'arène inconnue (bleu ciel). **C-** Dynamique de la fréquence de décharge lors de l'exploration de l'arène. Remarquez la présence des deux types de décharges de neurones pDA (tonique et phasique) au cours de l'exploration de cet environnement nouveau. **D-** Quantification de la fréquence moyenne (gauche) et du pourcentage de potentiels d'action à l'intérieur d'un burst (droite) en fonction de l'état actif (orange) ou inactif (gris) de la souris.

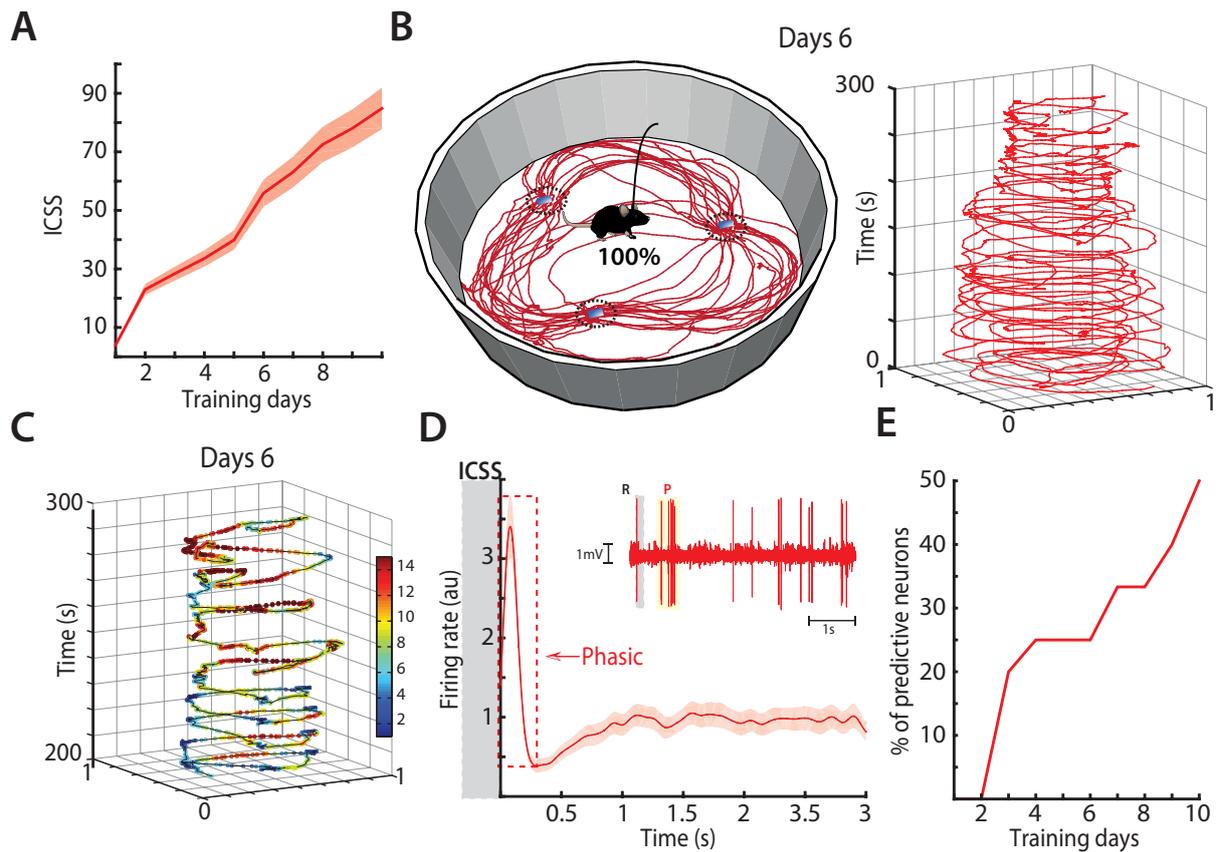


FIGURE 5.3 – **Activité des neurones dopaminergiques dans un espace de travail certain.**

**A-** Courbe d'apprentissage des souris au cours des dix sessions de conditionnements déterministes. Le nombre de récompenses augmente au cours de l'apprentissage ( $N = 12$  souris). **B-** Dans le cadre déterministe, (gauche) schéma d'une souris qui alterne entre les trois cibles et dynamique de cette activité (droite). **C-** Dynamique de la fréquence de décharge d'un neurone DA en fonction du déplacement. L'activité phasique devient de plus en plus régionalisée. **D-** Illustration d'un neurone phasique prédictive et activité moyenne des neurones DA entre deux stimulations : l'activité prédictive phasique est présente juste après l'ICSS ( $N = 44$  neurones). **E-** Neurones pDA enregistrés au cours des sessions et présentant une prédiction de récompense. Le nombre de neurones prédictifs enregistrés augmente au cours de l'apprentissage.

## 5.2.2 Dynamique des cellules dopaminergiques durant la session déterministe

Nous avons ensuite enregistré les neurones DA pendant l'apprentissage de la tâche de bandit manchot basée sur la stimulation intra-crâniale. Au bout de cinq à dix sessions quotidiennes de cinq minutes, les animaux montrent un comportement stéréotypé démontrant qu'ils ont appris la tâche. Cette apprentissage se traduit par une augmentation du

nombre de stimulations que l'animal s'auto-administre en 5 minutes (70 à -80; Figure 5.3.A) et par une restriction des trajectoires dans l'arène à celles qui relient directement deux sites de stimulations (Figure 5.3.B). On peut noter qu'au cours d'une même session (6ième jour, Figure 5.3.B droite), les animaux modifient leurs trajectoires et se concentrent de plus en plus sur des trajectoires directes entre les récompenses.

Parallèlement à la mise en place de ces trajectoires directes, on observe une modification de l'activité des neurones DA. De manière générale, ces neurones montrent dans l'arène une augmentation de leur patron de décharge en bouffées ( $\delta burst = 0.03$ ) mais pas en fréquences ( $\delta freq = 0.93$ ) et en comparaison avec leur activité dans l'arène sans cible. Les modifications de la fréquences ne sont cependant pas homogènes au cours du temps et des augmentations d'activité apparaissent localisées autour des sites de stimulations intra-crânielles (Figure 5.3C), et surtout peu après la stimulation (Figure 5.3.D inset), comme cela apparaît très clairement lorsque l'on évalue la fréquence moyenne de décharge autour de celle-ci (Figure 5.3.D). Cette propriété est dépendante de l'apprentissage de la tâche par l'animal. En effet, le pourcentage de cellule DA présentant ce type d'activité augmente au cours de l'apprentissage (Figure 5.3.E).

Le moment (juste après la stimulation  $n$  et donc avant la stimulation  $n+1$ ) et l'émergence de ce type de décharge au cours de l'apprentissage suggèrent la mise en place d'une décharge phasique liée à un mécanisme d'erreur de prédiction de récompense, dans un cadre opérant et non pas pavlovien comme cela est montré habituellement. On peut en effet supposer que l'animal, à la fin de l'apprentissage, prévoit la conséquence de sa trajectoire très directe vers la place suivante, et deux éléments viennent conforter cette hypothèse. La réponse DA n'est tout d'abord pas liée à la stimulation elle-même. En effet l'omission de récompense, c'est-à-dire d'absence de stimulation sur le site de la récompense attendue, au cours des premières sessions où l'on introduit des probabilités de récompenses, montre que cette activité phasique est similaire que l'animal ait reçu (Figure 5.4 A) ou non (Figure 5.4 B-C) la récompense. Par conséquent, l'activité DA phasique n'est pas un simple rebond post-stimulation électrique. Enfin, cette activité phasique arrive dans la période préparatoire du mouvement vers la prochaine cible. La superposition du profil de vitesse obtenue en moyennant les trajectoires entre deux cibles et la décharge des neurones DA (Figure 5.4 D) montre que les animaux réduisent leur déplacement (ou même s'arrêtent) après la stimulation et que c'est durant cette pause avant la reprise du

mouvement que l'activité phasique vient prendre place.

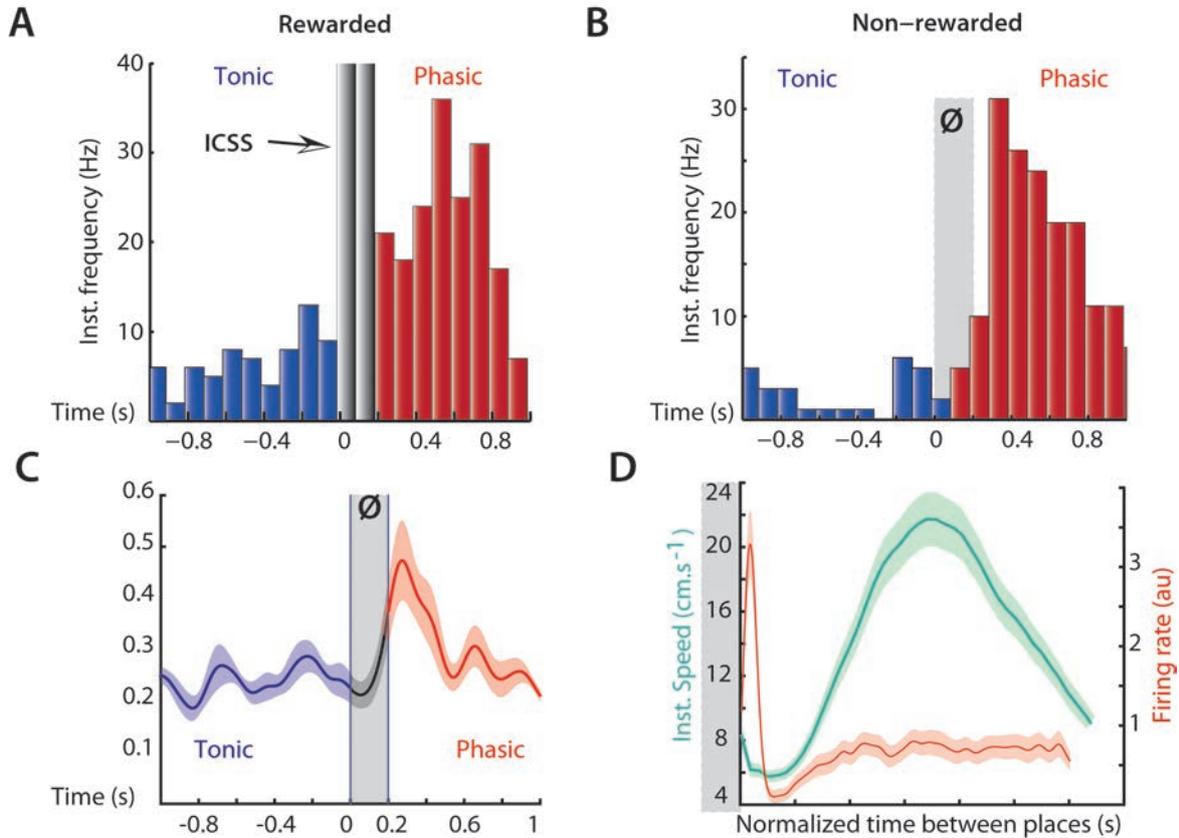


FIGURE 5.4 – Vitesse, omission et prédiction de récompense

**A-B-C-** Lorsque l'ICSS (stimulation électrique) n'est pas délivrée durant la phase probabiliste, les neurones ne sont pas modulés par l'ICSS. Le pic d'activité phasique est, quant à lui, toujours présent, confirmant que cette activité n'est pas un rebond post-ICSS mais une activité prédictive. **D-** Profils moyens de vitesse des souris ainsi que de l'activité moyenne des neurones pDA entre deux stimulations. Le pic de l'activité phasique n'est pas corrélé au pic de la vitesse instantanée.

### 5.2.3 Dynamique des cellules dopaminergiques durant la session probabiliste

Dans une deuxième étape, chaque cible au sol n'est plus associée à une probabilité de 100%, mais est associée à une probabilité variable de délivrer une récompense : 100% pour la zone A, 50% pour la zone B et 25% pour la zone C. L'incertitude introduite dans la délivrance de la stimulation produit des modifications importantes dans le comportement des souris. Durant la phase déterministe, les trajectoires observées étaient stéréotypées, les souris ayant une très forte tendance à tourner et passer successivement d'une cible

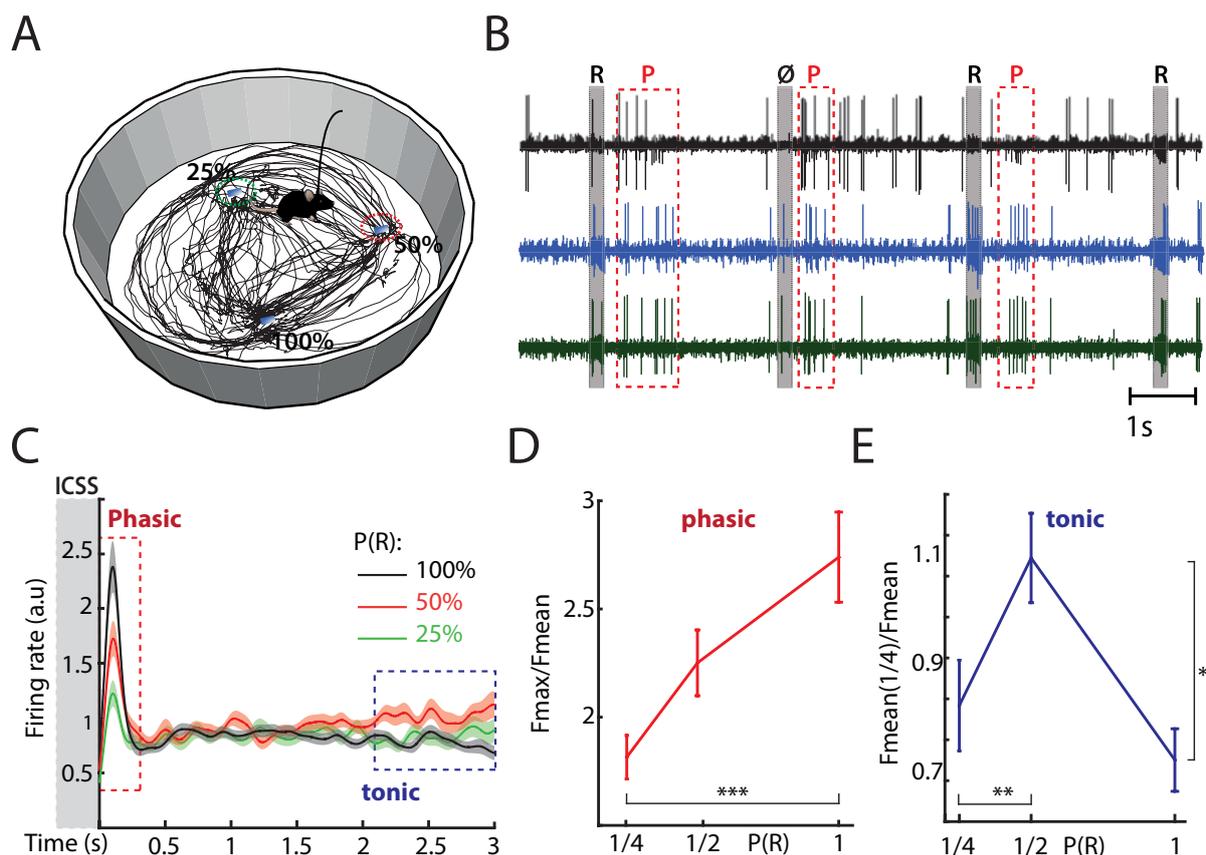


FIGURE 5.5 – Modes de décharges des neurones DA en condition probabiliste

**A-** Exemple de trajectoire dans le cadre probabiliste. **B-** Exemple de traces (4 canaux) en condition probabiliste. Les cadres grisés représentent les zones où la récompense (25%, 50%, 100%) est distribuée, les cadres en rouge le moment où l'activité prédictive phasique est présente. **C-** Profils moyens de la fréquence de décharge des neurones pDA lorsque la souris se dirige vers les cibles associées à 25%, 50% et 100% de récompense. L'activité phasique est déterminée comme étant la prédiction que fait l'animal au moment où il initie son action. L'activité tonique est considérée comme étant le dernier quart du mouvement de l'animal, lorsqu'il arrive sur une cible récompensée. **D-** Quantification de l'activité tonique des neurones pDA. **E-** Quantification des neurones possédant une activité prédictive phasique.

à une autre en gardant un même sens de rotation. Deux modifications principales du comportement sont observées (Figure 5.5.A) : i) Les souris distribuent leurs choix, quelle que soit la cible, selon la probabilité de récompense associée. Elles visitent plus le point associé à 100% et moins le point associé à 25%. En chaque points l'animal choisit donc sa future cible et on peut montrer que ce choix est fait indépendamment des choix passés. On perd alors la structure répétitive et le comportement "rotatoire" des animaux ii) Le temps de trajet entre deux cibles n'est plus constant. Plus précisément, la probabilité associée à la cible affecte la distance parcourue entre les deux points, alors que la vitesse n'est pas

modifiée. Les animaux vont plus ou moins directement vers la cible selon sa probabilité.

D'un point de vue électrophysiologique les neurones DA adaptent aussi leurs décharges. On retrouve le "timing" observé en condition déterministe avec l'apparition de bouffées juste après l'obtention (ou non) d'une récompense, c'est-à-dire quand l'animal repart vers sa prochaine cible (Figure 5.5.B). Le profil moyen de l'activité DA entre deux cibles consécutives met par contre en évidence une forte corrélation entre l'amplitude du pic d'activité (Figure 5.5.C, encadré pointillé gauche) et les récompenses à venir. Plus la probabilité d'obtenir une récompense sur la cible suivante est élevée, plus l'activité DA phasique l'est aussi (Figure 5.5. C; ANOVA 1 facteur suivi d'une correction Bonferonni,  $F(2) = 7,98$ ;  $p = 4e^{-4}$ , 25%vs100% :  $p < 0,0001$ ; 25% vs 50% : ns; 100% vs 50% : ns ). On note également une corrélation entre l'amplitude de l'activité phasique et le pic de vitesse subséquent (pas illustré). On peut remarquer de plus que l'activité DA augmente progressivement avant l'arrivée sur la cible suivante quand les souris se dirigent vers le point de probabilité de récompense à 50% (Figure 5.5. C, tracé bleu rectangle pointillé). Cette augmentation disparaît quand on restreint l'analyse uniquement aux PA inclus au sein des bouffées, cette rampe est donc constituée d'activité tonique et non due à des bouffées "tardives" (non montrée). Ces résultats suggèrent une augmentation de la décharge tonique de PA proportionnelle à l'incertitude associée à la récompense (Figure 5.5. D ANOVA 1 facteur suivi d'une correction Bonferonni,  $F(2) = 6.63$ ;  $p = 0.0017$ ; 25% vs 50% :  $p < 0,01$ ; 50% vs 100% :  $p = 0,001$ , 100% vs 50% : ns). Cette activité tonique nous rappelle les rampes observées dans les expériences réalisées chez le singe.

L'ensemble de ces résultats confirme tout d'abord le caractère prédictif de la décharge phasique observée juste après l'obtention d'une récompense. Ils suggèrent de plus un double codage de la récompense et de l'incertitude par deux patrons spécifiques de décharge : phasique, pour l'activité prédictive de la récompense future, et tonique, pour le degré d'incertitude lié à la récompense.

#### 5.2.4 Dynamique des cortex dans la tâche 3 points

Les neurones DA de la VTA sont impliqués dans la motivation intrinsèque à explorer des issues incertaines. L'exploration sous incertitude émerge plus particulièrement de l'interaction dynamique entre la VTA et les structures corticales [Bach and Dolan, 2012]. Différents travaux ont montré que l'incertitude est aussi encodée au niveau des cortex

frontaux [Bach and Dolan, 2012] et l'administration d'antagonistes de la DA dans ces cortex ou dans le striatum altère également la réaction à l'incertitude. Ces mêmes structures encodent aussi les paramètres classiques de l'apprentissage par renforcement, tels que la récompense moyenne [Bach and Dolan, 2012]. Par contre, les liens temporels et causaux entre cortex et VTA restent obscurs. Dissocier la participation de ces cortex peut donc nous apporter un certain nombre d'informations sur les acteurs et les étapes affectant sélection de l'action (i.e exploitation de récompenses ou exploration d'alternatives). Nous avons donc analysé l'activité de 4 cortex (PFC, OFC, PAR et HPC) au cours de la tâche. Comme avec les neurones DA nous avons procédé en trois étapes i) hors environnement ii) en phase déterministe et iii) en phase probabiliste.

Dans un premier temps, il nous est apparu essentiel de contrôler l'impact des stimulations du MFB dans un environnement contrôlé dit familier (cage d'hébergement), c'est-à-dire en absence d'exploration sous incertitude.

Afin de pouvoir visualiser sur des temps courts les modifications spectrales des EFP au cours du temps, nous avons réalisé des transformées en ondelette de type Morlet des EFP (c.f méthode). Ces transformées sont centrées autour de la stimulation (fenêtre de -0.5s à +1s). Pour chaque animal, une carte temps-fréquences moyennes est calculée puis normalisée (Z-score) sur la période de pré-stimulation. Les cartes temps-fréquences individuelles obtenues sont ensuite moyennées sur l'ensemble des animaux ( $n = 8$ ).

L'analyse des cartes temps-fréquences (figure 5.6), dans la condition contrôle, met en évidence plusieurs éléments. Tout d'abord on note que les variations de puissances de valeurs SD au niveau des basses fréquences (1-5Hz), et comprises entre 0 et 200 ms, résultent de la stimulation intracrânienne. Cet artefact de stimulation, semble se poursuivre pendant plusieurs centaines de millisecondes dans le PAR.

Les variations de puissances au cours du temps, après stimulation et de valeurs SD positifs (encerclé en pointillé noir), reflètent une réponse comportementale (ex : scanning). Les variations de puissances au cours du temps et de valeurs SD négatives (encerclées en pointillé blanc), peuvent refléter différentes formes de perceptions mais également des réductions comportementales (immobilité, pause, arrêt), consécutives à la stimulation intracrânienne.

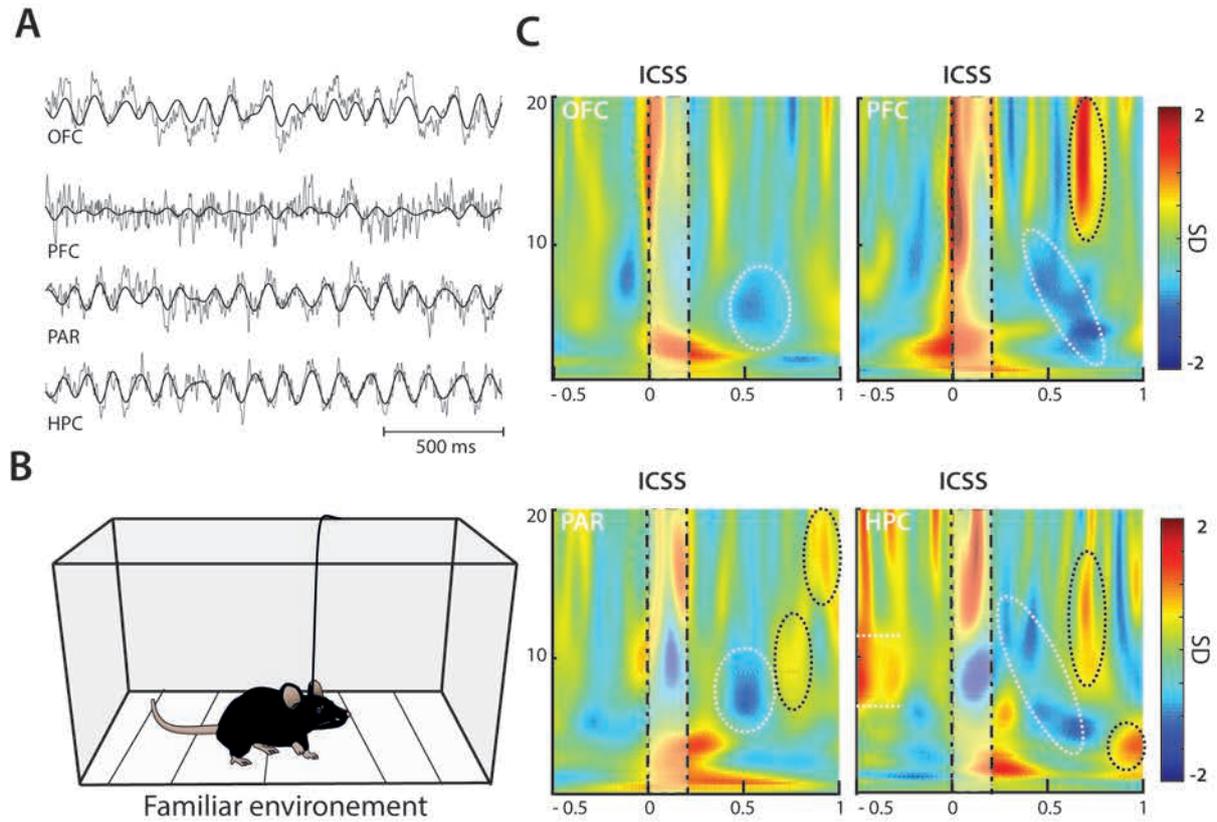


FIGURE 5.6 – **Stimulation intracrânienne du MFB en condition contrôlée.**

**A-** Exemple de signaux EFP recueillis simultanément chez le même animal en environnement familier dans chacune des structures ; OFC : cortex orbitofrontal, PFC : cortex préfrontal, PAR : cortex pariétal et HPC : hippocampe dorsal. Les signaux EFP bruts sont représentés en gris et les signaux EFP filtrés sur la gamme  $\theta$  (6-12Hz) sont représentés en noir. On remarque une grande similarité entre les EFP hippocampiques et les EFP pariétaux **B-** Schéma de l'environnement familier et de petite taille. Nous avons réalisé ces enregistrements pour chacune des souris dans leurs propres cages d'hébergement. **C-** Cartes temps-fréquences, pour chaque structure, comprises entre 1 et 20Hz, centré sur -500ms et +1s autour de la stimulation. Les traits verticaux en noirs pointillés délimitent les stimulations intracrâniennes. Les variations de puissances normalisées sont comprises entre -2 écarts-typé et 2 écarts-typés (SD : standard deviation). On constate dans l'HPC une forte activité comprise en 6 et 12 Hz, avant la stimulation intracrânienne, correspondant au  $\theta$  locomoteur (entre deux traits blancs en pointillés).

### Cadre déterministe dans la tâche 3 points

Nous avons ensuite tenté de décrypter les variations de puissance en fin de conditionnement déterministe. La figure 5.7 illustre la comparaison de la dynamique des cortex en condition certaine avec (Figure 5.7A) et sans (Figure 5.7.B) récompense. Ces omissions de récompense proviennent de la première session de phase probabiliste, où l'animal n'a

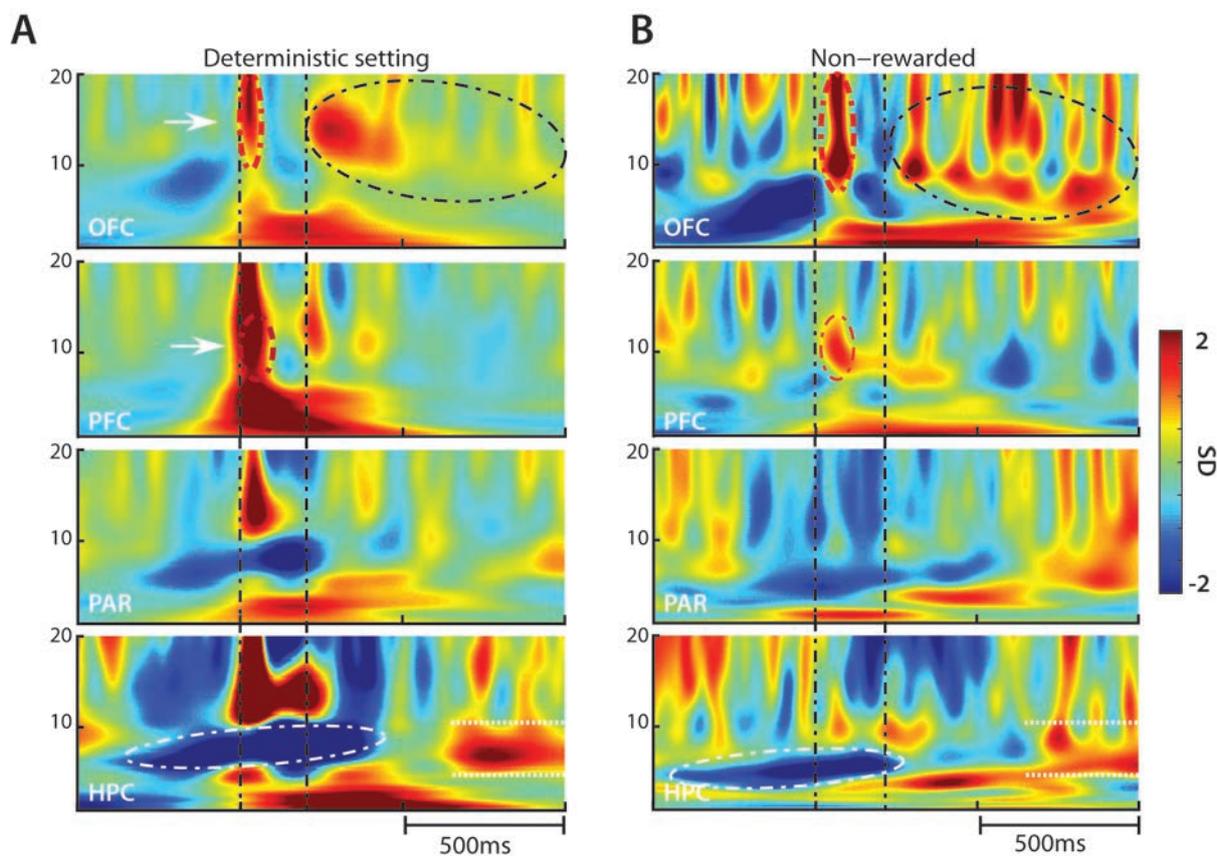


FIGURE 5.7 – Réaction corticale en condition contrôlée

pas encore compris que les récompenses ne sont plus certaines. En effet, dans ces deux cas de figures, la souris se déplace de cible en cible afin d'obtenir une récompense. Trois points essentiels émergent :

i- On observe dans l'HPC et dans le PAR une désynchronisation  $\theta$  (5-10 Hz) avant, pendant et après à la délivrance de l'ICSS. Cette désynchronisation est présente indépendamment d'une stimulation (cercle blanc, Figure 5.7A et B, HPC). Elle est corrélée avec le ralentissement de la souris, au moment d'arriver sur la cible et son immobilisation quelques temps après la stimulation (cf. profil de vitesse Figure 5.3.D). Cela expliquerait la plus forte désynchronisation du rythme  $\theta$  par rapport aux autres gammes de fréquence, ce rythme dans l'HPC étant directement lié à la locomotion. Aux alentours de 500 ms après la fin de la stimulation, l'animal a redémarré vers sa prochaine cible et on observe un rythme  $\theta$  clair dans l'HPC.

ii- En condition contrôlée, quand l'animal n'a pas produit l'action qui a amené à une récompense, l'ICSS ne produit que peu d'effet sur l'activité de l'OFC (Figure 5.5.C). Après apprentissage l'activité se structure et une forte synchronisation dans la gamme

(5-15 Hz) apparaît après la délivrance ou non de la stimulation (cercle pointillé noire, Figure 5.7A et B, OFC). L'OFC étant impliqué dans la prédiction de la valeur de l'action et dans l'apprentissage de la valeur des actions réalisées, cette synchronisation pourrait refléter le traitement de l'information relatif à la conséquence de l'action.

iii- Enfin, la comparaison des cartes temps fréquence avec et sans récompense suggère l'apparition d'activité synchrone dans l'OFC et le PFC (cercle pointillé rouge, Figure 5.7A et B, OFC et PFC) au moment de la récompense "attendue". Cette synchronisation observée lorsque la récompense attendue n'est pas obtenue pourrait refléter la détection d'un "mismatch" entre une prédiction et son éventuelle réalisation dans l'environnement.

### Cadre probabiliste dans la tâche 3 points

Dans le cadre probabiliste, les cartes temps-fréquences sont calculées à partir des trajectoires entre une cible ( $n - 1$ ) quelconque et une cible ( $n$ ) correspondant respectivement à 25%, 50% et 100% (Figure 5.8 de gauche à droite). Ces cartes sont centrées sur la cible  $n-1$ , pour étudier comment seraient encodées les prédictions de valeur et d'incertitude que l'animal fait à propos de la cible  $n$ . Trois aspects particuliers émergent :

i- Dans le cadre incertain, la synchronisation qui encoderait la prise de récompense est conservée au niveau du PFC et de l'OFC (Figure 5.8; OFC, PFC, cercle rouge compris dans le temps de stimulation). Cette courte synchronisation semble être corrélée en intensité, aux nombres de stimulations que l'animal a pu recevoir (A) 75%, de stimulation intracrânienne B) 62.5%, de stimulation intracrânienne C) 37.5%, de stimulation intracrânienne) de façon opposée entre les deux structures. En effet, dans l'OFC l'intensité de cette synchronisation va dans le même sens que le nombre de stimulations reçues (valeur de l'action), mais dans un sens opposé dans le PFC. Enfin de façon intéressante, on observe dans l'OFC un "réplica" temporel de ce court phénomène peu de temps après la fin de la stimulation intracrânienne qui varie en intensité dans le même sens que la synchronisation signalant la récompense. Ce "replica" temporel semble provenir de la subdivision d'une bouffée observable en condition déterministe.

ii- Comme nous avons pu le constater dans le cadre déterministe, les cartes temps-fréquences de l'OFC présentent une forte synchronisation dans la gamme 5-15 Hz (Pour comparaison, Figure 5.6 A et B première ligne). Néanmoins, on peut distinguer, dans le cadre où la délivrance des stimulations intracrâniennes est devenue probabiliste, une

dichotomie dans cette bouffée (Figure 5.8, OFC). Chaque subdivision semble être indépendante l'une de l'autre et suivre un profil opposé. iii- Dans le cadre incertain, l'activité au niveau du PFC est caractérisée par l'apparition d'une phase de synchronisation 100 ms après la fin de la stimulation. et dans les gammes de fréquence (15-20 Hz) (cercles pointillés bleu, Figure 5.8, PFC). L'intensité de cette synchronisation de courte durée, semble proportionnelle à l'incertitude associée à la cible visée, c'est à dire maximale pour 50% et nulle pour 100%. On observe également une synchronisation dans l'OFC dont l'intensité est proportionnelle aux degrés d'incertitudes, qui survient plus tardivement.

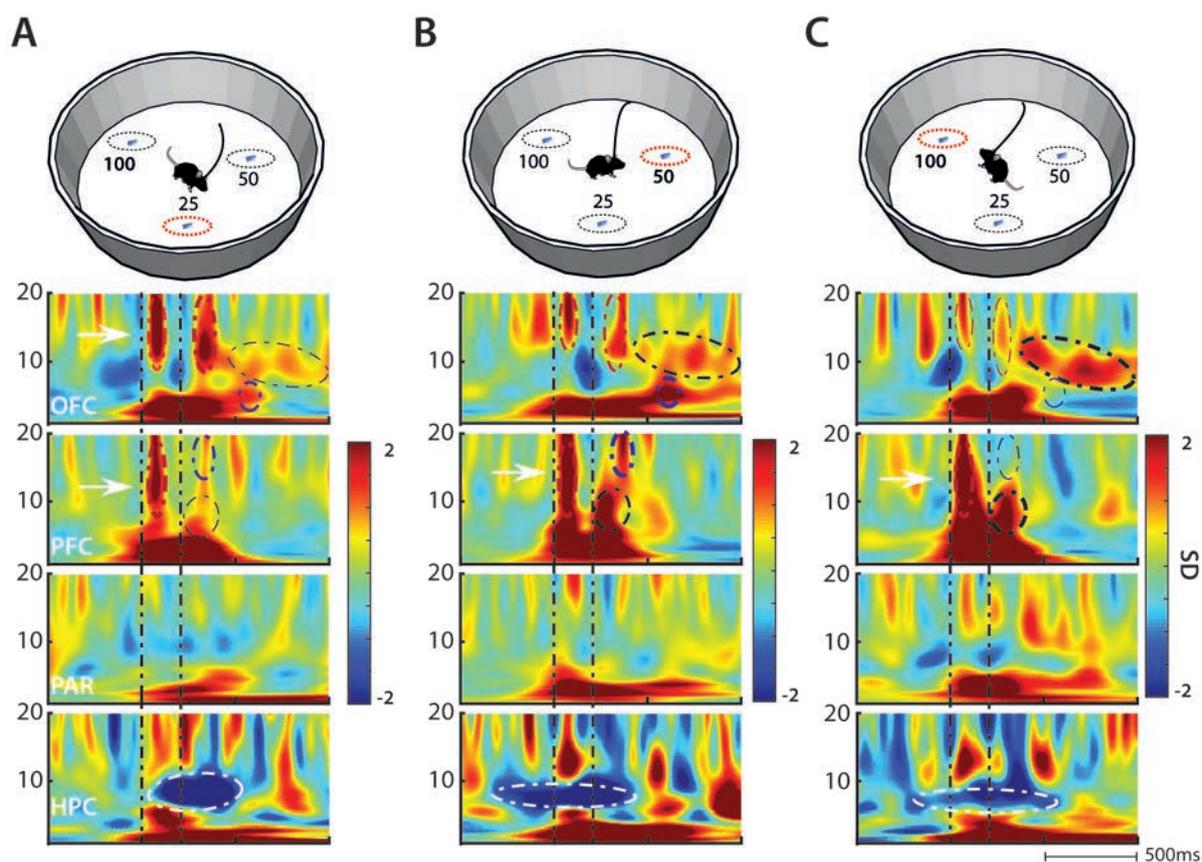


FIGURE 5.8 – Marqueurs électrophysiologiques en condition probabiliste

**A,B,C-** Haut : Schéma qui illustre la cible ou l'animal se dirige (A, 25% ; B, 50% et C,100%) ; Bas : Carte temps-fréquences de chacune des structures centré sur la stimulation intracrânienne. Les traits verticaux en noirs pointillés délimitent les stimulations intracrâniennes préalablement reçues, A : 50% ou 100% (soit 75%), B : 100% ou 25% (soit 62.5%) et C : 50% ou 25% (soit 37.6%). ANOVA mesure répétée pour les statistiques suivante PFC : cercle bleu  $F(2) = 6.4$  ;  $p = 0.011$  ; OFC cercle noir  $F(2) = 3.97$  ;  $p = 0.04$ , cercle en rouge  $F(2) = 4.05$  ;  $p = 0.041$

## 5.3 Discussion

La rédaction de ces résultats n'est encore que l'ébauche d'un article scientifique. L'objectif de cette étude est d'expliquer, de confirmer, les mécanismes sous-tendant les prises de décision et de progresser dans la compréhension, par une approche intégrée.

L'activité des neurones DA est classiquement décrite à l'aide de deux paramètres : la fréquence de décharge et les bouffées qui sont quantifiées par le pourcentage de potentiels d'action au sein de ces bouffées. Actuellement, en dehors des activités phasiques prédictives d'une récompense, ou des modifications plus ou moins permanentes des patrons de décharge consécutifs, par exemple à l'exposition à une drogue [Marinelli et al., 2003, Caille et al., 2009] ou à un stress [Barik et al., 2013], très peu de choses sont connues sur la dynamique de ces neurones mais également et sur les variations de leurs activités en fonctions des conditions et des environnements dans lesquels l'individu évolue. De plus, il existe au sein des neurones DA une forte hétérogénéité dans leurs patrons de décharge (activités de base) et la modulation de leur expression. Certains neurones DA voient leurs activités modifiées en fonction de la vitesse de l'animal [Wang and Tsien, 2011], au début et à la fin de mouvements volontaires [Wang and Tsien, 2011] et d'autres selon les rythmes circadiens jours/nuits [Sidor et al., 2015].

Nous nous sommes intéressés aux modifications de l'activité des neurones DA en fonction de trois conditions : une boîte de repos, un open-field avec ou sans stimulation intracrânienne. Globalement on constate très peu de variation sur l'activité moyenne des neurones dans ces trois conditions. Seule une légère augmentation des bouffées est observée par rapport au repos. Cette apparente stabilité « moyenne » masque cependant des réorganisations des patrons de décharge. Tout d'abord, lorsque le mouvement en open-field est décomposé en se basant sur la vitesse de l'animal en phases active et inactive on observe une fréquence de décharge plus importante lors des phases inactives. Cette augmentation ne serait pas due à une activité phasique des neurones DA mais plutôt à un effet sur l'activité tonique. De plus, après l'apprentissage de la décision on observe une réorganisation des décharges avec une activité phasique forte, localisée avant que l'animal ne quitte une cible pour une suivante. En passant par des cadres comportementaux de plus en plus contrôlés, où plusieurs paramètres (anxiété, nouveauté...) ont été réduits, nous constatons que les neurones DA au travers de leurs modes de décharge se spécialisent dans ce type de contexte. Ainsi, les fluctuations observées dans les patrons de décharge en

situation de repos seraient le reflet d'une activité « autonome », fondamentale et l'ajout de stimuli extérieurs focaliseraient les bouffés sur des moments précis, sans qu'il n'y ait nécessairement de répercussion sur la fréquence moyenne du neurone.

L'activité prédictive des neurones DA (l'erreur de prédiction) a principalement été mise en évidence et analysée lors de tâches pavloviennes ou lors de tâches instrumentales telles que des appuis sur levier, mais dans lesquelles l'animal ne choisit pas activement entre plusieurs alternatives. Ces travaux, indépendamment de leur qualité, ne permettent pas de déterminer si l'erreur de prédiction dépend ou non du choix de l'animal et de son exécution. En d'autre terme ces études ne montrent pas si la dopamine encode le choix de l'animal. Si tel est le cas, au moment du choix, l'activité DA et l'amplitude de cette activité devrait refléter la valeur de l'option choisie avant que celle-ci ne soit exécutée. A notre connaissance, deux études ont enregistré l'activité des neurones DA dans de telles tâches. Dans la première [Roesch et al., 2007], les auteurs montrent que lorsque les rats ont le choix entre deux options associées à des valeurs différentes, l'activité des neurones DA reflètent l'option la plus haute, même si celle-ci n'est pas par la suite sélectionnée. Dans la seconde [Morris et al., 2006], l'animal (un singe) doit choisir, à chaque stimulus, entre des options associées à différentes probabilités de récompense. Les auteurs montrent que l'activité des neurones DA est dépendante de la probabilité associée au choix de l'animal. Par contre, malgré l'incertitude associée aux récompenses, aucune rampe d'activité entre le stimulus et la récompense n'est mise en évidence. Nos expériences apportent de nouveaux éléments. À la fin de la condition probabiliste, en accord avec ce qui a été observé par Morris et al, l'activité phasique des neurones DA observée au départ de l'action vers une nouvelle cible et donc au moment de la prise de décision de l'animal, est proportionnelle à l'option choisie. Par contre l'activité tonique des neurones DA montre une rampe lorsque l'alternative avec une incertitude maximale ( $P = 50\%$ ) est choisie. Cette rampe apparaît bien après que la prise de décision ait eu lieu. Elle doit donc être le reflet d'une "computation" mais à priori ne peut pas être causale dans la prise de décision. Ces mesures (tonique, phasique), faites dans un cadre opérant, sont donc concordantes avec celles réalisées dans un cadre opérant passif.

On notera néanmoins, que dans ce cadre opérant, nous n'avons pas pu observer d'erreurs de prédiction de récompense négatives lors des omissions. Cette absence pourrait être due : i- soit à l'absence de stimulus prédicteur (son), ii- soit au cadre actif de la tâche,

pendant laquelle l'animal se déplace pour aller chercher sa récompense, iii- soit à l'activité motrice qui masquerait cet événement, iv- soit à un événement non observable chez la souris (uniquement chez le primate). De plus, on peut observer que cette baisse reste relativement très faible dans un cadre pavlovien avec la présence d'un stimulus prédicteur.

Il est enfin clair que les neurones DA font partie d'un réseau qui encode la valeur d'une récompense et l'incertitude associée à cette récompense. Pour analyser l'activité de ces réseaux nous avons enregistré les activités de champ (EFP) au niveau de différentes structures corticales. Les résultats que nous avons obtenu mettent en évidence des modifications dans le contenu fréquentiel de ces EFP. Ces modifications et les séquences de synchronisation dépendent de la condition expérimentale : ICSS imprédictibles dans la boîte de repos, ICSS complètement prédictibles en phase déterministe ou enfin ICSS prédictibles mais avec incertitude en phase probabiliste. Différentes synchronisations, parfois au sein d'une même structure, émergent dans ces conditions suggérant qu'elles portent des informations particulières, ou semblent impliquées dans des opérations spécifiques. Ces modifications dans la dynamique des EFP sont corrélées avec la valeur et l'incertitude associées à une récompense. Le PFC et l'OFC en particulier participeraient au codage de la valeur d'une action. Le PFC encoderait l'incertitude de récompense et l'OFC l'erreur de prédiction de récompense. Il serait intéressant d'analyser les corrélations spectrales croisées (cohérence d'ondelette par exemple) entre ces structures. En effet, c'est probablement l'interaction de ces structures qui fait émerger la prise de décision à partir de différents processus.

Nos analyses suggèrent une série de processus (figure 5.8) avec dans le cas de la sélection de l'action (i.e le choix), des séquences de synchronisation entre le PFC et l'OFC qui pourraient déclencher ou être déclenchés par l'activation phasique des neurones DA.

Au vue de nos résultats, nous pouvons émettre une hypothèse d'interaction PFC-VTA-OFC dans ce cadre d'exploration sous incertitude (figure 5.9). Comme il a été décrit dans la littérature, nous observons une forte synchronisation entre le PFC et l'OFC au moment de la prise de récompense (cercles rouges indiqués par une flèche blanche) [Bach and Dolan, 2012]. Cette activation corticale est suivie juste après la fin de la stimulation ICSS, d'une activité phasique des neurones DA et d'une synchronisation du PFC et dont l'amplitude est proportionnelle à la probabilité de recevoir une récompense. Ces réponses simultanées sont indépendantes de l'activité locomotrice (i.e les souris n'ont pas encore

commencé à se déplacer) et traduirait vraisemblablement l'évaluation de la récompense du futur déplacement.

Lorsqu'on s'intéresse aux signatures électrophysiologiques qui encoderaient le niveau d'incertitude, nos données expérimentales laissent suggérer que la VTA, le PFC, l'OFC seraient sollicités sur cet aspect. Le rôle de chacun dans ce contexte incertain est décrit dans la littérature de la façon suivante : La VTA et le PFC traduirait le degré d'incertitude tandis que l'OFC serait sollicité dans les conséquences de cette dernière (figure 5.9).

Ces conclusions ne sont que hypothétiques dans notre cas et afin de vérifier ce lien PFC-VTA-OFC, il serait intéressant de compléter ces expériences par plusieurs aspects qui seront abordés dans la discussion générale.

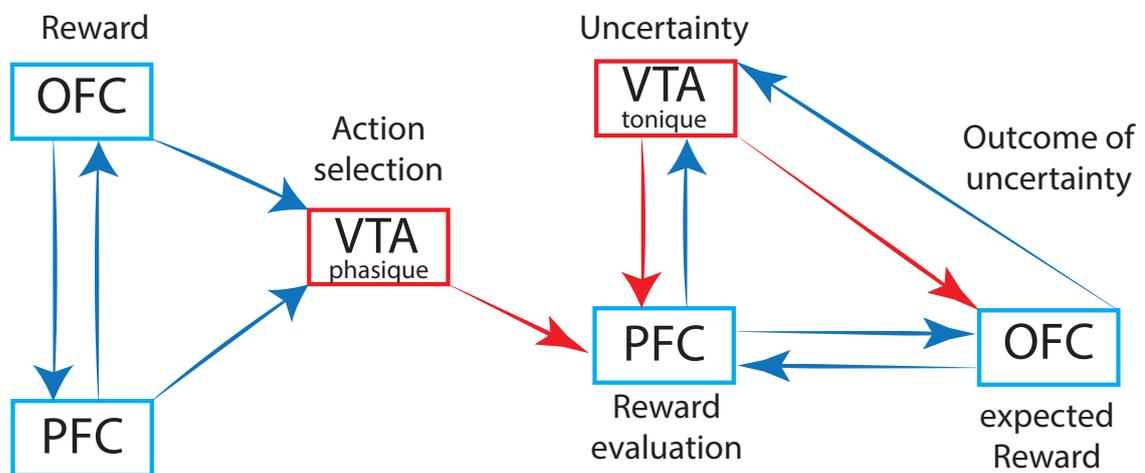


FIGURE 5.9 – Schéma illustrant notre hypothèse sur la communication du cortex pré-frontal, de l'aire tegmentale ventrale et du cortex orbitofrontal lors de l'exploration sous incertitude

# 6 | Article stress et vieillissement

## 6.1 Introduction

Durant les prochaines années, on observera un accroissement démographique des personnes âgées de plus de 60 ans. Ce nombre triplera en 2050 [Hoiseith et al., 2013]. L’Homme, comme les autres mammifères, est soumis au déclin cognitif dû à l’âge, indépendamment des maladies neuro-dégénératives. Il est donc primordial d’élucider les liens entre changements physiologiques dus au vieillissement cérébral et l’émergence de phénotypes comportementaux distincts [Burke and Barnes, 2006].

Il est frappant de constater une vulnérabilité différentielle des capacités cognitives humaines lors du vieillissement. Cela suggère des effets distincts sur les différents systèmes neuronaux. Des processus cognitifs spécifiques sont exécutés par l’hippocampe (HPC) et le cortex préfrontal (PFC). Par conséquent, le déclin cognitif lié à l’âge est souvent associé à des altérations de ces structures, qui restent à élucider. La compréhension des relations entre la neurobiologie du PFC et de l’HPC et les processus cognitifs est particulièrement difficile, en raison des nombreux niveaux d’organisation intermédiaires (moléculaire, cellulaire, réseaux de neurones). La mémoire déclarative (explicite), plus particulièrement la mémoire épisodique, semble être principalement touchée lors du vieillissement. La mémoire épisodique est une forme de mémoire à long terme qui sous-tend le souvenir conscient des expériences personnellement vécues, dans leur contexte spatio-temporel et affectif. L’HPC est impliqué dans la formation initiale de cette mémoire. Il se désengage progressivement au profit du PFC dans son maintien et sa consolidation. La formation de la mémoire dépend du renforcement des connexions synaptiques entre neurones, appelé plasticité synaptique [Hebb, 1949]. Elle s’exprime par la capacité du cerveau à créer, défaire ou réorganiser les réseaux de neurones ainsi que leurs connexions synaptiques. De nombreux travaux suggèrent que les troubles de la mémoire observés chez les individus âgés seraient sous-tendus par des dysfonctionnements synaptiques. Ce déficit déstabilise l’encodage, le maintien, le rappel de souvenirs récemment acquis [Walsh and Selkoe, 2004] mais également la vitesse à laquelle ces nouvelles informations peuvent être trai-

tées [Hedden and Gabrieli, 2004]. Ces défauts de mémorisations sont davantage corrélés à la diminution de la densité synaptique dans les cortex associatifs et l’HPC qu’à une neuro-dégénérescence [Burke and Barnes, 2006].

La gestion du stress se trouve être extrêmement perturbée chez les individus ayant un âge avancé, entraînant des comportements parfois aberrants, dénués de sens. Le stress est, en biologie, l’ensemble des mécanismes physiologiques de réponse d’un organisme soumis à des pressions ou contraintes par de son environnement. Ces réponses physiologiques dépendent presque toujours de la perception qu’a l’individu des pressions qu’il ressent. La régulation du stress implique plusieurs régions du cerveau dont le PFC et l’HPC. Les capacités homéostatiques se retrouvent être amoindries chez les individus âgés rendant le cerveau plus sensible aux événements extérieurs qui constituent une menace à son environnement interne. Cette vulnérabilité due au vieillissement perturbant les mécanismes de stress entraîne un ensemble de dysfonctionnements, notamment : sommeil perturbé, isolement social, perte d’appétit, agoraphobie.

Comprendre les changements cognitifs provoqués par l’avancement de l’âge est un défi complexe et délicat pour plusieurs raisons. Premièrement, l’âge ne peut pas être manipulé expérimentalement. Deuxièmement, estimer des capacités cognitives (par exemple, la mémoire déclarative) chez les personnes âgées, sans avoir pu les évaluer au préalable à l’âge adulte, rend délicat toute conclusion clinique sur un éventuel déclin. Il existe néanmoins quelques études longitudinales (suivi d’une population dans le temps) qui ont pu examiner ces changements de manière continue, de l’adolescence à l’âge adulte. Elles démontrent que les premiers signes de déclin interviennent en moyenne vers l’âge de 60 ans. Ce type d’étude reste peu répandu de par sa complexité et les recherches dans ce domaine sont majoritairement des études comparatives entre deux groupes d’âges différents. Enfin, il est très difficile de séparer les effets d’un vieillissement normal, de ceux liés à des processus pathologiques. Les personnes âgées en bonne santé sont soumises à des changements neuronaux qui peuvent également survenir par la forte occurrence de maladies associées au vieillissement telles que la maladie d’Alzheimer, la maladie de Parkinson, le diabète, l’hypertension et l’artériosclérose. Par conséquent, il est nécessaire, dans une approche expérimentale, de contrôler les facteurs pathologiques afin de distinguer leurs effets de ceux du vieillissement physiologique.

A partir de ces constats, on peut conclure qu’une étude des mécanismes neurobiolo-

giques du vieillissement cognitif nécessite une approche expérimentale comparative, avec des outils permettant d'étudier les niveaux intermédiaires d'organisation du système nerveux central, en s'intéressant aux effets différentiels de pathologies liées au vieillissement.

Au cours de ce travail de thèse, j'ai donc essayé de mesurer les effets que pouvaient engendrer une situation stressante sur le PFC et l'HPC en fonction de l'âge. L'étude des dynamiques neuronales associées aux processus de stress peut être abordée par l'analyse de l'activité électrique de populations neuronales présentes dans les deux cortex. Cette caractérisation couplant comportements exploratoires et électrophysiologie a été réalisée chez le rongeur éveillé. Les principaux résultats obtenus sont présentés et discutés dans l'article ci-joint.

En résumé cette étude montre que des activités électriques de fortes amplitudes seraient corrélées à l'état des animaux. De plus, leurs variations en termes de nombres sont opposées en fonction de l'âge et du contexte (repos, stress). L'injection de Diazépam systémique atténue l'occurrence de ces activités électriques et désigne potentiellement les récepteurs  $GABA_a$ , comme responsables de cette différence.

**Acute Stress promotes hippocampal Mu burst activity in an age-dependent manner.**

Journal:	<i>Cerebral Cortex</i>
Manuscript ID	CerCor-2016-00464
Manuscript Type:	Original Articles
Date Submitted by the Author:	11-Apr-2016
Complete List of Authors:	<p>Takillah, Samir; Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, INSERM, U1130, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8246 Neuroscience Paris Seine (NPS), Team Neurophysiology and Behavior, Paris France; Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8256 Biological adaptation and ageing (B2A), Team Brain Development, Repair and Ageing, Paris France.; AHP Hôpital Charles Foix, DHU Fast, Institut de la Longévité, 94205, Ivry-Sur-Seine, France</p> <p>Naudé, Jérémie; Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, INSERM, U1130, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8246 Neuroscience Paris Seine (NPS), Team Neurophysiology and Behavior, Paris France</p> <p>Didienne, Steve; Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, INSERM, U1130, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8246 Neuroscience Paris Seine (NPS), Team Neurophysiology and Behavior, Paris France</p> <p>Decros, Brigitte; AHP Hôpital Charles Foix, DHU Fast, Institut de la Longévité, 94205, Ivry-Sur-Seine, France</p> <p>Spedding, Michael; Spedding Research Solutions SARL, Head</p> <p>Schenker, Esther; Institut de Recherches Servier, NA</p> <p>Sebban, Claude; AHP Hôpital Charles Foix, DHU Fast, Institut de la Longévité, 94205, Ivry-Sur-Seine, France</p> <p>Mourot, Alexandre; Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, INSERM, U1130, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8246 Neuroscience Paris Seine (NPS), Team Neurophysiology and Behavior, Paris France</p> <p>Mariani, Jean; Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8256 Biological adaptation and ageing (B2A), Team Brain Development, Repair and Ageing, Paris France.; AHP Hôpital Charles Foix, DHU Fast, Institut de la Longévité, 94205, Ivry-Sur-Seine, France</p> <p>Faure, Philippe; Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, INSERM, U1130, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8246 Neuroscience Paris Seine (NPS), Team Neurophysiology and Behavior, Paris France</p>
Keywords:	Ageing, Stress, Hippocampus, Mu-rhythm, Synchronized oscillation

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



SCHOLARONE™  
Manuscripts

For Peer Review

## Acute Stress promotes hippocampal Mu burst activity in an age-dependent manner.

Samir Takillah<sup>1,2,5,6</sup>, Jérémie Naudé<sup>1,6</sup>, Steve Didienne<sup>1,6</sup>, Brigitte Decros<sup>2,5</sup>, Michael Spedding<sup>4</sup>, Esther Schenker<sup>3</sup>, Claude Sebban<sup>5</sup>, Alexandre Mourot<sup>1</sup>, Jean Mariani<sup>2,5,7</sup> & Philippe Faure<sup>1,7</sup>

- <sup>1</sup> Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, INSERM, U1130, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8246 Neurosciences Paris Seine (NPS), Team Neurophysiology and Behavior, Paris France.
- <sup>2</sup> Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), CNRS, Institut de Biologie Paris Seine (IBPS), UMR 8256 Biological adaptation and ageing (B2A), Team Brain Development, Repair and Ageing, Paris France.
- <sup>3</sup> Neuroscience Drug Discovery Unit, Institut de Recherches Servier, Croissy s/Seine, France.
- <sup>4</sup> Spedding Research Solutions SARL, Le Vésinet, France.
- <sup>5</sup> APHP Hôpital, DHU Fast, Institut de la Longévité, 94205, Ivry-Sur-Seine, France.
- <sup>6</sup> These authors contributed equally to this work
- <sup>7</sup> These authors jointly directed this work

Corresponding author:

Philippe Faure: [phfaure@gmail.com](mailto:phfaure@gmail.com)

Phone : +33 1 44 27 39 40

**Short Title:** Stress-induced Mu rhythms in the hippocampus.

**Keywords:** Stress, Extracellular field potentials, Mu rhythms, Prefrontal cortex, Hippocampus, ageing.

**ABSTRACT**

Anxiolytic drugs are widely used in the elderly, a population particularly sensitive to stress. Stress, ageing and anxiolytics all affect theta-frequency (4-12 Hz) oscillations in the hippocampus and prefrontal cortex independently, but the interactions between these factors remain unclear. A potential source of confusion comes from locomotion-related theta oscillations, which may overshadow the direct effects of anxiety on arousal-related theta activity.

Here, we compared the effects of stress (elevated platform) and anxiolytics (diazepam) on extracellular field potentials in the prefrontal cortex and hippocampus (dorsal and ventral parts) of adult (8 months) and aged (18 months) Wistar rats. Rats were restrained to isolate the direct effects of stress from theta oscillations related to stress-induced locomotion.

We identified transient, high-amplitude oscillations in the Mu range (7-12Hz) that increased with acute stress in adults. These Mu-bursts were observed both in the prefrontal cortex and in the dorsal hippocampus. Aged rats displayed more Mu-bursts than adults at rest, which were decreased by stress. Diazepam decreased stress-induced Mu-bursts and hippocampal-prefrontal coherence in both groups.

We suggest a link between stress-induced increase in immobility-related “type II” theta, and Mu-rhythms related to arousal. This provides a framework to study the impact of stress and diazepam on age.

**Keywords:** Ageing, Stress, Hippocampus, Mu-rhythm, Synchronized oscillation.

## 1 INTRODUCTION

Stress is a set of psychosomatic responses triggered by an aversive situation (Kim and Diamond 2002). It is generally associated with anxiety (Pêgo et al. 2008; Bessa et al. 2009; Tan et al. 2011), a state characterized by “hypervigilance” (i.e. a high level of arousal), sustained alertness for potential threats, (Sylvers et al. 2011; Adhikari 2014; Tovote et al. 2015). Stress promotes avoidance and is often associated with fear generalization (Duvarci et al. 2009; Davis et al. 2010). Reaction to stress depends on age. Elderly people endure stressful situations more frequently and react to pressure differently (Descamps et al. 2014). The alterations resulting from stress and age appear strikingly similar: both are associated with alterations of neuronal plasticity and increased risk of brain disorders (Prenderville et al. 2015). Chronic stress increases the activity of cortisol in humans and corticosterone in rodents (de Quervain et al. 1998; de Kloet et al. 2005), which impairs memory performance (Luine et al. 1994; Diamond et al. 1999; Kim and Diamond 2002). Likewise, deleterious manifestations of ageing range from learning and memory deficits (Barrientos et al. 2012; Callaghan et al. 2012; Zamzow et al. 2013) to sustained anxiety (Wikinski et al. 2001; Leite-Almeida et al. 2009; Pietrelli et al. 2012). These similarities suggest that age itself may act as a stressor (Béracochéa et al. 2011).

A proper understanding of the interactions between age and stress is crucial when considering the wide use of anxiolytic drugs such as benzodiazepines in the elderly (Gleason et al. 1987; Kirby et al. 1999). Benzodiazepines like diazepam (DZP) have a number of clinically approved uses (to reduce sleep latency, anxiolysis...) but also have unwanted side effects such as anterograde amnesia, dependence and addiction (Tan et al. 2011). Anxiolytics influence both behavioral activity and neural oscillation of cortical circuits. Diazepam is a positive allosteric modulator of the GABA<sub>A</sub> receptor that acts by potentiating the natural ligand GABA (Tan et al. 2011). At the synaptic level, DZP enhances the amplitude and

duration of inhibitory postsynaptic events, and thus increases phasic inhibition (Scheffzük et al. 2013). At the network level, this potentiation of inhibition results in characteristic alterations of rhythmic activity patterns (Dimpfel et al. 1988; van Lier et al. 2004; Botta et al. 2015).

We addressed the effects of stress and DZP on network dynamics, in adult and aged rats. Prefrontal cortices (PFC) and the hippocampus (HPC) are involved in the processing of stress-related physiological and emotional pathologies in humans (van Lier et al. 2004; Buckholtz et al. 2015) and in rodents (Oliveira et al. 2013; Stujenske et al. 2014; Botta et al. 2015). Interactions between the PFC and HPC, characterized by oscillations in the theta (4-12 Hz) range under chronic stress (Lee et al. 2011; Oliveira et al. 2013), are implicated in the active avoidance of anxiogenic environments (Adhikari et al. 2010, 2011) and are identified as a major “weak link” in psychiatric disorders (Godsil et al. 2013). In rodents, the 7-12 Hz cortical rhythm, sometimes called Mu-rhythm by analogy with humans (Gastaut et al. 1965; Buzsáki et al. 1988), has been proposed to reflect a “hyper alert” state of vigilance (Wiest and Nicolelis 2003) or withdrawal state (Fontanini and Katz 2005). This rhythm is associated with whisker twitching, during which rats stand still and twitch their whiskers in small-amplitude movements, inducing an increase of detection for weak sensory signals (Nicolelis et al. 1995; Fanselow et al. 2001). However, it remains unknown whether stressful situations can switch the vigilance state towards such quiet alertness, reflected by an increased occurrence of the 7-12 Hz oscillations.

In this study, we recorded extracellular field potentials in the HPC and PFC in adult and aged rats, under control and on an elevated platform, with systemic injections of saline or DZP, in order to assess the interactions between stress, age and anxiolytics on alertness-related cortical rhythms. We show that stress increased the 7-12 Hz “theta” or “Mu” rhythms of the PFC and HPC in adult rats but that, inversely, it decreased these rhythms in aged rats.

Furthermore, we reveal an interaction between DZP, age and stress that has important implications for the anxiolytic effects of DZP in the elderly.

## **2 METHODS AND MATERIALS**

### **2.1 ANIMALS**

All experiments were conducted in agreement with institutional guidelines and in compliance with national (Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (France), Comité d'éthique CAPSUD/N°26) and European laws and policies (Projetc no. 01272.01). Experiments were performed on 17 adult (8 months) and 10 aged (18 months) male Wistar rats from Janvier Laboratories. The animals were singly housed, in a 12 h light/dark cycle and temperature-controlled room ( $22 \pm 2$  °C) with food and water available *ad libitum*.

### **2.2 IN VIVO ELECTROPHYSIOLOGICAL RECORDINGS**

Rats were anesthetized with inhalation of a mixture of isoflurane 3% and oxygen in a stereotaxic frame. Bipolar stainless steel electrodes were chronically implanted bilaterally in each rat into the PFC, the CA1 dorsal hippocampus and the CA1 ventral hippocampus. Monopolar ground electrodes were laid over the cortical layer of the cerebellum and the olfactory bulb. Electrodes were connected to an electrode interface board (QuickClip Connect EIB-16-QC-H, Neuralynx) and dental acrylic was used to fix them to the skull during the surgery. For bipolar electrodes, the recording tips were located in the deep layers and the local reference tips at the surface of the corresponding cortices. Bipolar electrodes (the distance between the recording tips and the reference tips were 0.7mm for the PFC and 0.5mm for the HPC) were implanted through burr holes targeting the following coordinates from Bregma: depth 3.8 mm, AP +3 mm, ML  $\pm$  0.8 mm for PFC; depth 2.8 mm, AP – 3.6 mm, ML  $\pm$  2.2

mm for dHPC; depth 5.3 mm, AP – 6.3 mm, ML  $\pm$  5.6 mm for vHPC (Paxinos and Watson 2006).

After surgery, an antiseptic (Povidone-iodine solution) and a local anesthetic (lidocaine ointment) were applied in all areas where the scalp had been incised. Animals were permitted to recover until regaining pre-surgery body weight.

To minimize EFP modulations induced by spontaneous locomotor activity, rats were restrained at rest. Rats were gradually accustomed to the recording setup and to the recording procedure. Recordings were carried out by placing the restrained rat into a large, electrically and acoustically insulated chamber. A cold light source at 100 lux was applied at a distance of 10 cm in front of the rat's nose to keep the animal with wide open eyes and the head held up (Sebban, Millan, et al. 1999; Sebban, Zhang, et al. 1999). Throughout all the recording period, rats showed quick reactions when probed by slight sound stimulation, by turning their head toward the sound. 60 min baseline of EFP recordings were obtained while the animal remained relatively still. Recordings were made using a Digital lynx SX (Neuralynx). The effect of stress was evaluated one day later by placing rats on an elevated platform (EP) of small size (Xu et al. 1998; Rocher 2004). To avoid any bias linked to circadian variation of EFP (Sebban et al. 2002) both recording sessions took place exactly at the same hour of the day. No attempts to escape or notable stress reactions were observed (i.e. defecation, urination, freezing) at rest, contrarily to stress condition.

### **2.3 STATISTICAL ANALYSIS**

For statistical comparison, three bands of the power spectral density (PSD) were analyzed: 0.1-6 Hz (Delta), 7-12 Hz (Mu/theta) and 12-30 Hz (Beta). All datasets were tested for normality using the Shapiro-Wilk and Lilliefors tests. Paired sample *T-tests* (for normally-distributed data) or non-parametric Wilcoxon's signed rank test were used to compare PSD and coherence estimates from the same animals, across conditions. Two sample *T-tests* (for

normally-distributed data) or nonparametric Wilcoxon's rank sum test were used to compare PSD and coherence estimates between adult and aged groups. Results are expressed as mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM). SEM intervals were calculated through a jackknife method (Bokil et al. 2010). For multiple paired comparisons ( $n > 2$ ), we used a repeated measure ANOVA. The level of statistical significance was set at 5% for all tests (two-sided). Post-hoc pairwise comparisons were performed using Holm-Bonferroni's correction.

### 3 RESULTS

#### 3.1 ELECTROPHYSIOLOGICAL SIGNATURES OF STRESS

We obtained stable recordings in a state of quiet wakefulness at rest, or in a stressful condition when animals were placed on an elevated platform (EP) of small size (figure 1A). Moreover, restraining rats allowed to avoid theta oscillations related to locomotion (especially in the dorsal hippocampus) and thus to evaluate, without contamination by locomotor theta, the impact of acute stress on "cognitive theta" or "Mu-rhythms".

Electrophysiological signatures of stress-induced activities in the PFC and HPC were first evaluated by comparing power spectrum densities (PSD) of extracellular field potentials (EFPs) obtained at rest (figure 1B) and in stress condition. We focused our analysis on delta (0.1-6 Hz), Mu or theta (7-12 Hz), and beta (12-30 Hz) frequency ranges (inserts in figure 1C). Under an acute stressful situation, there were no differences in the PFC EFP of adult rats ( $n=13$ ) whatever the band (figure 1C left). In contrast, we observed a significant increase in the Mu/theta and Beta ranges of the dHPC EFP ( $n=13$ ) (\*\* $P_{mu-theta} = 0.0012$ , \* $P_{beta} = 0.0144$ , figure 1C middle), while the delta oscillations were unchanged (figure 1C middle). Finally, the PSD of vHPC ( $n=12$ ) was globally reduced following the stress procedure, in particular in the delta and theta-mu ranges (\* $P_{delta} = 0.0140$ , \*\* $P_{mu-theta} = 4.8828e-4$  and \* $P_{beta} = 0.0425$ , figure. 1C right). This result obtained in restrained rats contrasts with

studies showing an increase of the vHPC Mu/theta amplitude in freely-moving animals (Adhikari et al. 2010), which corresponds to a stress-induced increased locomotion. The desynchronization of the vHPC we observed might rather indicate an increase in arousal (Jacinto et al. 2013; Bannerman et al. 2014).

In a second step, and in order to evaluate the impact of stress on functional connectivity between brain areas, we calculated the coherence among the PFC, dHPC and vHPC. Coherence is useful measures of the correlation between structures in one frequency domain (i.e., their co-modulation in amplitude and the stability of their phase shift, figure 1D). At rest, coherence in the delta/theta-Mu ranges was relatively higher between the vHPC and dHPC compared to mPFC-vHPC and PFC-dHPC (figure 1D right). In adult rats, the stress protocol induced a net increase in the Mu-theta coherence between all structures (mPFC-dHPC:  $*P_{mu-theta} = 0.0041$ ,  $*P_{beta} = 0.0085$ , figure 1D left, dHPC-vHPC:  $**P_{mu-theta} = 0.0029$ , figure 1D right, PFC-vHPC:  $**P_{mu-theta} = 0.0030$ , figure 1D middle). Overall, these results indicate that, in restrained rats, where the theta activity related to locomotion is absent, stress increased both the amplitude of the Mu-theta rhythm in the dHPC and its coherence with vHPC and mPFC.

### **3.2 STRESS-INDUCED MODIFICATIONS OF MU RHYTHMS ARE COMPOSED OF MU-BURSTS OF OSCILLATIONS, ASSOCIATED WITH WHISKER TWITCHING AND ALERTNESS**

We next investigated whether the stress-induced increase in the dHPC Mu-theta rhythm was related to an alert state of the animals and thus could reflect an effect of stress on vigilance. Indeed, the time-dependent spectrogram of the dHPC EFP revealed transient bursts of oscillations in the Mu range (figure 2A), thereafter called Mu-bursts, which were observed in every rat on at least one occasion. While they rarely occurred in adult rats at rest (figure 2A left), their occurrence increased under stress condition (figure 2A right). Mu-bursts were almost systematically associated with an exploratory behavior of “whisker twitching” (figure

2B), i.e. an alert state where rats are still, eyes open, and twitch their whiskers in rhythmic, small-amplitude movements (Fanselow et al. 2001; Sobolewski et al. 2011). This contrasted with the usual behavioral pattern at rest, where rats moved their head left and right, without rhythmic whisker movements. A sedulous examination of the time-resolved power (of dHPC EFP) obtained from the Morlet wavelet transforms revealed that Mu-bursts were composed of two main frequency contents, one between 7 and 12 Hz, and one at higher frequencies possibly reflecting a “biological harmonic” (figure 2C). PSD obtained from wavelets transforms of the dHPC EFP in the 7-12Hz range followed a log-normal time distribution (figure 2D), as commonly found throughout cortices (Buzsáki and Mizuseki 2014). This type of distribution indicates that synchronous events, i.e. high-amplitude oscillations, were irregularly interspersed with smaller-sized events. Nevertheless, in the stressful situation, a tail appeared in this log-normal distribution for large value of the PSD, while the rest of the distribution was unchanged (figure 2D, blue). Hence Mu-bursts did not reflect an overall increase in oscillation amplitude, which would have resulted in a rightward shift of the distribution. Rather, they constituted discrete events that were clearly distinct from baseline oscillations and that co-occurred with whisker twitching. Furthermore, analysis of the area under the curve of the wavelet PSD confirmed an increase of the 7-12 Hz oscillations under stress condition ( $p = 5e-4$ , figure 2E). Overall the increased number of Mu-bursts seemed to recapitulate the increase in dHPC mu-theta power induced by stress. Since rats were restrained, increases in the mu/theta range cannot be attributed to locomotion. Hence our results also suggest a link between “cognitive theta” related to anxiety processing, “type II theta” related to immobile sensory processing, and Mu-bursts of oscillations related to whisker-twitching and alertness.

### **3.3 STRESS-INDUCED MU-BURSTS CO-OCCUR IN THE DHPC AND PFC**

We next assessed whether the Mu-bursts observed in the HPC were correlated with similar activity in the PFC. Mu-burst were indeed detected both in the PFC (figure 3A left) and in the parietal cortex (Supplementary fig 1), but not in the ventral part of the HPC. Coherence between dHPC and PFC was maximal during the Mu-bursts (figure 3A right), which may explain the stress-induced increase in coherence. Individual detection of Mu-bursts (see Methods, figure 3B) indicated that they occurred more often in the PFC than in the dHPC, both at rest and under stress conditions (figure 3C). At rest, whereas half ( $56\% \pm 16$ , mean  $\pm$  s.e.m) of the dHPC bursts appeared simultaneously in the PFC, one fourth ( $26\% \pm 10$ , mean  $\pm$  s.e.m) of the PFC Mu-burst were simultaneously detected in the dHPC (figure 3C left). Hence, Mu-bursts could occur independently in these two structures. Under stress condition, the total number of Mu-bursts increased (figure 3C right) statistically in the dHPC ( $*p = 0.0156$ ) and not in the PFC ( $p = 0.8389$ ). Moreover, co-occurring Mu-bursts were detected in the PFC first and then in the dHPC, both at rest and under stress ( $**p = 0.0016$  and  $***p = 8e-15$ , respectively), with a median delay that is shorter at rest (0.20 s, figure 3D left) than under stress (0.32s, figure 3D right). Hence, stress increased the occurrence of dHPC Mu-bursts, especially after a PFC Mu-burst.

At a finer time scale (figure 3E top), phase shifts (from wavelet transform) among simultaneous bursts appeared nearly constant during Mu-bursts (figure 3E bottom), consistent with near-one coherence. The PSD and the phase-locking value between the PFC and dHPC remained relatively low in the absence of Mu-bursts, regardless of the stress or rest condition (figure 3F). By contrast, both measurements increased strikingly during co-occurring Mu-bursts (figure 3F), whatever the context. More intriguingly, phase-locking was also higher during Mu-bursts occurring only in a single structure than in non-bursting episode, suggesting synchronization processes between the PFC and dHPC even with “subthreshold” oscillations in the mu/theta-range. These results indicate that Mu-bursts can be generated independently in

the PFC and dHPC, while being highly synchronized, and that stress affects the occurrence of Mu-bursts rather than the fine temporal relations between them. Acute stress increases the occurrence of Mu-bursts in both the PFC and dHPC, but impacted the total PSD in the dHPC only. Hence the generation of Mu-bursts can be affected independently from background oscillations.

### 3.4 INTERACTIONS OF AGE AND STRESS ON PFC AND HPC OSCILLATIONS.

We then used the characterization of Mu-bursts to assess the modification of the spectral properties of EFP upon ageing (18 months,  $n=10$  aged rats). First, aged rats exhibited Mu-bursts in the PFC and in the dHPC at rest (figure 4A, see below for analysis), reminiscent of the Mu-bursts induced by stress in adults (figure 2). However, no differences were observed between the average spectral properties of adult and aged rats at rest, whatever the structure and frequency range (figure 4B).

Stress in aged animal significantly decreased the power spectral density in the dHPC at all frequency ranges (figure 4B insert middle up  $**P_{\Delta} = 0.0032$ ,  $*P_{\mu\text{-theta}} = 0.0128$ ,  $*P_{\beta} = 0.0164$ ), but had no effect on vHPC and PFC oscillations (figure 4B insert left-right up). In aged rats, stress in adult rats, stress induced a global PSD decrease in all structures, whereas it was only observed in the vHPC in adult rats (figure 4B insert up right). In particular, there was a decrease in mu-theta power, unlike what is observed in adults. This might indicate an increased reactivity of the vigilance state to stress in aged rats compared to adults.

Hippocampal-prefrontal synchrony at rest was significantly different between aged and adult rats, only in the beta ranges between the dHPC and the vHPC (figure 4C down-right,  $*P_{\beta} = 0.0114$ ). Finally, stress decreased PFC-dHPC coherence of aged rats in all frequency ranges (taken separately), but this decrease was not significant after correction. This clearly contrasted with the stress-induced increase in coherence observed in adult rats,

and adds evidence that stress impacts cortical activity of aged and adult rats in opposite directions.

We thus analyzed the effect of stress on Mu-bursts synchronization in aged rats. Both at rest and under stress, the vast majority of Mu-bursts co-occurred in the two structures (PFC and dHPC (figure 4D). However at rest there was, on average, no significant delay between the PFC and dHPC bursts, while under stress, bursts were detected in the dHPC first (figure 4D bottom). Hence temporal relations between Mu-bursts in the dHPC and PFC were reversed in adult and aged rats under stress. At rest time-dependent spectrograms analysis suggested a high occurrence of Mu-bursts in aged rats in dHPC like in adult rats under stress. The wavelet analysis confirmed a reduction under stress of Mu-bursts in aged (figure 4F right,  $**P_{aged} = 0.0057$ ). A similar decrease was observed in dHPC-PFC coherence (figure 4G right,  $**P_{aged} = 0.0075$ ).

Overall, both the occurrence of Mu-bursts in the PFC and dHPC and the synchrony between these structures were higher at rest in aged rats when compared to adults, and were differentially affected by stress (i.e. increased in adult and decreased in aged rats). These results appear fully consistent with the notions that ageing may be considered as a stress factor by itself (Morrison and Baxter 2012; Lindenberger 2014; Prenderville et al. 2015), and that aged individuals differently cope with stressful situations (Barrientos et al. 2012; Buechel et al. 2014).

### **3.5 EFFECT OF THE ANXIOLYTIC DIAZEPAM ON PFC AND HPC OSCILLATIONS.**

Finally, we assessed how Diazepam a widely-used anxiolytic, affects stress- and age-related changes in PFC and dHPC oscillations (145 min,  $n = 5$  for each group; figure 5A). DZP decreased the coherence between the PFC and dHPC in the mu-range in stress condition (figure 5 B: left, Adults  $*P_{mu} = 0.0204$ , right, Aged  $***P_{mu} = 0.0009$ ). We determined

whether the absence of PSD modifications (sup 1) was associated with a diminution of Mu-bursts, as suggested by time dependent spectrograms (figure 5C). In adults, the occurrence and amplitude of Mu-bursts (estimated by dHPC wavelet PSD in the 7-12 Hz range, see method), was similar whatever the condition, i.e rest-vehicle, stress-vehicle and stress-diazepam (figure 5D, left). Nevertheless, dHPC PSD coherence with PFC (figure 5D, right) confirmed that diazepam partially abolished the effects of stress on Mu-bursts in adults.

In the dHPC of aged rats, the occurrence and the amplitude of Mu-bursts were reduced in the stress-DZP condition compared to the stress-vehicle condition and rest-vehicle condition ( $F(2/8) = 13.66$ ,  $**P = 0.0026$ , figure 5E, left). We found the same effect in the coherence ( $F(2/8) = 22.52$ ,  $***P = 0.0005$ , figure 5E, right). Overall, these results suggest an additive effect of diazepam and stress in aged rats.

## 4 DISCUSSION

### 4.1 ELECTROPHYSIOLOGICAL MARKERS OF STRESS IN IMMOBILE RATS

There is an ongoing debate on the implication of the different parts of the hippocampus in response to stress (Fanselow and Dong 2010a; Bannerman et al. 2014). While the ventral hippocampus (vHPC) is directly implicated in anxiety-related processes through direct connections with the amygdala and bed nucleus of stria terminalis (Adhikari 2014; Adhikari et al. 2015; Padilla-Coreano et al. 2016), the dorsal part of the hippocampus (dHPC) is believed to exert a role in contextual fear learning (Bannerman et al. 2004; Fanselow and Dong 2010b). Here we show that dHPC rhythms were modified by acute stress. In most studies, analysis of hippocampal EFPs focus on theta (4-12 Hz) oscillations, which in the dorsal part reveal prominent stress-modulated, movement-dependent theta-rhythms (Buzsáki 2002). However, theta rhythms in the dHPC are of two types: type I theta, which is related to movement and is generated by the entorhinal cortex; and type II theta, which relates to alert

immobility, arousal and anxiety, and is generated by the medial septum and diagonal band of Broca (Vanderwolf 1969; Kramis et al. 1975; Wells et al. 2013). Here we have devised a setup where rats could not move, enabling us to record type II theta while avoiding contamination by type I theta. In contrast to other studies where animals were moving -in an elevated plus maze or an open field (Adhikari et al. 2010; Jacinto et al. 2013)- we provide the first report that the dHPC PSD was significantly increased in the 7-12Hz band and that the PFC PSD was unchanged. This novel finding may be due to animals being immobile (no theta I) or being restrained (no escape possible). In addition, we have observed that the vHPC PSD was globally desynchronized, consistent with previous results (Jacinto et al. 2013).

We found that, at rest, coherence in the 7-12Hz range was very high between the two parts of the hippocampus (vHPC and dHPC). Coherence was also high between the PFC and the hippocampus but, unexpectedly, significantly higher with the dHPC than with the vHPC. All these synchronizations were significantly increased by stress. Our results are consistent with the known role for the vHPC and PFC in anxiety (Adhikari et al. 2010) and with the monosynaptic connections that exist between the two structures (Verwer et al. 1997; Parent et al. 2010). But our study also unveils a strong degree of coherence between the PFC and the dorsal part of the HPC, both at rest and under stress. Such coherence was not observed in previous studies, possibly because animals were not immobile, or because the stress protocol was different (Adhikari et al. 2010). Nevertheless, strong coherence between the PFC and the dHPC is consistent with anatomical relationship, which include not only polysynaptic connections but also monosynaptic drive from the dorsal anterior cingulate cortex to CA1/CA3 subfield (Rajasehupathy et al. 2015).

#### **4.2 MODULATION OF MU-BURSTS BY AGE, STRESS AND BENZODIAZEPINE**

We have observed in the PFC and dHPC (but not the vHPC) transient bursts of activity consisting of large amplitude oscillations in the 7-12 Hz frequency range, which we called

Mu-bursts, that were most of the time associated with whisker twitching. These events were strongly modulated in the dHPC by multiple factors, including age, stress and benzodiazepines. At rest, we observed a striking effect of the animal's age, with more Mu-bursts in aged rats compared to adults, which is in agreement with previous studies (Buzsáki et al. 1988; Ambrosini et al. 1997). An important finding is that the 7-12 Hz rhythm of the dHPC was the frequency range the most impacted by stress, which suggests these events may be used as a biomarker for stress. Yet, stress acted on Mu-bursts in opposite fashion, i.e. increase *vs.* decrease, in adult and aged animals, respectively. This paradoxical result may be explained by the fact that, at rest, animals already exhibited different levels of Mu-burst activity.

In addition, we show that diazepam (DZP) decreased the occurrence of Mu-bursts, as well as their co-occurrence, across all age and stress conditions. This is consistent with the fact that DZP is a positive allosteric modulator of GABA<sub>A</sub> receptors, which globally potentiates inhibition and has anxiolytic effects. In adult rats, DZP reverted the effects of stress, as seen by the decrease in Mu-bursts occurrence and coherence. In aged rats however, DZP amplified the effect of stress on Mu-bursts and coherence, further decreasing them. We also observed that DZP alone increased PSD in the beta frequency range, in particular in the PFC, as already observed (van Lier et al. 2004).

### **4.3 INTERPRETATION OF THE MU-BURST EVENTS.**

Mu-bursts, like spindles, have been traditionally observed in the neocortex and associated with bursting of thalamic neurons (Fanselow et al. 2001). Here we have recorded Mu-bursts in the PFC and dHPC, but we believe these oscillations were not due to volume conduction for several reasons. First, we used a local reference (bipolar electrode) that minimizes electrical transfer, and provides the “intrinsic” EFP of the structure. Second, these bursts were

found in adult rats in different combinations: only in the PFC, only in the dHPC, or in both structures. It is thus unlikely that the dHPC bursts originate from the neocortex. Third, we also recorded from the parietal cortex, in the adult group, and found that Mu-bursts could also be observed independently in the two neighboring structures (parietal and dHPC sup 4). Therefore, our work together with a previous study in the cerebellum (Hartmann and Bower 1998) suggest that a much larger network of somatosensory structures may be involved in this oscillatory activity.

The functional nature of Mu-bursts is still a subject of debate in the literature: it has been hypothesized to reflect either a pathological (e.g. absence non-convulsive epilepsy) (Inoue et al. 1990; Shaw 2004, 2007) or physiological state (e.g. alertness or idling) (Fanselow and Nicolelis 1999; Fontanini and Katz 2005). Even though we cannot definitely discard the hypothesis of an epileptic phenomenon, we believe that the effects of stress, age, and anxiolytic we have observed on the 7-12 Hz bursts are of physiological background. First, similar “mu rhythms” occur in 10-30% of normal human subjects at rest (Nicolelis et al. 1995; Fontanini and Katz 2005; Sakata et al. 2005; Tort et al. 2010) and have also been observed in cats (Guido and Weyand 1995; Reinagel et al. 1999), guinea pigs (Edeline et al. 2000), rabbits (Swadlow and Gusev 2002) and monkeys during periods of sensory processing (Ramcharan et al. 2000), suggesting it is a functionally important, conserved physiological phenomenon. Second, we and others have observed that rats respond rapidly to stimuli during periods where Mu-bursts are detected (Fanselow et al. 2001) and these prominent oscillatory activities are invariably suppressed by movement, but not affected by eye opening (Buzsaki et al. 1988). This suggests that Mu-bursts do not reflect an epileptic state, which would be associated with an impaired sensory detection, but rather a “hyper alert” state of vigilance (Fanselow and Nicolelis 1999) or, alternatively, an idling state during quiet immobility (Fontanini and Katz 2005; Sobolewski et al. 2011). Given that a high occurrence of Mu

rhythms has been observed in humans during mind wandering (Braboszcz and Delorme 2011; Kerr et al. 2013), we think Mu-bursts in rats could correspond to a similar state of internal attention (Corballis 2013a, 2013b). Mind-wandering is a common experience characterized by states of disengagement from goal-oriented transactions with the external environment, wherein attention is directed inwardly to self-generated, stimulus-independent, and task unrelated thoughts. It is plausible that stress and age may favor this mind state together with a disengagement from the environment (Killingsworth and Gilbert 2010; Forster et al. 2015). Nonetheless, our study puts forward that stress-induced theta in the HPC and PFC is composed of Mu-bursts related to arousal. This provides a new electrophysiological framework to study the neurobiology of anxiety and anxiolytics, especially in the elderly.

## **5 ACKNOWLEDGMENTS**

We thank Marie-Louise Dongelmans and Sebastien Valverde for their critical reading of the paper, Amélie Cougny and Vincent Grosjean for help with experiments during their internship, Thomas Watson and Lu Zhang for their critical interpretations of the Mu-bursts and the discussion of wavelet coherence analysis, Laurent Poitier, Soizic Jezequel, Laura Legouestre and Grégoire Mauny for animal care and the animal facility of Université Pierre et Marie Curie based in the Hôpital Charles Foix.

This work was supported by the Ministère de l'Éducation nationale de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, the region of Île de France, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the University Pierre et Marie Curie, the Agence Nationale pour la Recherche (ANR Programme Blanc 2012 for P.Faure), the foundation for Medical Research (FRM, Equipe FRM DEQ2013326488 to P.Faure), the Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC et les rotariens de France, "espoir en tête" 2012 to P.Faure) and the IMI Newmeds grant (to S.Takillah). The laboratories of P.Faure and J.Mariani are part of the École des Neurosciences de Paris Île-de-France RTRA network. P.Faure and J.Mariani are members of the Laboratory of Excellence, LabEx Bio-Psy, and of respectively the DHU Pepsy and the DHU Fast.

## 6 REFERENCES

- Adhikari A. 2014. Distributed circuits underlying anxiety. *Front Behav Neurosci.* 8:112.
- Adhikari A, Lerner TN, Finkelstein J, Pak S, Jennings JH, Davidson TJ, Ferenczi E, Gunaydin LA, Mirzabekov JJ, Ye L, Kim S-Y, Lei A, Deisseroth K. 2015. Basomedial amygdala mediates top-down control of anxiety and fear. *Nature.*
- Adhikari A, Topiwala M a, Gordon J a. 2010. Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. *Neuron.* 65:257–269.
- Adhikari A, Topiwala M a, Gordon J a. 2011. Single units in the medial prefrontal cortex with anxiety-related firing patterns are preferentially influenced by ventral hippocampal activity. *Neuron.* 71:898–910.
- Ambrosini MV, Bruscellini G, Mariucci G, Mandile P, Giuditta A. 1997. Post-trial sleep in old rats trained for a two-way active avoidance task. *Physiol Behav.* 62:773–778.
- Bannerman DM, Rawlins JNP, McHugh SB, Deacon RMJ, Yee BK, Bast T, Zhang W-N, Pothuisen HHJ, Feldon J. 2004. Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.*
- Bannerman DM, Sprengel R, Sanderson DJ, McHugh SB, Rawlins JNP, Monyer H, Seeburg PH. 2014. Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nat Rev Neurosci.* 15:181–192.
- Barrientos RM, Frank MG, Watkins LR, Maier SF. 2012. Aging-related changes in neuroimmune-endocrine function: Implications for hippocampal-dependent cognition. *Horm Behav.* 62:219–227.
- Béracochéa D, Tronche C, Coutan M, Dorey R, Chauveau F, Piérard C. 2011. Interaction between Diazepam and Hippocampal Corticosterone after Acute Stress: Impact on Memory in Middle-Aged Mice. *Front Behav Neurosci.* 5:14.
- Bessa JM, Mesquita AR, Oliveira M, Pêgo JM, Cerqueira JJ, Palha JA, Almeida OFX, Sousa N. 2009. A trans-dimensional approach to the behavioral aspects of depression. *Front Behav Neurosci.* 3:1.

- Bokil H, Andrews P, Kulkarni JE, Mehta S, Mitra PP. 2010. Chronux: A platform for analyzing neural signals. *J Neurosci Methods*. 192:146–151.
- Botta P, Demmou L, Kasugai Y, Markovic M, Xu C, Fadok JP, Lu T, Poe MM, Xu L, Cook JM, Rudolph U, Sah P, Ferraguti F, Lüthi A. 2015. Regulating anxiety with extrasynaptic inhibition. *Nat Neurosci*. 18.
- Braboszcz C, Delorme A. 2011. Lost in thoughts: Neural markers of low alertness during mind wandering. *Neuroimage*. 54:3040–3047.
- Buckholtz JW, Martin JW, Treadway MT, Jan K, Zald DH, Jones O, Marois R. 2015. From Blame to Punishment: Disrupting Prefrontal Cortex Activity Reveals Norm Enforcement Mechanisms. *Neuron*. 1369–1380.
- Buechel HM, Popovic J, Staggs K, Anderson KL, Thibault O, Blalock EM. 2014. Aged rats are hypo-responsive to acute restraint: implications for psychosocial stress in aging. *Front Aging Neurosci*. 6:13.
- Buzsáki G. 2002. Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron*. 33:325–340.
- Buzsáki G, Bickford RG, Armstrong DM, Ponomareff G, Chen KS, Ruiz R, Thal LJ, Gage FH. 1988. Electric activity in the neocortex of freely moving young and aged rats. *Neuroscience*. 26:735–744.
- Buzsáki G, Bickford RG, Ponomareff G, Thal LJ, Mandel R, Gage FH. 1988. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J Neurosci*. 8:4007–4026.
- Buzsáki G, Mizuseki K. 2014. The log-dynamic brain: how skewed distributions affect network operations. *Nat Rev Neurosci*. 15:264–278.
- Callaghan CK, Hok V, Della-Chiesa A, Virley DJ, Upton N, O'Mara SM. 2012. Age-related declines in delayed non-match-to-sample performance (DNMS) are reversed by the novel 5HT6 receptor antagonist SB742457. *Neuropharmacology*. 63:890–897.
- Corballis MC. 2013a. Wandering tales: Evolutionary origins of mental time travel and language. *Front Psychol*. 4:1–8.
- Corballis MC. 2013b. The wandering rat: response to Suddendorf. *Trends Cogn Sci*. 17:152.

- Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. 2010. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 35:105–135.
- de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. 2005. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 6:463–475.
- de Quervain DJ-F, Roozendaal B, McGaugh JL. 1998. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*. 394:787–790.
- Descamps A, Rousset C, Dugua H, Debilly G, Delagrangé P, Cespuglio R. 2014. Agomelatine restores a physiological response to stress in the aged rat. *Neurosci Lett*. 566:257–262.
- Diamond DM, Park CR, Heman KL, Rose GM. 1999. Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*. 9:542–552.
- Dimpfel W, Spüler M, Borbe HO. 1988. Monitoring of the effects of antidepressant drugs in the freely moving rat by radioelectroencephalography (tele-stereo-EEG). *Neuropsychobiology*. 19:116–120.
- Duvarci S, Bauer EP, Paré D. 2009. The bed nucleus of the stria terminalis mediates inter-individual variations in anxiety and fear. *J Neurosci*. 29:10357–10361.
- Edeline JM, Manunta Y, Hennevin E. 2000. Auditory thalamus neurons during sleep: changes in frequency selectivity, threshold, and receptive field size. *J Neurophysiol*. 84:934–952.
- Fanselow EE, Nicolelis MA. 1999. Behavioral modulation of tactile responses in the rat somatosensory system. *J Neurosci*. 19:7603–7616.
- Fanselow EE, Sameshima K, Baccala L a, Nicolelis MAL. 2001. Thalamic bursting in rats during different awake behavioral states. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98:15330–15335.
- Fanselow MS, Dong H-W. 2010a. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*. 65:7–19.
- Fanselow MS, Dong H-W. 2010b. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*. 65:7–19.
- Fontanini A, Katz DB. 2005. 7 to 12 Hz activity in rat gustatory cortex reflects disengagement

- from a fluid self-administration task. *J Neurophysiol.* 93:2832–2840.
- Forster S, Elizalde AON, Castle E, Bishop SJ. 2015. Unraveling the anxious mind: Anxiety, worry, and frontal engagement in sustained attention versus off-task processing. *Cereb Cortex.* 25:609–618.
- Gastaut H, Naquet R, Gastaut Y. 1965. A study of the mu rhythm in subjects lacking one or more limbs. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 18:720–721.
- Gleason PP, Schulz R, Smith NL, Newsom JT, Kroboth PD, Kroboth FJ, Psaty BM. 1987. Correlates and Prevalence of Benzodiazepine Use in Community-Dwelling Elderly. 243–250.
- Godsil BP, Kiss JP, Spedding M, Jay TM. 2013. The hippocampal-prefrontal pathway: The weak link in psychiatric disorders? *Eur Neuropsychopharmacol.* 23:1165–1181.
- Guido W, Weyand T. 1995. Burst responses in thalamic relay cells of the awake behaving cat. *J Neurophysiol.* 74:1782–1786.
- Hartmann MJ, Bower JM. 1998. Oscillatory activity in the cerebellar hemispheres of unrestrained rats. *J Neurophysiol.* 80:1598–1604.
- Inoue M, Peeters BW, van Luijtelaar EL, Vossen JM, Coenen a M. 1990. Spontaneous occurrence of spike-wave discharges in five inbred strains of rats. *Physiol Behav.* 48:199–201.
- Jacinto LR, Reis JS, Dias NS, Cerqueira JJ, Correia JH, Sousa N. 2013. Stress affects theta activity in limbic networks and impairs novelty-induced exploration and familiarization. *Front Behav Neurosci.* 7:127.
- Kerr CE, Sacchet MD, Lazar SW, Moore CI, Jones SR. 2013. Mindfulness starts with the body: somatosensory attention and top-down modulation of cortical alpha rhythms in mindfulness meditation. *Front Hum Neurosci.* 7:12.
- Killingsworth M a, Gilbert DT. 2010. A wandering mind is an unhappy mind. *Science.* 330:932.
- Kim JJ, Diamond DM. 2002. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci.* 3:453–462.

- Kirby M, Denihan a, Bruce I, Radic a, Coakley D, Lawlor B a. 1999. Benzodiazepine use among the elderly in the community. *Int J Geriatr Psychiatry*. 14:280–284.
- Kramis R, Vanderwolf CH, Bland BH. 1975. Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. *Exp Neurol*. 49:58–85.
- Lee Y a, Poirier P, Otani S, Goto Y. 2011. Dorsal-ventral distinction of chronic stress-induced electrophysiological alterations in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience*. 183:108–120.
- Leite-Almeida H, Almeida-Torres L, Mesquita AR, Pertovaara A, Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida A. 2009. The impact of age on emotional and cognitive behaviours triggered by experimental neuropathy in rats. *Pain*. 144:57–65.
- Lindenberger U. 2014. Human cognitive aging: Corriger la fortune? *Science (80- )*. 346:572–578.
- Luine V, Villegas M, Martinez C, McEwen BS. 1994. Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Res*. 639:167–170.
- Morrison JH, Baxter MG. 2012. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*. 13.
- Nicolelis M, Baccala L, Lin RC, Chapin JK. 1995. Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science (80- )*. 268:1353–1358.
- Oliveira JF, Dias NS, Correia M, Gama-Pereira F, Sardinha VM, Lima A, Oliveira AF, Jacinto LR, Ferreira DS, Silva AM, Reis JS, Cerqueira JJ, Sousa N. 2013. Chronic stress disrupts neural coherence between cortico-limbic structures. *Front Neural Circuits*. 7:10.
- Padilla-Coreano N, Bolkan SS, Pierce GM, Blackman DR, Hardin WD, Garcia-Garcia AL, Spellman TJ, Gordon JA. 2016. Direct Ventral Hippocampal-Prefrontal Input Is Required for Anxiety-Related Neural Activity and Behavior. *Neuron*. 1–10.
- Parent M a., Wang L, Su J, Netoff T, Yuan LL. 2010. Identification of the hippocampal input to medial prefrontal cortex in vitro. *Cereb Cortex*. 20:393–403.

- Paxinos G, Watson C. 2006. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates Sixth Edition* by. Acad Press. 170:547612.
- Pêgo JM, Morgado P, Pinto LG, Cerqueira JJ, Almeida OFX, Sousa N. 2008. Dissociation of the morphological correlates of stress-induced anxiety and fear. *Eur J Neurosci*. 27:1503–1516.
- Pietrelli a., Lopez-Costa J, Goñi R, Brusco a., Basso N. 2012. Aerobic exercise prevents age-dependent cognitive decline and reduces anxiety-related behaviors in middle-aged and old rats. *Neuroscience*. 202:252–266.
- Prenderville J a., Kennedy PJ, Dinan TG, Cryan JF. 2015. Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. *Trends Neurosci*. 38:13–25.
- Rajasethupathy P, Sankaran S, Marshel JH, Kim CK, Ferenczi E, Lee SY, Berndt A, Ramakrishnan C, Jaffe A, Lo M, Liston C, Deisseroth K. 2015. Projections from neocortex mediate top-down control of memory retrieval. *Nature*.
- Ramcharan EJ, Cox CL, Zhan XJ, Sherman SM, Gnadt JW. 2000. Cellular mechanisms underlying activity patterns in the monkey thalamus during visual behavior. *J Neurophysiol*. 84:1982–1987.
- Reinagel P, Godwin D, Sherman SM, Koch C. 1999. Encoding of visual information by LGN bursts. *J Neurophysiol*. 81:2558–2569.
- Rocher C. 2004. Acute Stress-induced Changes in Hippocampal/Prefrontal Circuits in Rats: Effects of Antidepressants. *Cereb Cortex*. 14:224–229.
- Sakata S, Yamamori T, Sakurai Y. 2005. 7-12 Hz cortical oscillations: behavioral context and dynamics of prefrontal neuronal ensembles. *Neuroscience*. 134:1099–1111.
- Scheffzük C, Kukushka VI, Vyssotski AL, Draguhn A, Tort ABL, Brankačk J. 2013. Global slowing of network oscillations in mouse neocortex by diazepam. *Neuropharmacology*. 65:123–133.
- Sebban C, Millan MJ, Spedding M. 1999. Contrasting EEG profiles elicited by antipsychotic agents in the prefrontal cortex of the conscious rat: antagonism of the effects of clozapine by modafinil. *Changes*. 1055–1063.

- Sebban C, Tesolin-Decros B, Ciprian-Ollivier J, Perret L, Spedding M. 2002. Effects of phencyclidine (PCP) and MK 801 on the EEG in the prefrontal cortex of conscious rats; antagonism by clozapine, and antagonists of AMPA-, alpha(1)- and 5-HT(2A)-receptors. *Br J Pharmacol.* 135:65–78.
- Sebban C, Zhang XQ, Tesolin-Decros B, Millan MJ, Spedding M. 1999. Changes in EEG spectral power in the prefrontal cortex of conscious rats elicited by drugs interacting with dopaminergic and noradrenergic transmission. *Br J Pharmacol.* 128:1045–1054.
- Shaw F-Z. 2004. Is spontaneous high-voltage rhythmic spike discharge in Long Evans rats an absence-like seizure activity? *J Neurophysiol.* 91:63–77.
- Shaw F-Z. 2007. 7-12 Hz high-voltage rhythmic spike discharges in rats evaluated by antiepileptic drugs and flicker stimulation. *J Neurophysiol.* 97:238–247.
- Sobolewski A, Swiejkowski D a., Wróbel A, Kublik E. 2011. The 5-12Hz oscillations in the barrel cortex of awake rats - Sustained attention during behavioral idling? *Clin Neurophysiol.* 122:483–489.
- Stujenske JM, Likhtik E, Topiwala MA, Gordon JA. 2014. Fear and Safety Engage Competing Patterns of Theta-Gamma Coupling in the Basolateral Amygdala. *Neuron.* 83:919–933.
- Swadlow H a, Gusev a G. 2002. Receptive-field construction in cortical inhibitory interneurons. *Nat Neurosci.* 5:403–404.
- Sylvers P, Lilienfeld SO, LaPrairie JL. 2011. Differences between trait fear and trait anxiety: Implications for psychopathology. *Clin Psychol Rev.* 31:122–137.
- Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. 2011. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci.* 34:188–197.
- Tort ABL, Fontanini A, Kramer MA, Jones-Lush LM, Kopell NJ, Katz DB. 2010. Cortical networks produce three distinct 7-12 Hz rhythms during single sensory responses in the awake rat. *J Neurosci.* 30:4315–4324.
- Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. 2015. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci.* 16:317–331.

- van Lier H, Drinkenburg WHIM, van Eeten YJW, Coenen AML. 2004. Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology*. 47:163–174.
- Vanderwolf CH. 1969. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 26:407–418.
- Verwer RW, Meijer RJ, Van Uum HF, Witter MP. 1997. Collateral projections from the rat hippocampal formation to the lateral and medial prefrontal cortex. *Hippocampus*. 7:397–402.
- Wells CE, Amos DP, Jeewajee A, Douchamps V, Rodgers J, O’Keefe J, Burgess N, Lever C. 2013. Novelty and anxiolytic drugs dissociate two components of hippocampal theta in behaving rats. *J Neurosci*. 33:8650–8667.
- Wiest MC, Nicolelis M a L. 2003. Behavioral detection of tactile stimuli during 7-12 Hz cortical oscillations in awake rats. *Nat Neurosci*. 6:913–914.
- Wikinski SI, Acosta GB, Gravielle MC, Bonavita CD, Bisagno V, Fiszer de Plazas S, Rubio MC. 2001. Diazepam fails to potentiate GABA-induced chloride uptake and to produce anxiolytic-like action in aged rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 68:721–727.
- Xu L, Holscher C, Anwyl R, Rowan MJ. 1998. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95:3204–3208.
- Zamzow DR, Elias V, Shumaker M, Larson C, Magnusson KR. 2013. An Increase in the Association of GluN2B Containing NMDA Receptors with Membrane Scaffolding Proteins Was Related to Memory Declines during Aging. *J Neurosci*. 33:12300–12305.

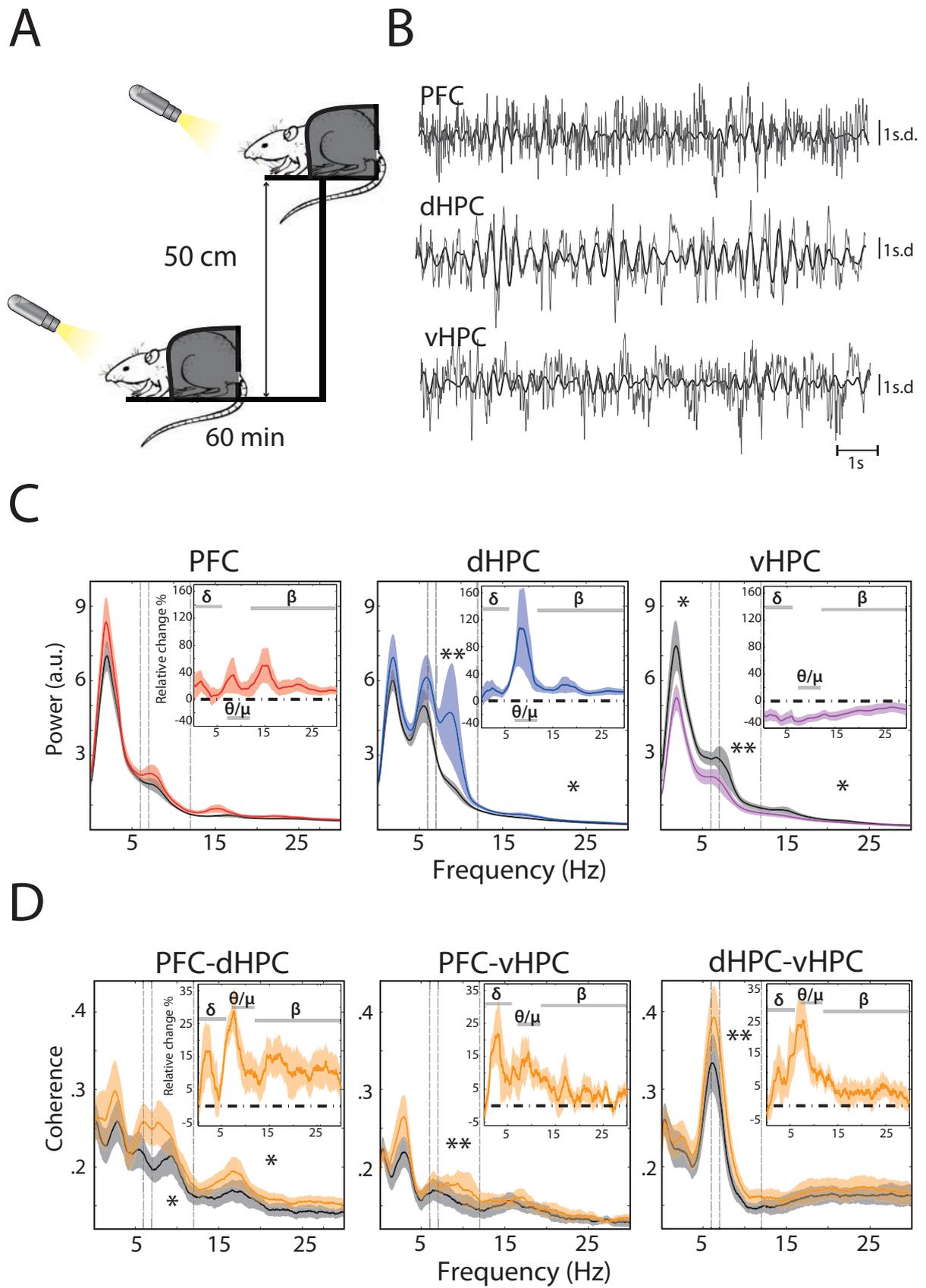


FIGURE 6.1 – Figure 1

A) Stress protocol : 60 min at rest, followed one day later by 60 min under stress on an elevated platform. A cold light source (100 lux) was applied at a distance of 10 cm in front of the rat's nose to keep the eyes of the animal wide open and its head held up. B)) Representative traces of the Z-scored EFP simultaneously recorded from the same animal in the prefrontal cortex (PFC), dorsal hippocampus (dHPC) and ventral hippocampus (vHPC) at rest. Raw traces are plotted in gray and filtered (7-12Hz range) traces are overlaid in black. C) Spectral analysis of the EFP recorded at rest for each structure (black) and under acute stress (red : PFC n=13, blue : dHPC n=13, purple : vHPC n=12). The top right insert represents the averaged relative change, expressed in percentage of variation. Horizontal dashed line at zero indicates no change. Shaded area indicates s.e.m. Significant differences were found on dHPC in the  $\theta/\mu$  (\*\*p = 0.0012 Wilcoxon's signed-rank tests) and  $\beta$  bands (\*p = 0.0144, paired sample T-test) but not in the  $\delta$  band (p = 0.1143, paired sample T-test with Holm-Bonferroni's correction middle). The PSD of vHPC was globally reduced in the  $\delta$  (\*p = 0.0140, paired sample T-test),  $\theta/\mu$  (\*\*p= 4.8828e-04) and  $\beta$  bands (\*p = 0.0425, Wilcoxon's signed-rank tests with Holm-Bonferroni's correction right). No significant changes were found in the PFC in the  $\delta$  (p = 0.5417),  $\theta/\mu$  (p = 0.1909) and  $\beta$  bands (p = 0.0681, Wilcoxon's signed-rank test left) D) Coherence for PFC-dHPC, PFC-vHPC and dHPC-vHPC at rest (black) and under stress (orange). In top right insert, averaged relative change expressed in percentage of variation. Horizontal dashed line at zero indicates no change. Shaded area indicates s.e.m. Significant difference was found for PFC-dHPC coherence in the  $\theta/\mu$  (\*p = 0.0041, paired sample t-test) and  $\beta$  bands (\*p = 0.0085 Wilcoxon's signed-rank test) but not in the  $\delta$  band (p = 0.0691 Paired sample T-test with Holm-Bonferroni's correction left) ; for PFC-vHPC coherence in the  $\theta/\mu$  band (\*\*p = 0.0030, paired sample T-test ) but neither in the  $\delta$  (p = 0.0465) nor in the  $\beta$  bands (p = 0.1388, paired sample T-test with Holm-Bonferroni's correction middle) and finally on the dHPC-vHPC coherence in the  $\theta/\mu$  band (\*\*p = 0.0029 Wilcoxon's signed-rank tests) but neither in the  $\delta$  (p = 0.084, paired sample T-test ) nor in the  $\beta$  band (p = 0.1388 Wilcoxon signed rank test with Holm-Bonferroni's correction right).

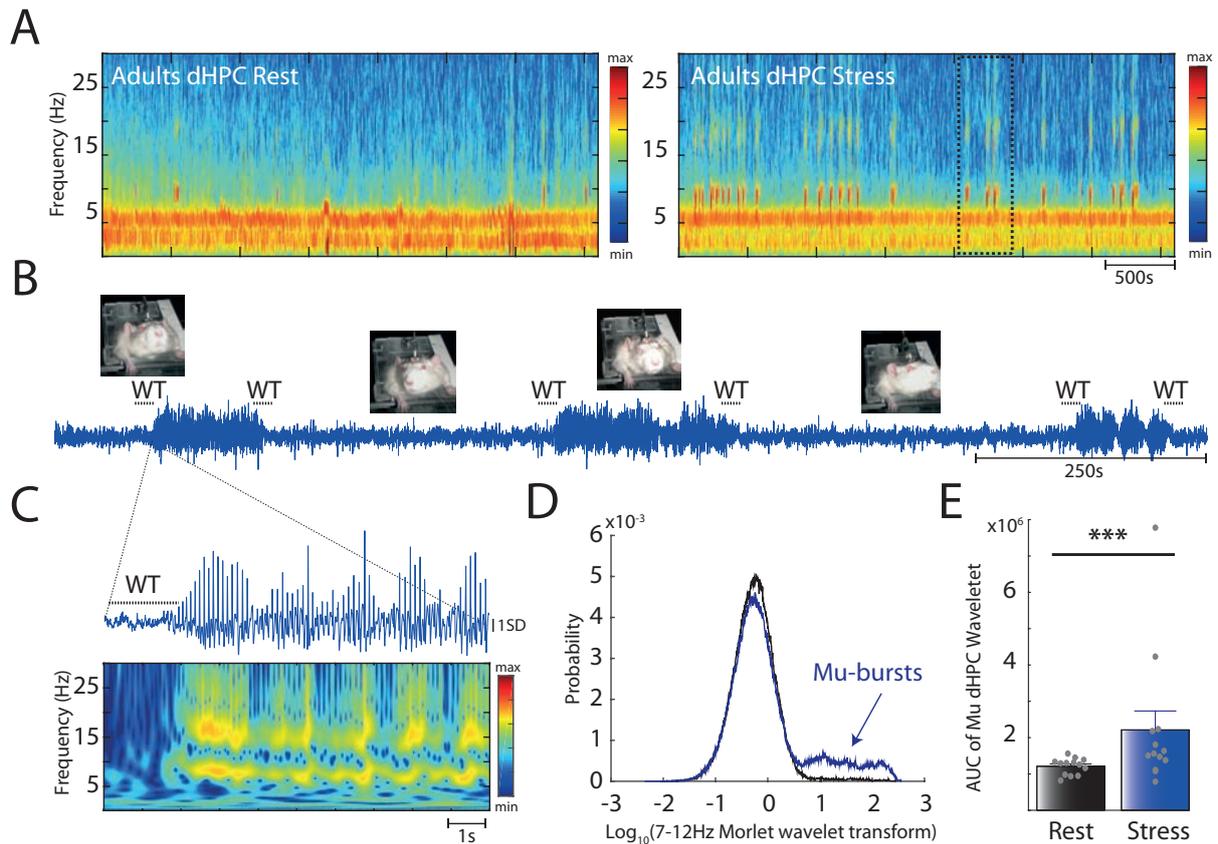


FIGURE 6.2 – Figure 2

A) Spectrogram of dHPC at rest (left panel) and under stress (right panel). Note the emergence of intermittent oscillations in the  $\theta/\mu$  range ( $\mu$ -bursts) in stress condition. B) Raw trace of the dHPC and its behavioral correlate. Note the prominent increase in the raw signal. Most of the  $\mu$ -bursts were associated with two distinct (onset and ending of the  $\mu$ -bursts) the whisker twitching (WT). C) EFP Z-scored trace and time-resolved PSD (using a complex Morlet wavelet transform) during a  $\mu$ -burst.  $\mu$ -bursts correspond to an oscillation with a dominant frequency peak around 7-12Hz, together with one to several biological harmonics. D) Distribution of 7-12 Hz power across time at rest (black) and under stress (blue). The Gaussian shape of the distribution after a log transform reveals a lognormal distribution. Note the tail appearing under stress, with the rest of the distribution unchanged, corresponding to the  $\mu$ -bursts associated with whisker twitching. E) Area under the curve (AUC) computed from the Morlet wavelet transform (averaged over the 7-12Hz range) that reflects the overall amplitude of  $\mu$ -bursts. The  $\mu$ -bursts AUC increased significantly in stress condition (\*\*\*)  $p = 5e-4$ , Wilcoxon's signed rank test  $n=13$ ).

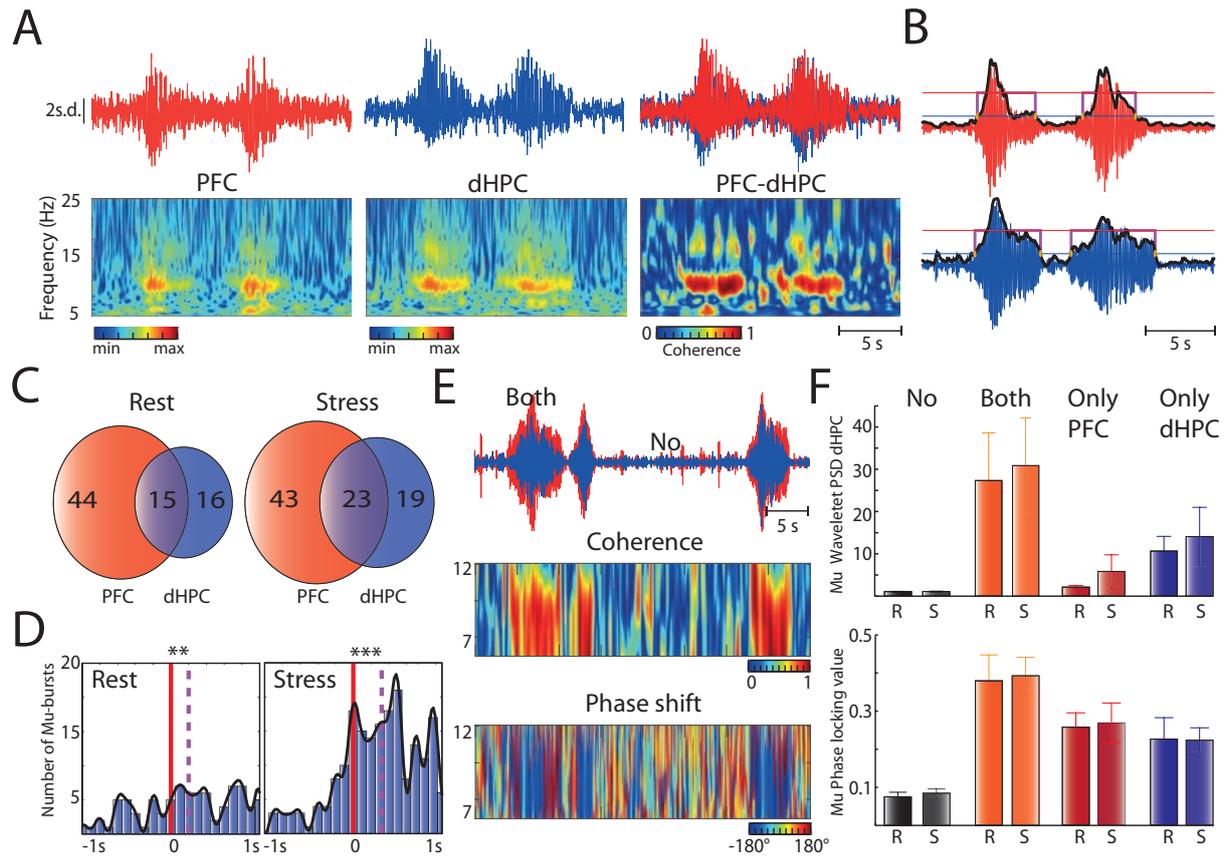


FIGURE 6.3 – Figure 3

A) Typical examples of  $\mu$ -bursts in Z-scored EFP traces (top) and corresponding time-resolved PSD (bottom) in both the PFC (left) and dHPC (middle), as well as the superposition of these traces (top right) and the time-resolved coherence between the PFC and dHPC (bottom right). These  $\mu$ -bursts consisted in oscillations at the same frequencies (7-12Hz). B) Extraction of discrete  $\mu$ -bursts : i) raw EFP (red : PFC ; blue : dHPC) was wavelet-transformed in the 7-12Hz range, averaged over frequency and smoothed across time (Kalman filter), resulting in the black trace.  $\mu$ -bursts starts and stops were determined using a double threshold, one for the onset (blue line) and another for the completion (red line), also constrained by a burst duration greater than 3s. C) Venn diagram illustrating the average occurrence of  $\mu$ -bursts in each structure and their co-occurrence. Under stress condition, the total number of  $\mu$ -bursts increased statistically in the dHPC (\* $p = 0.0156$ , Wilcoxon signed rank test) but not in the PFC ( $p = 0.8389$ , Wilcoxon signed rank test). D) Distribution of time lags between  $\mu$ -bursts onsets, from dHPC relative to PFC. Red line corresponds to zero-lag and purple line represents the median lag (Left : 0.20s median delay, Wilcoxon signed rank test \*\* $p = 0.0016$ ; Right : 0.32s median delay, Wilcoxon signed rank test \*\*\* $p = 8e-15$ ). E) Top : superimposed EFP (red : PFC ; blue : dHPC) showing both epochs of  $\mu$ -bursts and of baseline oscillations. Middle : time-resolved coherence between the PFC and dHPC. Coherence is maximal during  $\mu$ -bursts. Bottom : difference in instantaneous phases from the wavelet transforms (phase-shift) of dHPC and PFC, indicating phase-locking during  $\mu$ -bursts. F) Top : square of the absolute value of the wavelet transform. Bottom : Phase-locking value at baseline when no  $\mu$ -bursts occur (« No »),

when  $\mu$ -bursts occur in both the PFC and dHPC (« both ») or only in one of the two structures (« only PFC » and « only dHPC ») n=13.

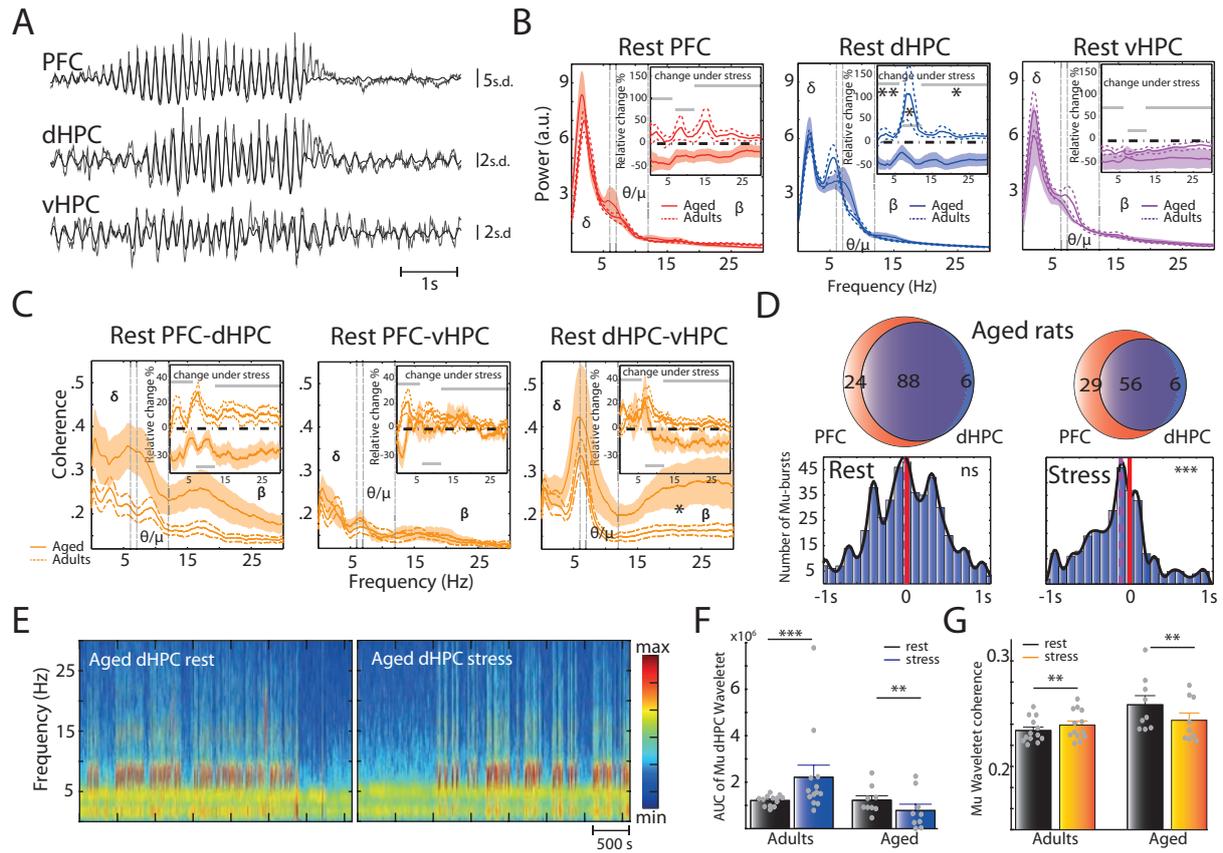


FIGURE 6.4 – Figure 4

A) Representative traces of the Z-scored EFP simultaneously recorded from the same animal in the prefrontal cortex (PFC), dorsal hippocampus (dHPC) and ventral hippocampus (vHPC) at rest. Raw traces are plotted in gray and filtered ( $\theta/\mu$  range) traces are overlaid in black. Note that  $\mu$ -bursts reminiscent of what was observed in stressed adults were found in the PFC and dHPC. B) Spectral analysis of the EFP recorded at rest for each structure and each group (dashed line : Adults; solid line : Aged; red : PFC  $n=10$ , blue : dHPC  $n=9$ , purple : vHPC  $n=5$ ) indicates no age-related differences, regardless the brain area (PFC :  $\delta$  band  $p = 0.2857$ , two-sample t-test and  $\theta/\mu$  band  $p = 0.4025$ ,  $\beta$  band  $p = 0.1003$ , Wilcoxon rank sum test; dHPC :  $\delta$  band  $p = 0.4680$ ,  $\theta/\mu$  band  $p = 0.1778$  and  $\beta$  band  $p = 0.4458$ , two-sample t-test; vHPC :  $\delta$  band  $p = 0.4002$  and  $\beta$  band  $p = 0.6993$ , two-sample t-test and  $\theta/\mu$  band  $p = 0.4421$ , Wilcoxon rank sum test). Inserts : average relative changes under stress, expressed in percentage of variation. Horizontal dashed line at zero indicates no change. Shaded area indicates s.e.m. Significant differences were found in the dHPC ( $\delta$  band  $**p = 0.0032$ ,  $\theta/\mu$  band  $*p = 0.0128$ ,  $\beta$  band  $*p = 0.0164$ , paired sample T-tests with Holm-Bonferroni's correction). Stress had no effect neither on the PFC (paired sample T-test  $\delta$  band  $p = 0.0237$ ,  $\beta$  band  $p = 0.1141$  and Wilcoxon signed rank test  $\theta/\mu$  band  $p = 0.2324$  with Holm-Bonferroni's correction) nor on the vHPC (Paired sample T-test  $\delta$  band  $p = 0.0630$ ,  $\theta/\mu$  band  $p = 0.1294$ ,  $\beta$  band  $p = 0.1510$ ). C) Coherence for PFC-dHPC, PFC-vHPC and dHPC-vHPC at rest for each group (dashed line : Adults; solid line : Aged; PFC-dHPC  $n=10$ , PFC-vHPC  $n=5$ , purple : dHPC-vHPC  $n=5$ ) indicates an age-related significant difference in dHPC-vHPC coherence in

the  $\beta$  band (\* $p = 0.0114$ ) but not in the  $\delta$  ( $p = 0.1827$ ) and  $\theta/\mu$  bands ( $p = 0.0607$ , two-sample t-tests with Holm-Bonferroni's corrections). Overall, PFC-dHPC, but not PFC-vHPC coherence, was higher in aged rats when compared to adults, but were not significantly different after correction (PFC-HPCd :  $\delta$  band  $p = 0.0658$ ,  $\theta/\mu$  band  $p = 0.0533$ ,  $\beta$  band \* $p = 0.0327$ , two-sample t test with Holm-Bonferroni's corrections, PFC-HPCv :  $\delta$  band  $p = 0.6287$ ,  $\theta/\mu$  band  $p = 0.9343$ ,  $\beta$  band \* $p = 0.8007$ , two-sample t test with Holm-Bonferroni's corrections). Top-right insert : relative change after stress, expressed in percentage of variation. Horizontal dashed line at zero indicates no change. Shaded area indicated s.e.m.. No significant differences were found after correction for PFC-dHPC ( $\delta$  band  $p = 0.0198$ ,  $\beta$  band  $p = 0.0235$ ,  $\theta/\mu$  band  $p = 0.0195$ , paired T-tests with Holm-Bonferroni's correction). D) Venn diagram illustrating the average occurrence of  $\mu$ -bursts in each structure and their co-occurrence (top) and distribution of time lags between  $\mu$ -bursts onsets, from dHPC relative to PFC (bottom). Red line corresponds to the zero-lag and the purple line represents the median lag. Under stress condition, the total number of  $\mu$ -bursts decreased in the dHPC (\* $p = 0.0298$ , Wilcoxon signed rank test) and in the PFC (\* $p = 0.0298$ , paired sample T-test). At rest there was on average no significant delay (median delay  $-0.0156$ s) between PFC and dHPC bursts (Wilcoxon signed rank test,  $p=0.9077$ ), while under stress, bursts were detected first in the dHPC (median delay  $-0.1055$ s, Wilcoxon signed rank test,  $p=2e-10$ ). E) Spectrogram of dHPC at rest (left panel) and under stress (right panel). Note the decrease of  $\mu$ -bursts under stress condition. F-G) Area under the curve (AUC) computed from the wavelet transform (left) and the wavelet coherence (right) from the 7-12Hz range. In aged group both decreased significantly under stress (black : rest ; color : stress). Significant differences were found for AUC (Wilcoxon signed rank test  $n= 13$ \*\*\* $P_{adults}= 5e-4$  and paired sample T-test  $n=9$  \*\* $P_{aged} = 0.0057$ ) and for coherence (paired sample T-test \*\* $P_{adults}= 0.0053$  and \*\* $P_{aged} = 0.0075$ ).

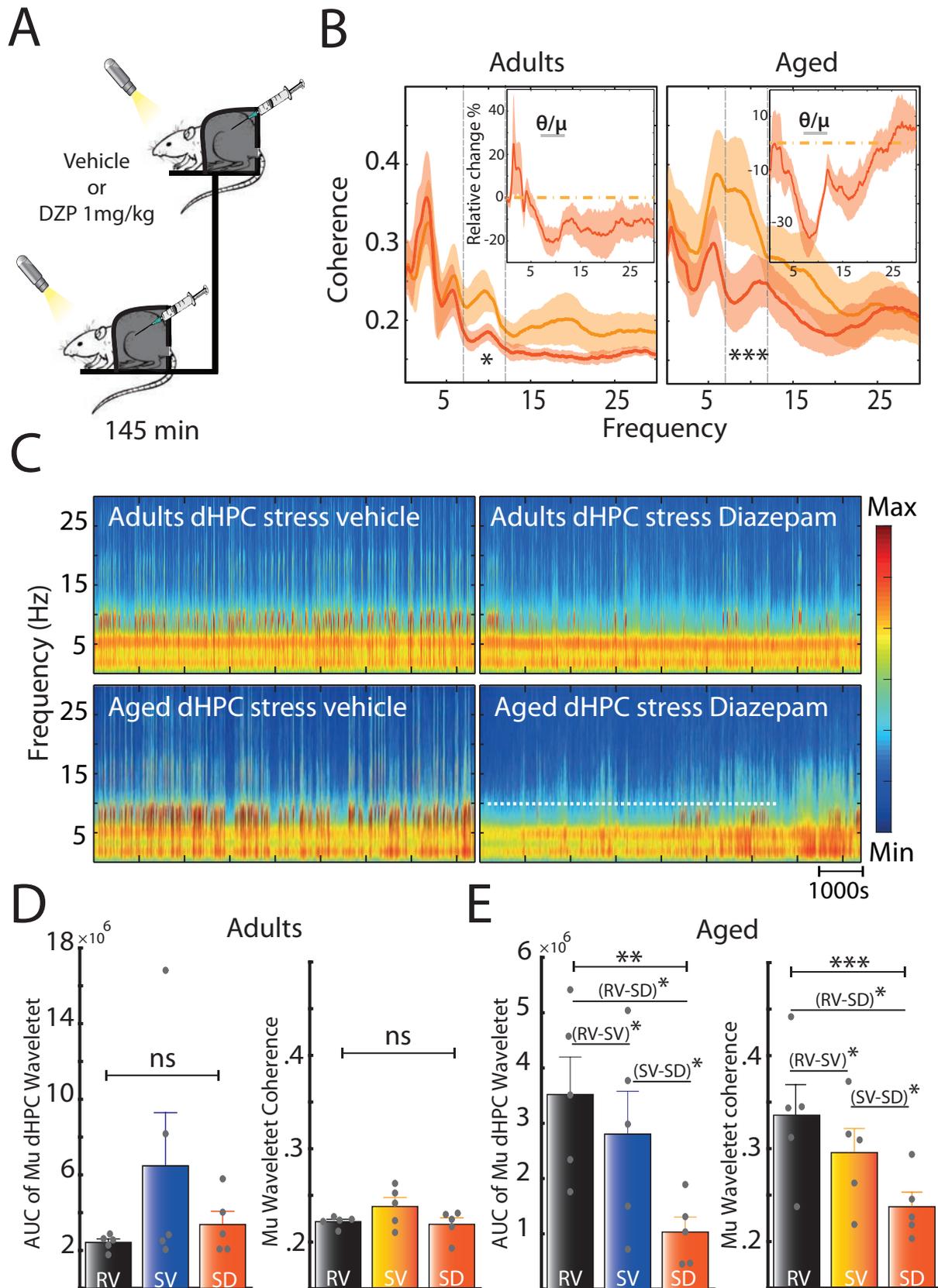


FIGURE 6.5 – Figure 5

A) Stress protocol (same as figure 1) with an acute i.p injection of Diazepam (1mg/kg) versus vehicle, in adult rats ( $n = 5$ ) and aged rats ( $n = 5$ ). B) Coherence for PFC-dHPC in stress condition, under vehicle (orange) and under diazepam (orange red). Top right insert : averaged relative change in coherence, expressed in percentage of variation. Horizontal dashed line at zero indicates no change. Shaded area indicates s.e.m.. A significant decrease was found in the  $\mu$  band both for adult (left panel) and aged rats (right panel) (\*,  $\theta/\mu$  band  $p_{Adults} = 0.0204$ ; \*\*\*,  $\theta/\mu$  band  $p_{Aged} = 0.0009$ , paired sample T-test). C) Spectrogram of dHPC under stress for each group after a vehicle or diazepam injection. Note the decrease of  $\mu$ -bursts under stress condition after an i.p injection of diazepam. D-E) Area under the curve (AUC) and PFC-dHPC coherence computed from the wavelet transform in the  $\mu$  range in 3 conditions (RV : rest vehicle, SV : stress vehicle; SD : Stress Diazepam (1mg/kg)). Significant difference was found in aged group for AUC (Repeated measures ANOVA  $F(2,8) = 13.66$ , \*\* $P = 0.0026$ , followed by a paired sample T-test with Holm-Bonferroni's correction; stress-vehicle vs stress-diazepam \* $P = 0.0499$ , rest-vehicle vs stress-vehicle \* $P = 0.0036$ , rest-vehicle vs stress-diazepam \* $P = 0.0105$  and for coherence : repeated-measures ANOVA  $F(2,8) = 22.52$ , \*\*\* $P = 0.0005$ , followed by a paired sample T-test with Holm-Bonferroni's correction; stress-vehicle vs stress-diazepam \* $P = 0.0146$ , rest-vehicle vs stress-vehicle \* $P = 0.0102$  rest-vehicle vs stress-diazepam \* $P = 0.0071$ ). In adults, the amplitude of the  $\mu$ -burst in dHPC was similar in all conditions (repeated measures ANOVA  $F(2,8) = 0.1791$ ). Coherence between the PFC and dHPC confirmed that diazepam partially abolished the effect on stress on  $\mu$ -burst (repeated-measures ANOVA  $F(2,8) = 0.057$ ).

## 6.2 Conflict of interest

"The authors declare no competing financial interests". Michael M.Spedding and E.Schenker were employees of Servier during part of this work.

## 6.3 Supplementary data

# 1 SUPPLEMENTAL INFORMATION

## 1.1 NEUROPHYSIOLOGICAL DATA ANALYSIS

Data were analysed with Matlab custom-written codes (all codes are available upon request). All EFPs i) were filtered between 0.1 and 256 Hz ii) detrended (*locdetrend* chronux function: windows size 1s, overlap 0.5s) to remove slow drifts using local linear regression and iii) notch-filtered (*iirnotch* function), with the notch located at 50Hz to remove any possible power line noise. EFP signal was expressed in z-score units, relative to baseline (entire rest session) across electrodes. Multitaper *spectrogram* method from the Chronux toolbox (Bokil et al. 2010) with time-bandwidth product of 5 and 10 slepian sequences of orthogonal data tapers was used to calculate PSD of the EFP data, using a window size of 5 s, with 2s overlap. PSD was averaged over two similar brain region (right and left hemisphere) in each animal, for each frequency and time bin. The multitaper *coherogram* method with time-bandwidth product of 30 and 60 slepian sequences of orthogonal data tapers was used to calculate the coherence, using a windows size of 30s without overlap.

Instantaneous amplitude and phase from the EFP were obtained using a continuous Morlet's wavelets transform, with a 0.6 center frequency and a 2 bandwidth, for the 0.1-30Hz range. Wavelet coherence was computed by smoothing the product of the two relevant wavelet transforms over time (length of smoothing in time = 0.6s), then over scales (length of smoothing in scale = 3Hz).

From the wavelet coherence (Lachaux et al. 2002), we measured the distribution of the stability of the phase shifts between EFP in the PFC and dHPC by a phase locking value, which is the mean phase coherence of an angular distribution. This measurement is a normalized index of the degree of phase locking value which varies between 0 (random

distribution, no phase synchrony) and 1 (perfect phase synchrony locking) (Le Van Quyen et al. 2001).

From the result of the convolution with the 7-12 Hz complex Morlet wavelet, we have used the area under the curve using the Matlab's trapz function to measure the change in this range. Finally, Mu-bursts were extracted by i) smoothing the power of 7-12Hz wavelet transform with a Kalman filter, ii) using a double threshold (for the beginning and stop of a burst) and a persistence greater than 3s, i.e. Mu-burst started when the EFP was above the upper thresholds, if the signal stayed higher than this threshold for more than 3s, and ended after switching below the lower threshold if the signal stayed below for more than 3s.

## **1.2 DRUGS PREPARATION AND PHARMACOLOGICAL PROTOCOL**

Diazepam (DZP, Sigma-Aldrich), a standard anxiolytic known to treat the anxiety (van Lier et al. 2004; Scheffzük et al. 2013), was prepared in a 10% 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin solution and saline. The same solvent was used as vehicle in control experiments. DZP was injected intra-peritoneally in a single dose of 1 mg/kg. The effect of DZP versus vehicle administration was evaluated in the two conditions, i.e. at rest and under stress (in the EP), for 145min. Moreover, to avoid the bias linked to circadian variation of EFP, both recording sessions took place exactly at the same hour. The rats were randomly assigned to a given treatment according to a within-subject "Latin square". A free week was imposed between two interventions.

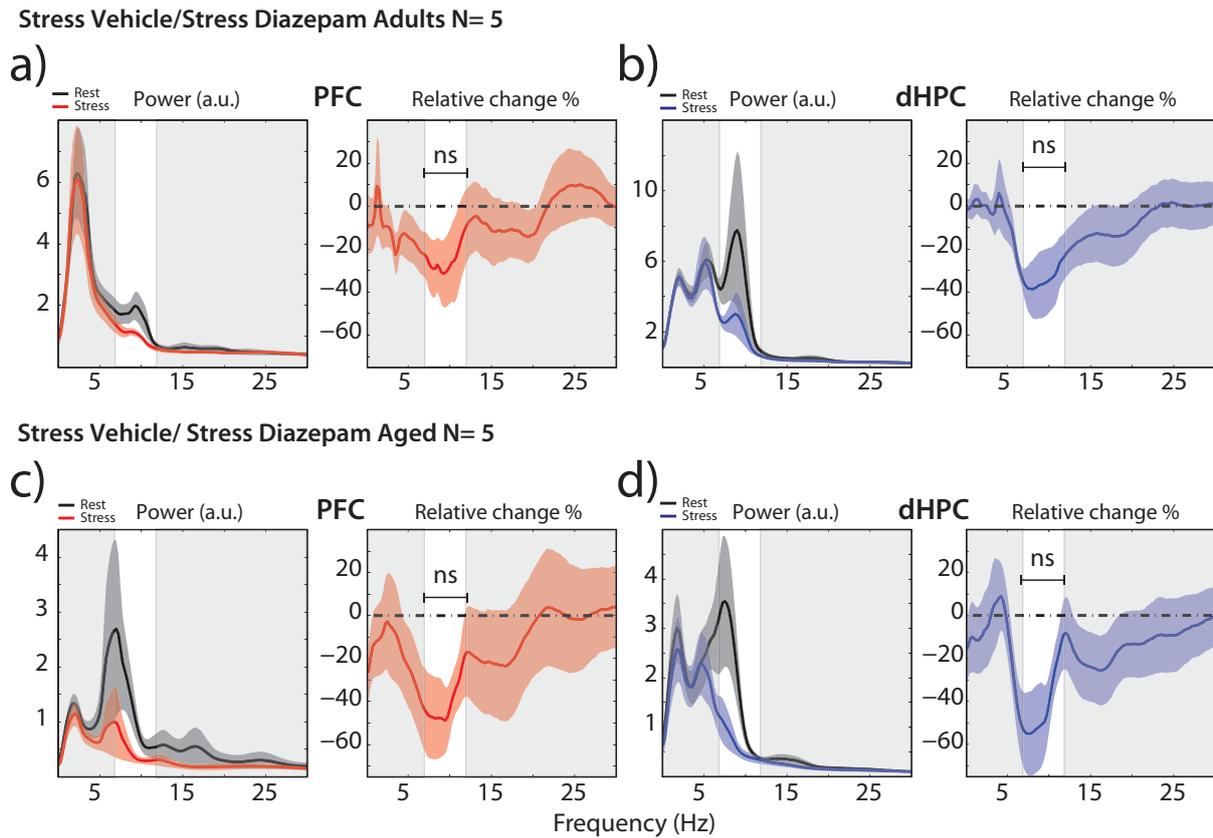


FIGURE 6.6 – supplementary Figure 1 : PSD Diazepam under stress

a) Power spectrum density (left) of PFC EFP recorded under stress (corresponding to the data presented in Figure 5) with an acute i.p injection of vehicle (black) versus diazepam (1mg/kg, red for PFC, blue for HPC), and the percentage of the averaged relative change due to DZP (right). b) Same as a) for dHPC EFP. c-d) Same as a-b) for aged rats. DZP did not affect mu-band PSD of stressed rats, neither in adults (PFC,  $\theta/\mu$  band  $p = 0.1706$ ; dHPC,  $\theta/\mu$  band  $p = 0.0530$ , paired sample T-test) nor in aged rats (PFC  $\theta/\mu$  band  $p = 0.0558$ ; dHPC,  $\theta/\mu$  band  $p = 0.0598$ , Paired sample T-test), with a decreasing tendency that was observed in both groups in dHPC, and in the PFC only in aged rats.

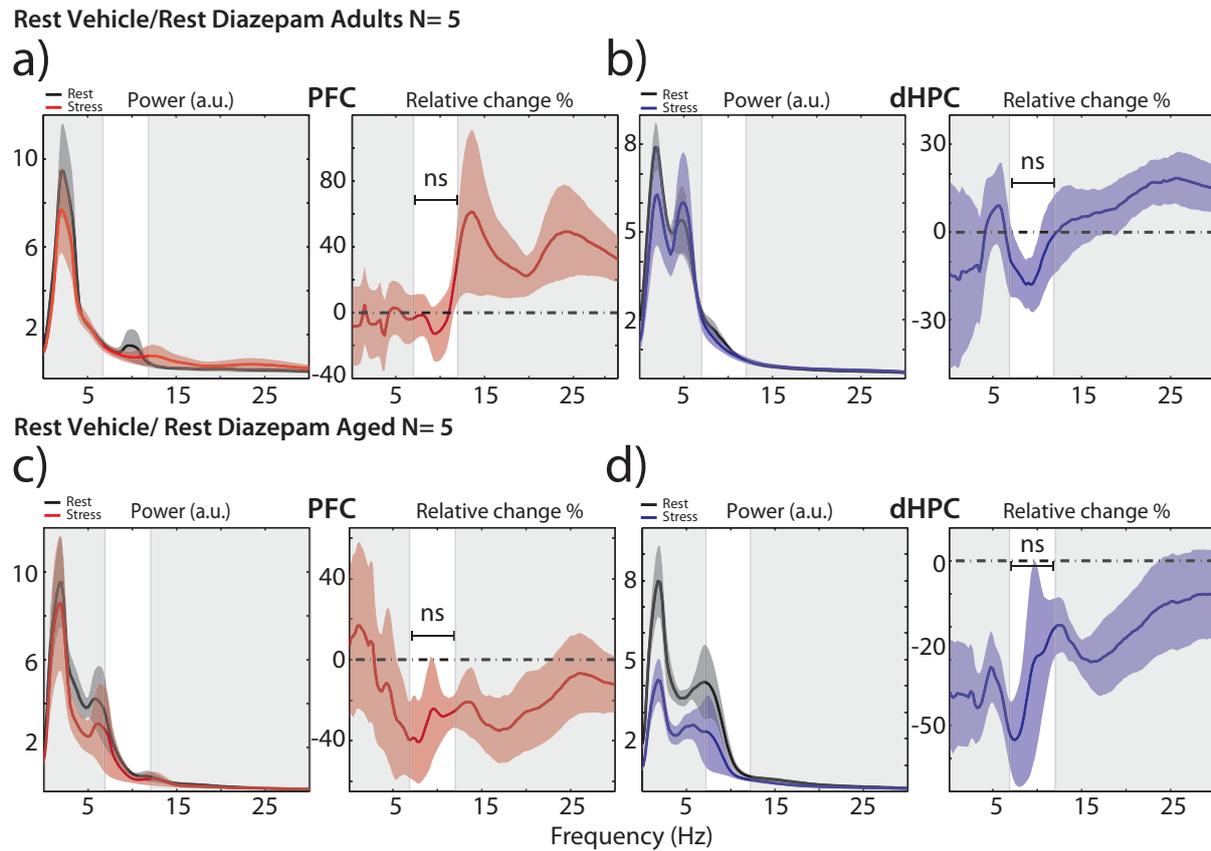


FIGURE 6.7 – supplementary Figure 2 : Diazepam at rest

a) Power spectrum density (left) of PFC EFP recorded at rest with an acute i.p injection of vehicle (black) versus diazepam (1mg.kg, red for PFC, blue for HPC), and the averaged relative change due to DZP (right). No significant change was observed in this condition, in both age groups. b) Same as a) for dHPC EFP. c-d) Same as a-b) for aged rats. Note decreasing tendency that was observed in both groups in dHPC, and in the PFC only in aged rats.

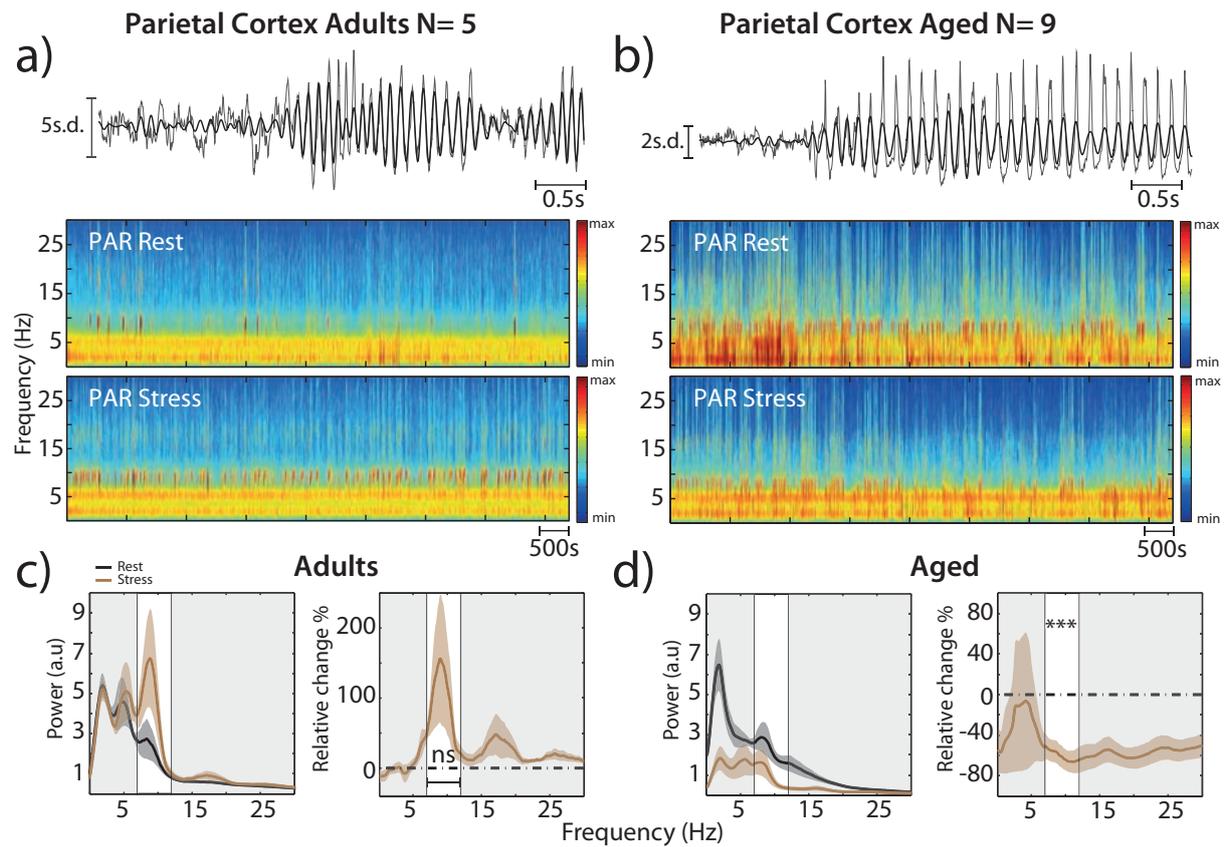


FIGURE 6.8 – supplementary Figure 3 : Recording in the parietal cortex

a) Top : representative trace of the Z-scored EFP in the Parietal cortex (PAR) of adult rats at rest, recorded simultaneously with the data presented in the main text and figures. The raw trace is plotted in gray with filtered (7-12Hz) trace overlaid in black. Bottom : spectrograms of PAR at rest (middle) and under stress (bottom). b) Same as a) for aged rats. Like the dHPC, the PAR exhibited intermittent oscillations in the 7-12 Hz range with an increased occurrence under stress condition in the adult group and, and a decreased occurrence under stress in the aged condition. c) PSD (left) of the PAR EFP recorded at rest (black) and under acute stress (brown) and PSD relative change under stress (right), expressed in percentage of variation. Horizontal dashed line at zero indicates no change. Shaded area indicates s.e.m. A non-significant PSD increase was found in the 7-12Hz range in the adult group. A significant PSD decrease was found in aged group (Paired sample T-test  $***p = 5e-4$ ).

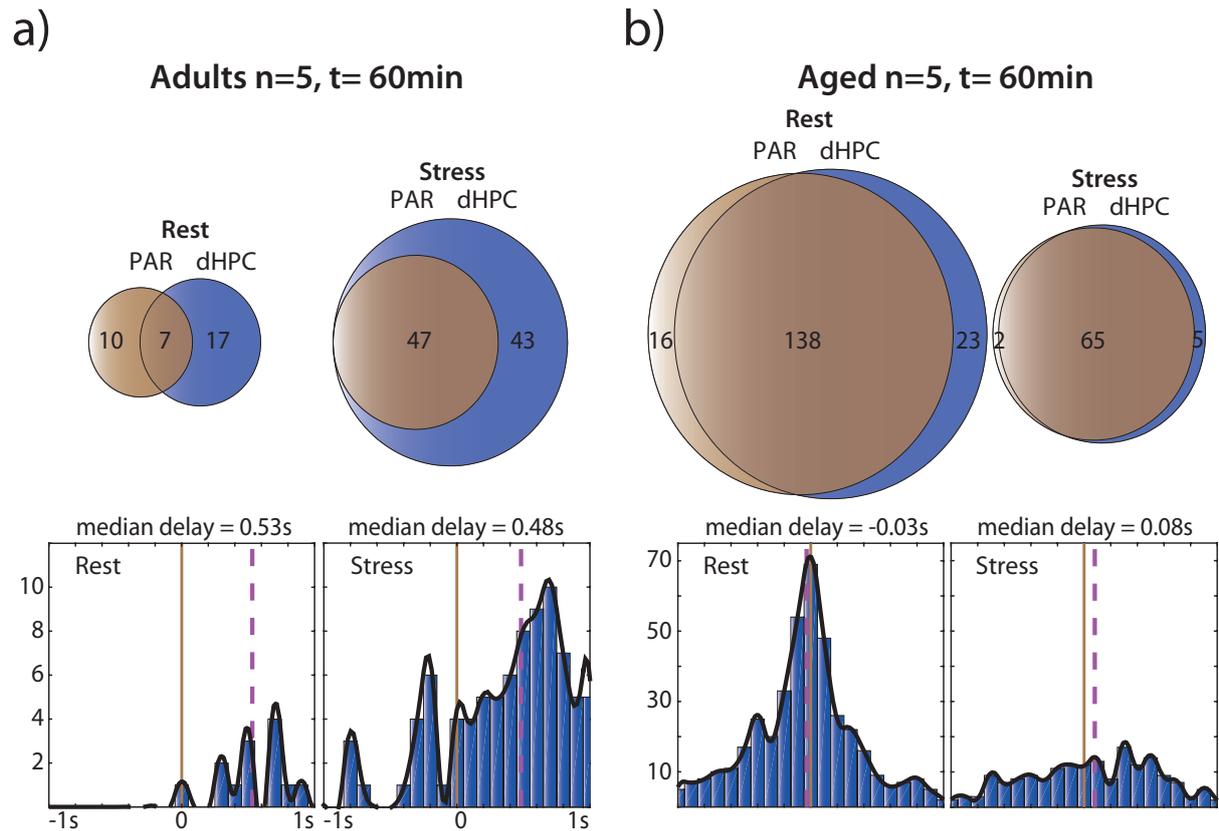


FIGURE 6.9 – supplementary Figure 4 : Mu-bursts in the parietal cortex PFC-dHPC

a-b) Top : Venn diagram illustrating the average occurrence of Mu-bursts in PAR and in dHPC and their co-occurrence. In adult groups, under stress condition the total number increased in both structure. Note that all Mu-bursts detected in PAR co-occurred in the dHPC. Note that the Mu-burst are observed independently in the two neighboring structures. In contrast, in aged group, under stress condition the average occurrence in each structure and also the co-occurrence of Mu-bursts decreased. Bottom : Distribution of time lags between Mu-burst onsets, from dHPC relative to PAR. Red line Red line corresponds to zero-lag and purple line represents the median lag. For adult groups (left) : (rest : 0.53s median delay, paired sample T-test ( $5e-6$ ); stress : 0.48s median delay, Wilcoxon signed rank test ( $1e-8$ )). For aged groups : (rest : -0.03s median delay, Wilcoxon signed rank test (0.0103); stress : 0.08s median delay, Wilcoxon signed rank test (0.1602)).

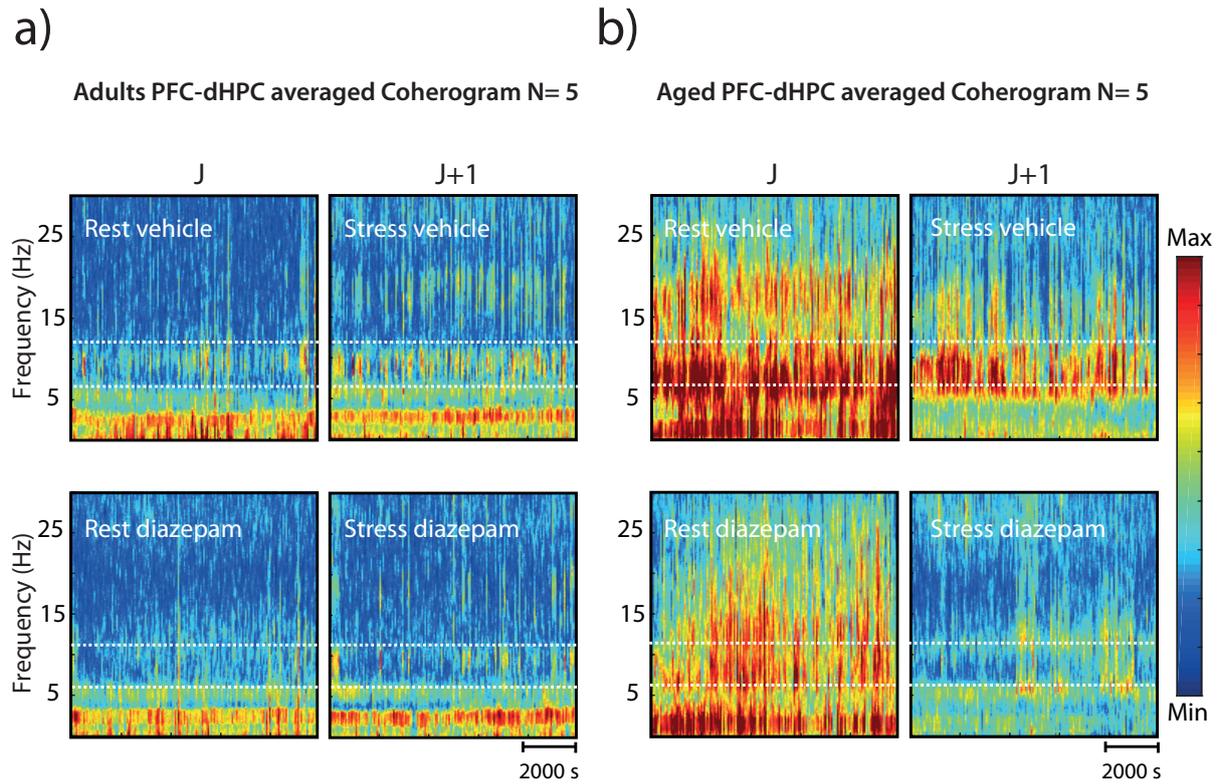


FIGURE 6.10 – supplementary Figure 5 : Coherograms

a) Coherogram (PFC-dHPC coherence over time) in four conditions (rest, vehicle; stress, vehicle; rest, diazepam; stress, diazepam) for adult rats. Stress enhanced synchronization between PFC-dHPC in 7-12Hz in the adult group compared to rest (as presented in the main text). Acute diazepam injection reduced this synchrony at rest and under stress. b) In aged rats, a global decrease (all frequency ranges) was observed under acute stress, but was less pronounced in the 7-12Hz range (as presented in the main text). Conversely, diazepam decreased the coherence mainly in the 7-12Hz. The combination of diazepam and stress nearly abolished PFC-dHPC coherence for all frequency ranges.

## 7 | Discussion générale

Les principaux résultats de nos études sont discutés dans les différentes conclusions des chapitres résultats. Ici, j’essaierai de discuter de façon synthétique et avec une perspective plus vaste les sujets traités ainsi que les stratégies employées.

### 7.1 Méthodologie expérimentale

Les travaux que j’ai réalisés se placent dans un cadre conceptuel selon lequel les mécanismes de mémorisation d’une situation stressante d’une part et les prises de décision sous incertitude d’autre part, feraient intervenir des “motifs” oscillatoires issus des activités électriques de populations de neurones. Je me suis intéressé à ces EFP (reflet de ces activités électriques) issus de certaines régions du néocortex, de l’hippocampe et de l’aire tegmentale ventrale dans deux cadres expérimentaux “contrôlés”.

#### 7.1.1 Effet de l’anxiété et de l’âge sur les EFPs de profondeur

Cette étude voit sa genèse dans le cadre d’un partenariat université-industrie. Cette collaboration avait pour objectif d’évaluer l’impact d’agents pharmacologiques sur les rythmes corticaux. Plusieurs questions étaient posées : i) quels sont les effets d’un stress aiguë sur les rythmes corticaux ? ii) les effets du stress au niveau du PFC et l’HPC sont-ils différents en fonction de l’âge ? et finalement iii) comment les benzodiazépines (Diazépam) affectent-elles les oscillations neuronales induites par un stress aiguë ? Cette évaluation n’est pas un problème si trivial. Pour évaluer l’impact d’une drogue il faut chez le même animal pouvoir enregistrer, dans des conditions stables, les EFP avant et après injections du produit et comparer cet effet à celui obtenu dans les mêmes conditions par une injection de solution saline. C’est un protocole classique en pharmacologie mais qui est rendu compliqué par la variabilité des EFP obtenus en fonction de l’état de l’animal. Toute la difficulté est d’obtenir un état dans lequel les EFP enregistrés sont stationnaires sur de longues périodes et reproductibles d’un jour sur l’autre pour pouvoir tester successivement différents produits. Nous avons donc choisi un protocole particulier [Sebban et al., 2002],

à même de répondre aux contraintes de ce type d'expérience :

1. Pour assurer la stabilité de l'enregistrement, il est nécessaire de maintenir les animaux immobiles et ainsi d'éviter les fluctuations des rythmes consécutives aux divers comportements de l'animal (déplacement, toilettage, exploration...). Pour cela les animaux sont habitués progressivement, par des sessions de durée croissante, à être maintenus en contention.
2. Pour parfaire cet état d'immobilité et améliorer la reproductibilité des enregistrements, nous avons utilisé une lumière blanche (100 lux) située à environ 10 cm des animaux. Celle-ci, de manière surprenante, permet de maintenir les animaux éveillés et calme, la tête haute dans un état "semi-hypnotique" permettant d'enregistrer les EFP durant plusieurs heures. Ce protocole nous a permis ainsi de réaliser des enregistrements sur de longue durée (3H) afin d'observer les effets de la drogue au cours du temps.
3. De plus, afin d'éviter les biais liés aux rythmes nyctéméraux, tous les enregistrements ont été réalisés à la même heure.
4. Enfin, nous avons utilisé des électrodes bipolaires. Dans ce type d'électrode, la distance entre l'électrode de référence et l'électrode d'enregistrement est faible. Ceci fait que les électrodes bipolaires réduisent l'enregistrement des potentiels issus des structures voisines et transmis par conduction volumique. Elles permettent donc de recueillir un signal local.

Grâce à ces précautions, nous pouvons considérer que les variations observées dans le signal EFP après injection d'un agent pharmacologique sont la conséquence, non pas des modifications du comportement de l'animal (indépendamment de l'injection) ou même l'effet sur un comportement du produit, mais bien de l'action de ce dernier sur les circuits, marquant ainsi la nature du produit sur les enregistrements.

L'analyse de ces EFP a été menée sur deux échelles de temps. Les approches pharmacologiques quantifient généralement les EFP en utilisant des transformés de Fourier (cf par exemple [Dimpfel, 2009]). Une des hypothèses sous-tendant ce travail était que les caractéristiques des spectres obtenus constituent la signature des effets du produit, son empreinte. L'apport combiné de deux fonctions de décomposition, que sont, la transformée de Fourier et la transformée en ondelette de type Morlet, nous a permis de dépasser ce cadre et de réaliser une observation sur deux niveaux temporels, allant de la minute-heure

pour la première (Spectre de puissance) et de la milliseconde-seconde pour la deuxième (Ondelette). Il nous a semblé crucial d'agir ainsi afin de déceler dans le signal le début et la fin d'événements transitoires dits tout en ayant une vue d'ensemble. L'idée est d'expliquer les modifications principales du spectre par la survenue d'événements transitoires interprétables en termes d'événements physiologiques (synchronisation, rythmes particuliers...).

Nous avons ainsi pu mettre en évidence des rythmes compris entre 7-12Hz et de fortes amplitudes, que nous avons nommés Mu-bursts. Ces Mu-bursts sont principalement présents chez les rats âgés en conditions de repos (diminuent en plateforme surélevée) et adultes en condition de stress (moins importants en condition de repos). À l'exception de l'HPCv, ils sont retrouvés sur toutes les structures explorées (PFC, l'HPCd, l'HPCv et le PAR). En combinaison des mesures spectrales effectuées, nous nous sommes ensuite servis de cet événement comme élément de comparaisons multiples entre condition (stress, administrations pharmacologiques, âges). Le versant dorsal de l'HPC se trouve être la seule structure dont les Mu-bursts sont modulés lors d'un changement de contexte (i.e. stress) ainsi que sous Diazépam. Enfin on notera que la distribution de ces événements ainsi que le contenu fréquentiel global du signal diverge entre les deux groupes d'âges. Cette divergence peut s'expliquer par un état de base différent qui sous-tend des processus neuronaux de plasticité synaptique dissemblables [Burke and Barnes, 2006].

Une attention particulière a été portée à la cohérence (Fourier et Morlet) entre le PFC-HPCd. Cette cohérence mesure la co-modulation en amplitude et la stabilité du déphasage des activités oscillatoires synchronisées. La cohérence issue des transformées de Fourier dévoile, dans un premier temps, une augmentation dans la gamme 7-12Hz chez les rats adultes en condition de stress. La cohérence en ondelette quant à elle, incrimine cette augmentation exclusivement aux Mu-bursts synchrones. De plus, lorsque nous observons ces bouffées synchrones en condition de stress, on constate que les Mu-bursts issus du PFC précèdent de manière significative les Mu-bursts provenant de l'HPCd. Paradoxalement, nous retrouvons une temporalité inversée dans l'émergence des Mu-bursts (i.e. HPCd précède PFC) chez les rats âgés mais également une diminution de Mu-bursts synchrones en condition de stress. Cette différence pourrait s'expliquer par le niveau de Mu-bursts différent induit par notre protocole en condition de base.

Dans la dernière partie de l'étude, nous avons opté pour une approche pharmacologique

en injectant du Diazépam en condition de stress (mais également au repos). Le Diazépam par son action sur les récepteurs  $GABA_a$  diminue les Mu-bursts dans les deux groupes en condition de stress. Les rats adultes reviennent à leur niveau de base, contrairement aux rats âgés. Cela pourrait sous-entendre que cette différence en condition de repos et cette réponse opposée en condition de stress proviendraient d'une modification des récepteurs  $GABA_a$  entre les deux groupes, comme cela a pu être décrit par d'autres équipes [Ruano et al., 1991].

Il faut noter que nos analyses se sont focalisées sur des rythmes compris entre 1 et 30Hz car aucune modification de fréquence portant sur les oscillations gamma (30-120Hz) n'a été observée. L'ajout des activités unitaires, combiné à ces EFP, permettrait d'affiner notre approche. Les oscillations synchronisées EFP vont permettre d'augmenter le seuil d'excitabilité des neurones de façon périodique et de filtrer ainsi les informations afférentes en fonction de la fenêtre temporelle pendant laquelle elles arrivent (chapitre 2). Les rythmes 7-12Hz synchronisés du PFC et de l'HPC pourraient, tout comme le rythme theta en période d'excitabilité, permettre l'émergence de trains de décharge de PA.

Dans nos prochains protocoles, nous ajouterons cet aspect multi-unitaire au niveau du PFC et/ou de l'HPCd afin d'observer : i) si des STDP apparaissent, ii) si les PA vont prendre une phase préférentielle sur les phases des oscillations en condition de stress, iii) la place de neurones pyramidaux ou interneurones dans ces Mu-burst. Une autre éventualité serait de recueillir l'activité multi-unitaire des neurones thalamo-corticaux et corrélérer leur décharge tonique/phasique avec ces Mu-bursts.

Pour conclure cette partie, il faut rappeler que nous avons essayé d'appliquer cette même méthode (et donc ce protocole) à la souris (résultats non présentés ici). De manière générale, les résultats obtenus chez ce rongeur se sont révélés moins satisfaisants que chez le rat. Les signaux étaient beaucoup moins stationnaires et très hétérogènes d'un animal à un autre. Ces différences peuvent s'expliquer de différentes façons. Un des éléments qui nous semble essentiel et qui renforce le point évoqué plus haut sur la difficulté d'analyser des signaux EFP dans des conditions non stationnaires, est que les souris ne semblent pas sensibles à la lumière blanche. Elles l'ignorent et ne montre donc pas cet état quasi hypnotique observé chez le rat. Elles expriment alors un large éventail de comportements (sommeil, éveil, anxiété, mouvements désordonnés...) qui altèrent la stabilité du signal. De plus, la phase d'habituation à la contention est plus délicate à réaliser chez la souris. Une

partie d'entre elles a montré tout au long du protocole de l'agressivité et une résistance au contexte. Enfin, il faut noter que les administrations en i.p. de saline et de drogues ont montré une énorme variabilité dans les réponses, nécessitant donc de grands contingents d'animaux. Cette variabilité trouve certainement sa source en grande partie dans les fluctuations de l'état de l'animal.

### 7.1.2 Prises de décision sous incertitude

Ce projet visait à déterminer, chez la souris, l'encodage des décisions sous incertitude sur un réseau cérébral étendu engageant les propriétés de décharge des neurones DA et les activités oscillatoires du PFC, de l'OFC, de l'HPCd, et du PAR. Comme nous l'avons vu, la plupart des études sur l'activité des neurones DA dans des tâches de prise de décision ont été réalisées lors de tâches pavloviennes. Dans le cas où des tâches instrumentales sont utilisées, l'animal ne choisit pas activement entre plusieurs alternatives. Il existe donc très peu d'études réalisées chez la souris dans un cadre opérant actif ou l'animal choisit entre deux options. Au-delà de cette caractéristique théorique en terme de nature du comportement enregistré, ce protocole nous a permis de répondre également à une série d'exigences qui se sont avérées difficiles à réunir. Il s'agissait, non seulement de réaliser des enregistrements simultanés de l'action sélectionnée, de l'exécution de l'action et de l'activité électrique en plusieurs points du cerveau (VTA et EFP corticaux), mais en plus de pouvoir obtenir des signaux LFP exploitables. Comme nous l'avons vu précédemment, une des difficultés de l'analyse des signaux LFPs est leur dépendance à l'état de l'animal. Dans ce cadre notre approche a été de mettre en place des temps précis et facilement identifiables (la délivrance des ICSS) et des comportements dissociables en séquences comportementales reproductibles (la séquence comportementale entre deux ICSS). Si nous faisons l'hypothèse que des états cognitifs sont sous-tendus par des modes d'interactions spécifiques entre les différents systèmes cérébraux (un espace de travail, cf plus bas), on distingue deux espaces de travail correspondant aux prises de décision en environnement certain (condition déterministe) et un espace de travail incertain (condition probabiliste). La répétition (60-80 choix en 5 minutes) et les découpages précis permettent de dresser une carte, même moyenne, des interactions entre les différents systèmes.

Nous avons observé l'activation de régions clés (PFC, OFC et VTA) connues pour être impliquées dans l'estimation de la valeur des options. Les oscillations du PAR et l'HPCd

n'ont montré que des désynchronisations liées à l'activité locomotrice. Cette observation est concordante avec l'activité de l'HPC. Néanmoins, plusieurs articles scientifiques [Huetzel et al., 2005, Symmonds et al., 2011] impliquent le cortex pariétal dans l'estimation de l'incertitude. On aurait pu donc s'attendre à un rôle plus important de ce dernier. Le cortex pariétal est une région sensorielle associative, qui en absence de stimuli prédictifs, semblerait moins impliquée. Le cortex pariétal pourrait donc avoir un rôle dans les prises de décisions perceptives plutôt que dans celles basées sur la valeur. Le PFC et l'OFC sont impliqués dans la détection et l'évaluation des résultats d'une action. Ces régions ont été décrites comme étant actives lors de la détection des performances négatives et positives modulées par de nombreux paramètres informatifs portant sur la valeur de l'action. L'OFC et le PFC sembleraient coder un feedback donné en fonction de l'incertitude et du coût associé à l'action. Une précédente étude a montré que l'activité unitaire et l'EFP (gamma) du PFC (cortex cingulaire antérieur) chez le singe décrivaient un codage lorsque l'indication sur la performance (stimulus) devenait pertinente [Quilodran et al., 2008]. Nos résultats semblent montrer qu'il existe également un codage semblable dans le PFC et l'OFC tout en soulignant une activation importante de ce réseau lors de l'exploration sous incertitude.

Il s'agit d'un travail encore en cours, et un grand nombre d'analyses et d'enregistrements supplémentaires sont encore à réaliser. Afin de confirmer notre hypothèse selon laquelle l'activation d'un large réseau frontal au cours de l'exploration sous incertitude, s'accompagne d'une variation DA, des analyses de corrélation (cohérence, cohérence de phase, verrouillage de phase) sont à envisager. De plus, des enregistrements unitaires seront réalisés. Une attention particulière sera également apportée aux EFP dans la bande gamma du PFC et de l'OFC.

## 7.2 Prédiction et causalité

Un des objectifs de ce travail a aussi été de développer des approches permettant une meilleure compréhension du comportement animal et de certains processus cognitifs. De très nombreuses données suggèrent que les EFP peuvent fournir des informations pertinentes et importantes sur les processus et leur dynamique sous-tendant des fonctions cognitives spécifiques. Trois principaux rôles fonctionnels des oscillations enregistrées dans

le système nerveux ont été proposés : i) le codage d'informations spécifiques, ii) la modulation des états attentionnels du cerveau, mais aussi iii) la création d'assemblées dynamiques et d'espaces de travail [da Silva and Costa, 2012]. Ce dernier point est crucial. La question n'est, en effet, pas seulement de localiser des fonctions cognitives en identifiant des sites particuliers, mais plutôt d'identifier les modes d'interaction entre les différents systèmes cérébraux sous-tendant un processus cognitif. Cette perspective sur les fonctions du cerveau est beaucoup plus dynamique et distribué que "localisationniste". C'est cette approche qui a motivé nos études et, dans le cadre de la tâche des trois points, le découpage des événements enregistrés dans différents sites (PFC, OFC, HPCd, PAR et VTA). L'étude de la cohérence entre les différents sites enregistrés dans cette expérience apporte une information essentielle qui est en cours d'analyse.

Les techniques que nous avons utilisées sont cependant principalement descriptives et permettent uniquement d'établir des liens de corrélation entre un événement électrophysiologique et un comportement. En aucun cas nos approches ne sont causales. Aujourd'hui, pour montrer qu'une activité électrophysiologique est causalement responsable d'un comportement, on considère qu'il est nécessaire i) de montrer l'activation (ou un rythme particulier) de ces populations lors de l'exécution d'un comportement spécifique, ii) de bloquer cette activation pour bloquer le comportement et enfin iii) d'activer cette population pour déclencher le comportement.

Cette approche, qui est très réductrice d'un certain côté et "localisationniste", bénéficie aujourd'hui du développement des méthodes optogénétiques pour déclencher ou inhiber l'activité de populations neuronales spécifiques. Dans nos expériences, l'apport de ces techniques serait un plus. Diverses expériences ont déjà été menées en ce sens dans la littérature et au laboratoire. On sait déjà que, de la même façon que la stimulation du MFB renforce un comportement, stimuler les neurones DA et reproduire une stimulation phasique est suffisant pour produire le renforcement du comportement [Tsai et al., 2009]. Nous avons réalisé ce type d'approche dans la tâche trois points afin de renforcer les séquences d'un point vers un autre (Naudé, Unpublished data).

L'activation des neurones DA au moment de du démarrage de l'action s'avère plus complexe. La dopamine pourrait guider le comportement en signalant à chaque instant la différence entre la récompense obtenue et celle qui était attendue. Il est nécessaire que cette activation se déroule lors du comportement dans un contexte suffisamment maîtrisé.

En effet, ce contexte est essentiel pour que l'activité DA correspondant à une "prédiction de récompense" et déclenche de manière spécifique un comportement adapté menant à la récompense. La "simulation" d'une erreur de récompense de différentes amplitudes pourraient être une stratégie pour déterminer si l'intensité de l'activité Da déclenche ou reflète le choix, malgré les difficultés techniques qu'un tel protocole engendrerait.

On peut également imaginer, d'une manière similaire à ce qui a été réalisé dans le cas du freezing [Karalis et al., 2016], qu'induire une oscillation spécifique dans le PFC (ou tout autre région) puisse déclencher un comportement approprié selon le contexte auquel il s'associe. Enfin, de manière plus simple, les approches optogénétiques peuvent nous indiquer quel va être l'effet des stimulations des systèmes DA sur les EFP enregistrés au niveau cortical. Ceci permettrait peut-être de distinguer une "signature" d'une activité phasique DA, voire de comprendre comment cette signature dépend du contexte environnemental (incertitude) ou de l'état interne (stress) de l'animal.

On voit donc une ambivalence dans ces approches basées sur une approche "globale" des EFP. Il faut d'un côté extraire des comportements très spécifiques (états, contexte...) pour essayer d'obtenir des EFP distribués sur plusieurs structures et reproductibles, mais ces approches restent principalement descriptives. De l'autre côté, pour définir si les structures observées sont causalement reliées à la fonction suggérée, il est "nécessaire de perturber". Néanmoins cette perturbation reste locale et n'est pas exempte de problèmes. Une alternative dans nos projets est de se diriger vers la prédiction du comportement avec un détail de plus en plus poussé. Comme évoqué dans l'introduction générale, les EFP sont apparus essentiels dans la mise en place de systèmes de rétro-action permettant le développement d'interface "cerveau-machine". Les EFP tels qu'ils sont mesurés dans nos expériences, offrent une image large de l'activité de plusieurs circuits. Sans lier causalement activités électrophysiologiques et comportements, les EFP peuvent alors être utilisés pour prédire le comportement de l'animal.

Sans perturber ce système, des approches statistiques via des classificateurs linéaires (Machine à vecteur de support) et probabiliste de type binomiale (classification naïve bayésienne) peuvent déterminer s'il y a suffisamment d'informations dans le signal pour prévoir le comportement de l'animal et dans notre cas sa décision ultérieure. La causalité n'est plus démontrée mais le système est suffisamment "décrypté" pour pouvoir agir.

# Bibliographie

- [Abeles and Goldstein, 1977] Abeles, M. and Goldstein, M. H. (1977). Multispikes train analysis. *Proceedings of the IEEE*, 65(5) :762–773.
- [Abler et al., 2009] Abler, B., Herrnberger, B., Grön, G., and Spitzer, M. (2009). From uncertainty to reward : BOLD characteristics differentiate signaling pathways. *BMC neuroscience*, 10 :154.
- [Adamec et al., 2008] Adamec, R., Holmes, A., and Blundell, J. (2008). Vulnerability to lasting anxiogenic effects of brief exposure to predator stimuli : Sex, serotonin and other factors-Relevance to PTSD.
- [Adhikari, 2014] Adhikari, A. (2014). Distributed circuits underlying anxiety. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8(April) :112.
- [Adhikari et al., 2010] Adhikari, A., Topiwala, M. A., and Gordon, J. a. (2010). Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. *Neuron*, 65(2) :257–269.
- [Adhikari et al., 2011] Adhikari, A., Topiwala, M. a., and Gordon, J. a. (2011). Single units in the medial prefrontal cortex with anxiety-related firing patterns are preferentially influenced by ventral hippocampal activity. *Neuron*, 71(5) :898–910.
- [Anderson et al., 2010] Anderson, C. T., Sheets, P. L., Kiritani, T., and Shepherd, G. M. G. (2010). Sublayer-specific microcircuits of corticospinal and corticostriatal neurons in motor cortex. *Nature neuroscience*, 13(6) :739–744.
- [Arnsten et al., 2012] Arnsten, A. F. T., Wang, M. J., and Paspalas, C. D. (2012). Neuro-modulation of Thought : Flexibilities and Vulnerabilities in Prefrontal Cortical Network Synapses. *Neuron*, 76(1) :223–239.

- [Aston-Jones and Cohen, 2005] Aston-Jones, G. and Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function : adaptive gain and optimal performance. *Annual review of neuroscience*, 28 :403–450.
- [Bach and Dolan, 2012] Bach, D. R. and Dolan, R. J. (2012). Knowing how much you don't know : a neural organization of uncertainty estimates. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(August) :572–586.
- [Balci et al., 2010] Balci, F., Ludvig, E. A., Abner, R., Zhuang, X., Poon, P., and Brunner, D. (2010). Motivational effects on interval timing in dopamine transporter (DAT) knockdown mice. *Brain Research*, 1325 :89–99.
- [Bannerman et al., 2003] Bannerman, D. M., Grubb, M., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Feldon, J., and Rawlins, J. N. P. (2003). Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning. *Behavioural Brain Research*, 139(1-2) :197–213.
- [Bannerman et al., 2004] Bannerman, D. M., Rawlins, J. N. P., McHugh, S. B., Deacon, R. M. J., Yee, B. K., Bast, T., Zhang, W.-N., Pothuizen, H. H. J., and Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety.
- [Bannerman et al., 2014] Bannerman, D. M., Sprengel, R., Sanderson, D. J., McHugh, S. B., Rawlins, J. N. P., Monyer, H., and Seeburg, P. H. (2014). Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. *Nature reviews. Neuroscience*, 15(3) :181–92.
- [Bannerman et al., 1999] Bannerman, D. M., Yee, B. K., Good, M. A., Heupel, M. J., Iversen, S. D., and Rawlins, J. N. (1999). Double dissociation of function within the hippocampus : a comparison of dorsal, ventral, and complete hippocampal cytotoxic lesions. *Behavioral Neuroscience*, 113(6) :1170–1188.
- [Barbas et al., 1987] Barbas, H., Henion, T. H., and Dermon, C. R. (1987). Diverse thalamic projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 261(1) :65–94.
- [Barik et al., 2013] Barik, J., Marti, F., Morel, C., Fernandez, S. P., Lanteri, C., Godeheu, G., Tassin, J. P., Mombereau, C., Faure, P., and Tronche, F. (2013). Chronic Stress Triggers Social Aversion via Glucocorticoid Receptor in Dopaminergic Neurons. *Science*, 339(6117) :332–335.

- [Bechara et al., 2005] Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., and Damasio, A. R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis : Some questions and answers.
- [Belujon and Grace, 2011] Belujon, P. and Grace, A. a. (2011). Hippocampus, amygdala, and stress : interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1216 :114–121.
- [Benchenane et al., 2010] Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M., Tierney, P. L., Gioanni, Y., Battaglia, F. P., Wiener, S. I., Francesco, P., Battaglia, F. P., and Wiener, S. I. (2010). Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal- prefrontal network upon learning. *Neuron*, 66(6) :921–936.
- [Benchenane et al., 2011a] Benchenane, K., Tiesinga, P. H., and Battaglia, F. P. (2011a). Oscillations in the prefrontal cortex : a gateway to memory and attention. *Current opinion in neurobiology*, 21(3) :475–485.
- [Benchenane et al., 2011b] Benchenane, K., Tiesinga, P. H., and Battaglia, F. P. (2011b). Oscillations in the prefrontal cortex : a gateway to memory and attention. *Current opinion in neurobiology*, 21(3) :475–485.
- [Bergstrom and Garris, 2003] Bergstrom, B. P. and Garris, P. A. (2003). "Passive stabilization" of striatal extracellular dopamine across the lesion spectrum encompassing the presymptomatic phase of Parkinson's disease : a voltammetric study in the 6-OHDA-lesioned rat. *Journal of Neurochemistry*, 87(5) :1224–1236.
- [Berridge, 2007] Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward : the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*.
- [Berridge and Robinson, 1998] Berridge, K. C. and Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward : hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain research Brain research reviews*, 28(3) :309–369.
- [Bessa et al., 2009] Bessa, J. M., Mesquita, A. R., Oliveira, M., Pêgo, J. M., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., Almeida, O. F. X., and Sousa, N. (2009). A trans-dimensional approach to the behavioral aspects of depression. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 3(January) :1.

- [Birrell and Brown, 2000] Birrell, J. M. and Brown, V. J. (2000). Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(11) :4320–4324.
- [Bland, 1986] Bland, B. H. (1986). The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Progress in Neurobiology*, 26(1) :1–54.
- [Blank et al., 2002] Blank, T., Nijholt, I., Eckart, K., and Spiess, J. (2002). Priming of long-term potentiation in mouse hippocampus by corticotropin-releasing factor and acute stress : implications for hippocampus-dependent learning. *J Neurosci*, 22(9) :3788–3794.
- [Bourdy and Barrot, 2012] Bourdy, R. and Barrot, M. (2012). A new control center for dopaminergic systems : Pulling the VTA by the tail. *Trends Neurosci.*, 35(11) :681–690.
- [Braboszcz and Delorme, 2011] Braboszcz, C. and Delorme, A. (2011). Lost in thoughts : Neural markers of low alertness during mind wandering. *NeuroImage*, 54(4) :3040–3047.
- [Bragin et al., 1999] Bragin, A., Engel, J., Wilson, C. L., Fried, I., and Buzsáki, G. (1999). High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*, 9(2) :137–142.
- [Brischoux et al., 2009] Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D. I., and Ungless, M. A. (2009). Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(12) :4894–4899.
- [Bromberg-Martin et al., 2010] Bromberg-Martin, E. S., Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2010). Distinct tonic and phasic anticipatory activity in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron*, 67(1) :144–155.
- [Brown et al., 2012] Brown, M. T. C., Tan, K. R., O’Connor, E. C., Nikonenko, I., Muller, D., and Lüscher, C. (2012). Ventral tegmental area GABA projections pause accumbal cholinergic interneurons to enhance associative learning. *Nature*, pages 1–5.
- [Burke and Barnes, 2006] Burke, S. N. and Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1) :30–40.
- [Burton et al., 2009] Burton, B. G., Hok, V., Save, E., and Poucet, B. (2009). Lesion of the ventral and intermediate hippocampus abolishes anticipatory activity in the medial prefrontal cortex of the rat. *Behavioural Brain Research*, 199(2) :222–234.

- [Buzsáki, 1986] Buzsáki, G. (1986). Hippocampal sharp waves : Their origin and significance. *Brain Research*, 398(2) :242–252.
- [Buzsáki, 2002] Buzsáki, G. (2002). Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron*, 33(3) :325–340.
- [Buzsáki, 2015] Buzsáki, G. (2015). Hippocampal sharp wave-ripple : A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*, 25(10) :1073–1188.
- [Buzsáki et al., 2012] Buzsáki, G., Anastassiou, C. a., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(6) :407–20.
- [Cagniard et al., 2006] Cagniard, B., Balsam, P. D., Brunner, D., and Zhuang, X. (2006). Mice with chronically elevated dopamine exhibit enhanced motivation, but not learning, for a food reward. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(7) :1362–1370.
- [Caillé et al., 2009] Caillé, S., Guillem, K., Cador, M., Manzoni, O., and Georges, F. (2009). Voluntary nicotine consumption triggers in vivo potentiation of cortical excitatory drives to midbrain dopaminergic neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(33) :10410–10415.
- [Caille et al., 2009] Caille, S., Guillem, K., Cador, M., Manzoni, O., and Georges, F. (2009). Voluntary nicotine consumption triggers in vivo potentiation of cortical excitatory drives to midbrain dopaminergic neurons. *J Neurosci*, 29(33) :10410–10415.
- [Caporale and Dan, 2008] Caporale, N. and Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity : a Hebbian learning rule. *Annual review of neuroscience*, 31 :25–46.
- [Cirelli and Tononi, 2008] Cirelli, C. and Tononi, G. (2008). Is sleep essential ?
- [Cohen and Blum, 2002] Cohen, J. D. and Blum, K. I. (2002). Reward and decision. *Neuron*, 36(2) :193–198.
- [Colgin, 2011] Colgin, L. L. (2011). Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony. *Current opinion in neurobiology*, 21(3) :467–474.
- [Collinger et al., 2013] Collinger, J. L., Wodlinger, B., Downey, J. E., Wang, W., Tyler-Kabara, E. C., Weber, D. J., McMorland, A. J. C., Velliste, M., Boninger, M. L., and Schwartz, A. B. (2013). High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *The Lancet*, 381(9866) :557–564.

- [Conboy and Sandi, 2010] Conboy, L. and Sandi, C. (2010). Stress at learning facilitates memory formation by regulating AMPA receptor trafficking through a glucocorticoid action. *Neuropsychopharmacology*, 35(3) :674–685.
- [Contreras et al., 1997] Contreras, D., Destexhe, a., Sejnowski, T. J., and Steriade, M. (1997). Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(3) :1179–1196.
- [Corballis, 2013] Corballis, M. C. (2013). Wandering tales : Evolutionary origins of mental time travel and language. *Frontiers in Psychology*, 4(JUL) :1–8.
- [Corcoran and Quirk, 2007] Corcoran, K. a. and Quirk, G. J. (2007). Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(4) :840–844.
- [Cousins and Salamone, 1994] Cousins, M. S. and Salamone, J. D. (1994). Nucleus accumbens dopamine depletions in rats affect relative response allocation in a novel cost/benefit procedure. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 49(1) :85–91.
- [da Silva and Costa, 2012] da Silva, J. A. and Costa, R. M. (2012). Bursting for exploration. *Nature neuroscience*, 15(9) :1178–9.
- [Dahlström and Fuxe, 1964] Dahlström, A. and Fuxe, K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*, 20(7) :398–399.
- [Dai and Tepper, 1998] Dai, M. and Tepper, J. M. (1998). Do silent dopaminergic neurons exist in rat substantia nigra in vivo ? *Neuroscience*, 85(4) :1089–1099.
- [Datla et al., 2002] Datla, K. P., Ahier, R. G., Young, A. M. J., Gray, J. A., and Joseph, M. H. (2002). Conditioned appetitive stimulus increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat. *European Journal of Neuroscience*, 16(10) :1987–1993.
- [de Quervain et al., 1998] de Quervain, D. J.-F., Roozendaal, B., and McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394(August) :787–790.
- [Deacon and Rawlins, 2006] Deacon, R. M. J. and Rawlins, J. N. P. (2006). T-maze alternation in the rodent. *Nature protocols*, 1(1) :7–12.

- [Dedovic et al., 2009] Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., and Pruessner, J. C. (2009). The brain and the stress axis : The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage*, 47(3) :864–871.
- [Delatour and Gisquet-Verrier, 1996] Delatour, B. and Gisquet-Verrier, P. (1996). Prelimbic cortex specific lesions disrupt delayed-variable response tasks in the rat. *Behavioral neuroscience*, 110(6) :1282–1298.
- [Demanuele et al., 2015] Demanuele, C., Kirsch, P., Esslinger, C., and Zink, M. (2015). Area-Specific Information Processing in Prefrontal Cortex during a Probabilistic Inference Task : A Multivariate fMRI BOLD Time Series Analysis. pages 1–14.
- [Denk et al., 2005] Denk, F., Walton, M. E., Jennings, K. A., Sharp, T., Rushworth, M. F. S., and Bannerman, D. M. (2005). Differential involvement of serotonin and dopamine systems in cost-benefit decisions about delay or effort. *Psychopharmacology (Berl)*, 179(3) :587–596.
- [Diamond et al., 1999] Diamond, D. M., Park, C. R., Heman, K. L., and Rose, G. M. (1999). Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*, 9(5) :542–552.
- [Diekelmann and Born, 2010] Diekelmann, S. and Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(2) :114–126.
- [Dimpfel, 2009] Dimpfel, W. (2009). Pharmacological Modulation of Dopaminergic Brain Activity and Its Reflection in Spectral Frequencies of the Rat Electropharmacogram. *Neuropsychobiology*, pages 178–186.
- [Dreher et al., 2006] Dreher, J. C., Kohn, P., and Berman, K. F. (2006). Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cerebral Cortex*, 16(4) :561–573.
- [Drinkenburg et al., 1991] Drinkenburg, W. H. I. M., Coenen, A. M. L., Vossen, J. M. H., and Van Luijckelaar, E. L. J. M. (1991). Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Research*, 9(3) :218–224.
- [Eddine et al., 2015] Eddine, R., Valverde, S., Tolu, S., Dautan, D., Hay, A., Morel, C., Cui, Y., Lambolez, B., Venance, L., Marti, F., and Faure, P. (2015). A concurrent excitation and inhibition of dopaminergic subpopulations in response to nicotine. *Scientific reports*, 5 :8184.

- [Edeline et al., 2000] Edeline, J. M., Manunta, Y., and Hennevin, E. (2000). Auditory thalamus neurons during sleep : changes in frequency selectivity, threshold, and receptive field size. *Journal of neurophysiology*, 84(2) :934–952.
- [English et al., 2014] English, D. F., Peyrache, A., Stark, E., Roux, L., Vallentin, D., Long, M. A., Buzsaki, G., and Buzsáki, G. (2014). Excitation and Inhibition Compete to Control Spiking during Hippocampal Ripples : Intracellular Study in Behaving Mice. *J Neurosci*, 34(49) :16509–16517.
- [Euston et al., 2012] Euston, D. R., Gruber, A. J., and McNaughton, B. L. (2012). The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*, 76(6) :1057–1070.
- [Fallon and Moore, 1978] Fallon, J. H. and Moore, R. Y. (1978). Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum. *Journal of Comparative Neurology*, 180(3) :545–580.
- [Fanselow et al., 2001] Fanselow, E. E., Sameshima, K., Baccala, L. a., and Nicolelis, M. A. L. (2001). Thalamic bursting in rats during different awake behavioral states. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(26) :15330–15335.
- [Fanselow and Dong, 2010] Fanselow, M. S. and Dong, H.-W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65(1) :7–19.
- [Fell and Axmacher, 2011] Fell, J. and Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(2) :105–118.
- [Fiorillo et al., 2013] Fiorillo, C. D., Song, M. R., and Yun, S. R. (2013). Multiphasic temporal dynamics in responses of midbrain dopamine neurons to appetitive and aversive stimuli. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(11) :4710–4725.
- [Fiorillo et al., 2003a] Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., and Schultz, W. (2003a). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299(5614) :1898–1902.
- [Fiorillo et al., 2003b] Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., Schultz, W., Wu, J., Yano, M., Sasaki, T., Yoshimura, A., Cooney, S. E., Mccourt, P., Pagano, M., Jonston, M., Craig, K. L., Tyers, H., Elledge, S. J., Kepinski, S., Rouse, D., Leyser, O., Fiorillo, C. D., Tobler,

- P. N., and Schultz, W. (2003b). Discrete Coding of Reward Dopamine Neurons. *Science*, 299(March) :1898–1902.
- [Floresco et al., 2001] Floresco, S. B., Todd, C. L., and Grace, A. A. (2001). Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*, 21(13) :4915–4922.
- [Floresco et al., 2003] Floresco, S. B., West, A. R., Ash, B., Moore, H., and Grace, A. A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature Neuroscience*, 6(9) :968–973.
- [Fontanini and Katz, 2005] Fontanini, A. and Katz, D. B. (2005). 7 to 12 Hz activity in rat gustatory cortex reflects disengagement from a fluid self-administration task. *Journal of neurophysiology*, 93(5) :2832–2840.
- [Fu et al., 2011] Fu, Y., Yuan, Y., Halliday, G., Rusznák, Z., Watson, C., and Paxinos, G. (2011). A cytoarchitectonic and chemoarchitectonic analysis of the dopamine cell groups in the substantia nigra, ventral tegmental area, and retrorubral field in the mouse. *Brain structure & function*.
- [Gabbott et al., 2005] Gabbott, P. L. A., Warner, T. A., Jays, P. R. L., Salway, P., and Busby, S. J. (2005). Prefrontal cortex in the rat : Projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers. *Journal of Comparative Neurology*, 492(2) :145–177.
- [Gähwiler and Brown, 1985] Gähwiler, B. H. and Brown, D. A. (1985). Functional innervation of cultured hippocampal neurones by cholinergic afferents from co-cultured septal explants. *Nature*, 313(6003) :577–579.
- [Georges and Aston-Jones, 2001] Georges, F. and Aston-Jones, G. (2001). Potent regulation of midbrain dopamine neurons by the bed nucleus of the stria terminalis. *Journal of Neuroscience*, 21(16) :RC160.
- [Gilmartin and McEchron, 2005] Gilmartin, M. R. and McEchron, M. D. (2005). Single neurons in the medial prefrontal cortex of the rat exhibit tonic and phasic coding during trace fear conditioning. *Behavioral neuroscience*, 119(6) :1496–1510.
- [Girardeau et al., 2009] Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsáki, G., and Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature neuroscience*, 12(10) :1222–1223.

- [Gisquet-Verrier and Delatour, 2006] Gisquet-Verrier, P. and Delatour, B. (2006). The role of the rat prelimbic/infralimbic cortex in working memory : Not involved in the short-term maintenance but in monitoring and processing functions. *Neuroscience*, 141(2) :585–596.
- [Gisquet-Verrier et al., 2000] Gisquet-Verrier, P., Winocur, G., and Delatour, B. (2000). Functional dissociation between dorsal and ventral regions of the medial prefrontal cortex in rats. *Psychobiology*, 28(2) :248–260.
- [Goldman-Rakic and Porrino, 1985] Goldman-Rakic, P. S. and Porrino, L. J. (1985). The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology*, 242(4) :535–560.
- [Gonon and Sundstrom, 1996] Gonon, F. and Sundstrom, L. (1996). Excitatory effects of dopamine released by impulse flow in the rat nucleus accumbens in vivo. *Neuroscience*, 75(1) :13–18.
- [Gordon, 2011] Gordon, J. a. (2011). Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony. *Current opinion in neurobiology*, pages 486–491.
- [Goto and Grace, 2005] Goto, Y. and Grace, A. a. (2005). Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nature Neuroscience*, 8(6) :805–812.
- [Goto et al., 2007] Goto, Y., Otani, S., and Grace, A. A. (2007). The Yin and Yang of dopamine release : a new perspective. *Neuropharmacology*, 53(5) :583–587.
- [Grace, 1991] Grace, A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity : a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41(1) :1–24.
- [Grace, 2000] Grace, A. A. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain research Brain research reviews*, 31(2-3) :330–341.
- [Grace and Bunney, 1983a] Grace, A. A. and Bunney, B. S. (1983a). Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons–1. Identification and characterization. *Neuroscience*, 10(2) :301–315.

- [Grace and Bunney, 1983b] Grace, A. A. and Bunney, B. S. (1983b). Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons—3. Evidence for electrotonic coupling. *Neuroscience*, 10(2) :333–348.
- [Grace and Bunney, 1984a] Grace, A. A. and Bunney, B. S. (1984a). The control of firing pattern in nigral dopamine neurons : burst firing. *Journal of Neuroscience*, 4(11) :2877–2890.
- [Grace and Bunney, 1984b] Grace, A. A. and Bunney, B. S. (1984b). The control of firing pattern in nigral dopamine neurons : single spike firing. *Journal of Neuroscience*, 4(11) :2866–2876.
- [Grace and Onn, 1989] Grace, A. A. and Onn, S. P. (1989). Morphology and electrophysiological properties of immunocytochemically identified rat dopamine neurons recorded in vitro.
- [Granon et al., 2003] Granon, S., Faure, P., and Changeux, J.-P. (2003). Executive and social behaviors under nicotinic receptor regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(16) :9596–9601.
- [Grenier et al., 2003] Grenier, F., Timofeev, I., and Steriade, M. (2003). Neocortical very fast oscillations (ripples, 80-200 Hz) during seizures : intracellular correlates. *Journal of neurophysiology*, 89(2) :841–852.
- [Grupe and Nitschke, 2013] Grupe, D. W. and Nitschke, J. B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety : an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(7) :488–501.
- [Guido and Weyand, 1995] Guido, W. and Weyand, T. (1995). Burst responses in thalamic relay cells of the awake behaving cat. *Journal of neurophysiology*, 74(4) :1782–1786.
- [Gurden et al., 2000] Gurden, H., Takita, M., and Jay, T. M. (2000). Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. *Journal of Neuroscience*, 20(22) :RC106.
- [Hamill et al., 1999] Hamill, S., Trevitt, J. T., Nowend, K. L., Carlson, B. B., and Salamone, J. D. (1999). Nucleus accumbens dopamine depletions and time-constrained progressive ratio performance : effects of different ratio requirements. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 64(1) :21–27.

- [Hanks et al., 2015] Hanks, T. D., Kopec, C. D., Brunton, B. W., Duan, C. a., Erlich, J. C., and Brody, C. D. (2015). Distinct relationships of parietal and prefrontal cortices to evidence accumulation. *Nature*.
- [Hasselmo, 2005] Hasselmo, M. E. (2005). What is the function of hippocampal theta rhythm? - Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus*, 15(7) :936–949.
- [Hebb, 1949] Hebb, D. (1949). *The Organization of Behavior*.
- [Hedden and Gabrieli, 2004] Hedden, T. and Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind : a view from cognitive neuroscience. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(2) :87–96.
- [Heidbreder and Groenewegen, 2003] Heidbreder, C. A. and Groenewegen, H. J. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat : evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 27(6) :555–579.
- [Herry and Johansen, 2014] Herry, C. and Johansen, J. P. (2014). Encoding of fear learning and memory in distributed neuronal circuits. *Nature Publishing Group*, 17(12) :1644–1654.
- [Hikosaka et al., 2008] Hikosaka, O., Bromberg-Martin, E., Hong, S., and Matsumoto, M. (2008). New insights on the subcortical representation of reward. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2) :203–208.
- [Hnasko et al., 2012] Hnasko, T. S., Hjelmstad, G. O., Fields, H. L., and Edwards, R. H. (2012). Ventral Tegmental Area Glutamate Neurons : Electrophysiological Properties and Projections. *Journal of Neuroscience*, 32(43) :15076–15085.
- [Hoiseith et al., 2013] Hoiseith, G., Kristiansen, K. M., Kvande, K., Tanum, L., Lorentzen, B., and Refsum, H. (2013). Benzodiazepines in geriatric psychiatry : What doctors report and what patients actually use. *Drugs and Aging*, 30(2) :113–118.
- [Holroyd et al., 2002] Holroyd, C. B., Coles, M. G. H., and Nieuwenhuis, S. (2002). Medial prefrontal cortex and error potentials.
- [Holroyd and Yeung, 2012] Holroyd, C. B. and Yeung, N. (2012). Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex.

- [Holroyd et al., 2005] Holroyd, C. B., Yeung, N., Coles, M. G. H., and Cohen, J. D. (2005). A mechanism for error detection in speeded response time tasks. *Journal of experimental psychology. General*, 134(2) :163–191.
- [Hosp et al., 2011] Hosp, J. a., Pekanovic, A., Rioult-Pedotti, M. S., and Luft, A. R. (2011). Dopaminergic projections from midbrain to primary motor cortex mediate motor skill learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(7) :2481–2487.
- [Huettel et al., 2005] Huettel, S. A., Song, A. W., and McCarthy, G. (2005). Decisions under uncertainty : probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *The Journal of Neuroscience*, 25(13) :3304–3311.
- [HUNTER and JASPER, 1949] HUNTER, J. and JASPER, H. H. (1949). Effects of thalamic stimulation in unanaesthetised animals ; the arrest reaction and petit mal-like seizures, activation patterns and generalized convulsions. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1(3) :305–24.
- [Hyman et al., 2003] Hyman, J. M., Wyble, B. P., Goyal, V., Rossi, C. A., and Hasselmo, M. E. (2003). Stimulation in Hippocampal Region CA1 in Behaving Rats Yields Long-Term Potentiation when Delivered to the Peak of Theta and Long-Term Depression when Delivered to the Trough. *23(37) :11725–11731.*
- [Ikemoto, 2007] Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry : two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain research reviews*, 56(1) :27–78.
- [Ilinsky et al., 1985] Ilinsky, I. A., Jouandet, M. L., and Goldman-Rakic, P. S. (1985). Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 236(3) :315–330.
- [Ivy et al., 2010] Ivy, A. S., Rex, C. S., Chen, Y., Dubé, C., Maras, P. M., Grigoriadis, D. E., Gall, C. M., Lynch, G., and Baram, T. Z. (2010). Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(39) :13005–13015.
- [Jaber et al., 1997] Jaber, M., Jones, S., Giros, B., and Caron, M. G. (1997). The dopamine transporter : a crucial component regulating dopamine transmission. *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 12(5) :629–633.

- [Jacinto et al., 2013] Jacinto, L. R., Reis, J. S., Dias, N. S., Cerqueira, J. J., Correia, J. H., and Sousa, N. (2013). Stress affects theta activity in limbic networks and impairs novelty-induced exploration and familiarization. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 7(October) :127.
- [Jacobson and Sapolsky, 1991] Jacobson, L. and Sapolsky, R. (1991). The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis.
- [Jadhav et al., 2012] Jadhav, S. P., Kemere, C., German, P. W., and Frank, L. M. (2012). Awake Hippocampal Sharp-Wave Ripples Support Spatial Memory. *Science*, 336(6087) :1454–1458.
- [Jalabert et al., 2009] Jalabert, M., Aston-Jones, G., Herzog, E., Manzoni, O., and Georges, F. (2009). Role of the bed nucleus of the stria terminalis in the control of ventral tegmental area dopamine neurons. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(8) :1336–1346.
- [Jhou et al., 2009] Jhou, T. C., Fields, H. L., Baxter, M. G., Saper, C. B., and Holland, P. C. (2009). The rostromedial tegmental nucleus (RMTg), a GABAergic afferent to midbrain dopamine neurons, encodes aversive stimuli and inhibits motor responses. *Neuron*, 61(5) :786–800.
- [Jones and Wilson, 2005] Jones, M. W. and Wilson, M. A. (2005). Phase precession of medial prefrontal cortical activity relative to the hippocampal theta rhythm. *Hippocampus*, 15(7) :867–873.
- [Kakade and Dayan, 2002] Kakade, S. and Dayan, P. (2002). Dopamine : generalization and bonuses. *Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society*, 15(4-6) :549–559.
- [Karalis et al., 2016] Karalis, N., Dejean, C., Chaudun, F., Khoder, S., Rozeske, R. R., Wurtz, H., Bagur, S., Benchenane, K., Sirota, A., Courtin, J., and Herry, C. (2016). 4-Hz oscillations synchronize prefrontal–amygdala circuits during fear behavior. *Nature Neuroscience*, (October 2015).
- [Karmos, 1986] Karmos, G. (1986). Electrical activity of the archicortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63(5) :502.
- [Kauffling et al., 2010] Kauffling, J., Veinante, P., Pawlowski, S. A., Freund-Mercier, M.-J., and Barrot, M. (2010). gamma-Aminobutyric acid cells with cocaine-induced DeltaFosB

- in the ventral tegmental area innervate mesolimbic neurons. *Biological psychiatry*, 67(1) :88–92.
- [Kebabian and Calne, 1979] Kebabian, J. W. and Calne, D. B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277(5692) :93–96.
- [Kelley et al., 2002] Kelley, A. E., Bakshi, V. P., Haber, S. N., Steininger, T. L., Will, M. J., and Zhang, M. (2002). Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiology Behavior*, 76(3) :365–377.
- [Kiyatkin, 1988] Kiyatkin, E. A. (1988). Functional properties of presumed dopamine-containing and other ventral tegmental area neurons in conscious rats. *The International journal of neuroscience*, 42(1-2) :21–43.
- [Kim and Diamond, 2002] Kim, J. J. and Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(June) :453–462.
- [Kim and Fanselow, 1992] Kim, J. J. and Fanselow, M. S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256(5057) :675–677.
- [Kim and McCormick, 1998] Kim, U. and McCormick, D. A. (1998). The functional influence of burst and tonic firing mode on synaptic interactions in the thalamus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(22) :9500–9516.
- [Koob, 2008] Koob, G. F. (2008). A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*, 59(1) :11–34.
- [Krishnan et al., 2008] Krishnan, V., Han, M. H., Mazei-Robison, M., I? ?iguez, S. D., Ables, J. L., Vialou, V., Berton, O., Ghose, S., Covington, H. E., Wiley, M. D., Henderson, R. P., Neve, R. L., Eisch, A. J., Tamminga, C. A., Russo, S. J., Bola? ?os, C. A., and Nestler, E. J. (2008). AKT Signaling within the Ventral Tegmental Area Regulates Cellular and Behavioral Responses to Stressful Stimuli. *Biological Psychiatry*, 64(8) :691–700.
- [Lak et al., 2014] Lak, A., Stauffer, W. R., and Schultz, W. (2014). Dopamine prediction error responses integrate subjective value from different reward dimensions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(6) :2343–2348.

- [Lannes et al., 1988] Lannes, B., Micheletti, G., Vergnes, M., Marescaux, C., Depaulis, A., and Warter, J. M. (1988). Relationship between spike-wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit mal-like epilepsy. *Neuroscience Letters*, 94(1-2) :187–191.
- [Laroche and Jay, 1990] Laroche, S. and Jay, T. M. (1990). M. Thierry, Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1 / subicular region. *Neuroscience Letters*, 114 :184–190.
- [Le Van Quyen and Bragin, 2007] Le Van Quyen, M. and Bragin, A. (2007). Analysis of dynamic brain oscillations : methodological advances. *Trends in neurosciences*, 30(7) :365–373.
- [Leary et al., 2014] Leary, O. F. O., Cryan, J. F., O’Leary, O. F., Cryan, J. F., O’Leary, O. F., and Cryan, J. F. (2014). A ventral view on antidepressant action : roles for adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(12) :675–687.
- [Lee and McCormick, 1997] Lee, K. H. and McCormick, D. A. (1997). Modulation of spindle oscillations by acetylcholine, cholecystokinin and 1S,3R-ACPD in the ferret lateral geniculate and perigeniculate nuclei in vitro. *Neuroscience*, 77(2) :335–350.
- [Lewicki, 1998] Lewicki, M. S. (1998). A review of methods for spike sorting : the detection and classification of neural action potentials. *Network*, 9(4) :R53—R78.
- [Li et al., 2003] Li, S., Cullen, W. K., Anwyl, R., and Rowan, M. J. (2003). Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nature Neuroscience*, 6(5) :526–531.
- [Lisman et al., 2011] Lisman, J., Grace, A. A., and Duzel, E. (2011). A neoHebbian framework for episodic memory ; role of dopamine-dependent late LTP.
- [Lisman and Grace, 2005] Lisman, J. E. and Grace, A. A. (2005). The hippocampal-VTA loop : controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46(5) :703–713.
- [Loomis et al., 1935] Loomis, A., Harvey, E., and Hobart, G. (1935). Potential rhythms of cerebral cortex during sleep. *Science*, (5) :75–76.

- [Luft and Schwarz, 2009] Luft, A. R. and Schwarz, S. (2009). Dopaminergic signals in primary motor cortex. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 27(5) :415–421.
- [Lupien et al., 2009] Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., and Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6) :434–445.
- [Mameli-Engvall et al., 2006] Mameli-Engvall, M., Evrard, A., Pons, S., Maskos, U., Svensson, T. H., Changeux, J.-P., and Faure, P. (2006). Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors. *Neuron*, 50(6) :911–921.
- [Margolis et al., 2006] Margolis, E. B., Lock, H., Hjelmstad, G. O., and Fields, H. L. (2006). The ventral tegmental area revisited : is there an electrophysiological marker for dopaminergic neurons? *The Journal of physiology*, 577(Pt 3) :907–924.
- [Marinelli et al., 2003] Marinelli, M., Cooper, D. C., Baker, L. K., and White, F. J. (2003). Impulse activity of midbrain dopamine neurons modulates drug-seeking behavior. *Psychopharmacology*, 168(1-2) :84–98.
- [Marinelli et al., 2006] Marinelli, M., Rudick, C. N., Hu, X.-T., and White, F. J. (2006). Excitability of dopamine neurons : modulation and physiological consequences. *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, 5(1) :79–97.
- [Marinelli and White, 2000] Marinelli, M. and White, F. J. (2000). Enhanced vulnerability to cocaine self-administration is associated with elevated impulse activity of midbrain dopamine neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(23) :8876–8885.
- [Martin et al., 2000] Martin, S. J., Grimwood, P. D., and Morris, R. G. M. (2000). SYNAPTIC PLASTICITY AND MEMORY : An Evaluation of the Hypothesis. (Hebb 1949) :649–711.
- [Massi et al., 2008] Massi, L., Elezgarai, I., Puente, N., Reguero, L., Grandes, P., Manzoni, O. J., and Georges, F. (2008). Cannabinoid receptors in the bed nucleus of the stria terminalis control cortical excitation of midbrain dopamine cells in vivo. *Journal of Neuroscience*, 28(42) :10496–10508.
- [McGaugh and Roozendaal, 2002] McGaugh, J. L. and Roozendaal, B. (2002). Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain.

- [McGinley et al., 2015] McGinley, M. J., Vinck, M., Reimer, J., Batista-Brito, R., Zaghera, E., Cadwell, C. R., Tolias, A. S., Cardin, J. A., and McCormick, D. A. (2015). Waking State : Rapid Variations Modulate Neural and Behavioral Responses. *Neuron*, 87(6) :1143–1161.
- [Mölle et al., 2002] Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., and Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(24) :10941–10947.
- [Morison and Basset, 1945] Morison, R. S. and Basset, D. L. (1945). ELECTRICAL ACTIVITY OF THE THALAMUS AND BASAL GANGLIA IN DECORTICATE CATS. *Journal of Neurophysiology*, 8(5) :309–314.
- [Morris et al., 2006] Morris, G., Nevet, A., Arkadir, D., Vaadia, E., and Bergman, H. (2006). Midbrain dopamine neurons encode decisions for future action. *Nature Neuroscience*, 9(8) :1057–1063.
- [Morris, 1984] Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1) :47–60.
- [Moser and Moser, 1998] Moser, M. B. and Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus.
- [Nair-Roberts et al., 2008] Nair-Roberts, R. G., Chatelain-Badie, S. D., Benson, E., White-Cooper, H., Bolam, J. P., and Ungless, M. A. (2008). Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*, 152(4-2) :1024–1031.
- [Naudé et al., 2015] Naudé, J., Dongelmans, M., and Faure, P. (2015). Nicotinic alteration of decision-making. *Neuropharmacology*, 96(PB) :244–254.
- [Naudé et al., 2016] Naudé, J., Tolu, S., Dongelmans, M., Torquet, N., Valverde, S., Rodriguez, G., Pons, S., Maskos, U., Mourot, A., Marti, F., and Faure, P. (2016). Nicotinic receptors in the ventral tegmental area promote uncertainty-seeking. *Nature Neuroscience*, (October 2015).
- [Nauta, 1958] Nauta, W. J. (1958). Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. *Brain : A journal of neurology*, 81(3) :319–340.

- [Nee et al., 2011] Nee, D. E., Kastner, S., and Brown, J. W. (2011). Functional heterogeneity of conflict, error, task-switching, and unexpectedness effects within medial prefrontal cortex. *NeuroImage*, 54(1) :528–540.
- [Nicoletis, 2002] Nicoletis, M. a. L. (2002). Depression at thalamocortical synapses : The key for cortical neuronal adaptation ? *Neuron*, 34(3) :331–332.
- [Nieuwenhuis and Takashima, 2011] Nieuwenhuis, I. L. C. and Takashima, A. (2011). The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory consolidation. *Behavioural brain research*, 218(2) :325–34.
- [Nunez and Silberstein, 2000] Nunez, P. L. and Silberstein, R. B. (2000). On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements : does co-registration of EEG with fMRI make sense ? *Brain Topography*, 13(2) :79–96.
- [O’Donnell and Grace, 1995] O’Donnell, P. and Grace, A. a. (1995). Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons : hippocampal gating of prefrontal cortical input. *The Journal of Neuroscience*, 15(5) :3622–3639.
- [O’Keefe and Nadel, 1978] O’Keefe, J. and Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press, Oxford.
- [Oliveira et al., 2013] Oliveira, J. F., Dias, N. S., Correia, M., Gama-Pereira, F., Sardinha, V. M., Lima, A., Oliveira, A. F., Jacinto, L. R., Ferreira, D. S., Silva, A. M., Reis, J. S., Cerqueira, J. J., and Sousa, N. (2013). Chronic stress disrupts neural coherence between cortico-limbic structures. *Frontiers in neural circuits*, 7(February) :10.
- [Olson and Nestler, 2007] Olson, V. G. and Nestler, E. J. (2007). Topographical organization of GABAergic neurons within the ventral tegmental area of the rat. *Synapse New York Ny*, 61(2) :87–95.
- [O’Neill et al., 2013] O’Neill, P.-K., Gordon, J. a., and Sigurdsson, T. (2013). Theta oscillations in the medial prefrontal cortex are modulated by spatial working memory and synchronize with the hippocampus through its ventral subregion. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(35) :14211–14224.
- [Overton and Clark, 1997] Overton, P. G. and Clark, D. (1997). Burst firing in midbrain dopaminergic neurons. *Brain research Brain research reviews*, 25(3) :312–334.
- [Pan et al., 2005] Pan, W.-X., Schmidt, R., Wickens, J. R., and Hyland, B. I. (2005). Dopamine cells respond to predicted events during classical conditioning : evidence for

- eligibility traces in the reward-learning network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(26) :6235–6242.
- [Patton et al., 2013] Patton, M. H., Bizup, B. T., and Grace, A. a. (2013). The Infralimbic Cortex Bidirectionally Modulates Mesolimbic Dopamine Neuron Activity via Distinct Neural Pathways. *Journal of Neuroscience*, 33(43) :16865–16873.
- [Paxinos and Franklin, 2008] Paxinos, G. and Franklin, K. B. J. (2008). *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates, Compact. The Coronal Plates and Diagrams*. Academic Press.
- [Paxinos and Watson, 2006] Paxinos, G. and Watson, C. (2006). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates Sixth Edition* by. Academic press, 170 :547612.
- [Pêgo et al., 2008] Pêgo, J. M., Morgado, P., Pinto, L. G., Cerqueira, J. J., Almeida, O. F. X., and Sousa, N. (2008). Dissociation of the morphological correlates of stress-induced anxiety and fear. *European Journal of Neuroscience*, 27(6) :1503–1516.
- [Peyrache et al., 2011] Peyrache, A., Battaglia, F. P., and Destexhe, A. (2011). Inhibition recruitment in prefrontal cortex during sleep spindles and gating of hippocampal inputs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 108(41) :17207–12.
- [Phillips et al., 2012] Phillips, K. G., Cotel, M. C., McCarthy, a. P., Edgar, D. M., Tricklebank, M., O’Neill, M. J., Jones, M. W., and Wafford, K. a. (2012). Differential effects of NMDA antagonists on high frequency and gamma EEG oscillations in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62(3) :1359–70.
- [Phillipson, 1979] Phillipson, O. T. (1979). The cytoarchitecture of the interfascicular nucleus and ventral tegmental area of Tsai in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 187(1) :85–98.
- [Pinault, 2004] Pinault, D. (2004). *The thalamic reticular nucleus : structure, function and concept.*, volume 46.
- [Pitkänen et al., 2000] Pitkänen, a., Pikkarainen, M., Nurminen, N., and Ylinen, a. (2000). Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911 :369–391.

- [Popoli et al., 2012] Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., and Sanacora, G. (2012). The stressed synapse : the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(1) :22–37.
- [Prenderville et al., 2015] Prenderville, J. a., Kennedy, P. J., Dinan, T. G., and Cryan, J. F. (2015). Adding fuel to the fire : the impact of stress on the ageing brain. *Trends in Neurosciences*, 38(1) :13–25.
- [Preuschoff et al., 2006] Preuschoff, K., Bossaerts, P., and Quartz, S. R. (2006). Neural Differentiation of Expected Reward and Risk in Human Subcortical Structures. *Neuron*, 51(3) :381–390.
- [Preuss, 1995] Preuss, T. M. (1995). Do Rats Have Prefrontal Cortex ? The Rose-Woolsey-Akert Program Reconsidered. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(1) :1–24.
- [Quian Quiroga et al., 2004] Quian Quiroga, R., Nadasdy, N., and Ben-Shaul, Y. (2004). Unsupervised spike sorting with wavelets and superparamagnetic clustering. *Neural Computation*, 16 :11687–16161.
- [Quilodran et al., 2008] Quilodran, R. R., Rothé, M., Procyk, E., Rothe, M., Quilodran, R. R., Rothé, M., Procyk, E., Rothe, M., Quilodran, R. R., Rothé, M., Procyk, E., Roth ??, M., Procyk, E., Rothé, M., and Procyk, E. (2008). Behavioral shifts and action valuation in the anterior cingulate cortex. *Neuron*, 57(2) :314–325.
- [Ramcharan et al., 2000] Ramcharan, E. J., Cox, C. L., Zhan, X. J., Sherman, S. M., and Gnadt, J. W. (2000). Cellular mechanisms underlying activity patterns in the monkey thalamus during visual behavior. *Journal of neurophysiology*, 84(4) :1982–1987.
- [Rangel et al., 2008] Rangel, A., Camerer, C., and Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7) :545–556.
- [Rechtschaffen and Kales, 1968] Rechtschaffen, A. and Kales, A. (1968). A manual of standardised terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles : UCLA Brain Information Service .
- [Redgrave and Gurney, 2006] Redgrave, P. and Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal : a role in discovering novel actions ? *Nature Reviews Neuroscience*, 7(12) :967–975.

- [Richardson and Roberts, 1996] Richardson, N. R. and Roberts, D. C. (1996). Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats : a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods*, 66(1) :1–11.
- [Roesch et al., 2007] Roesch, M. R., Calu, D. J., and Schoenbaum, G. (2007). Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nature Neuroscience*, 10(12) :1615–1624.
- [Roosendaal et al., 2010] Roosendaal, B., Hernandez, A., Cabrera, S. M., Hagewoud, R., Malvaez, M., Stefanko, D. P., Haettig, J., and Wood, M. a. (2010). Membrane-associated glucocorticoid activity is necessary for modulation of long-term memory via chromatin modification. *J. Neurosci.*, 30(14) :5037–5046.
- [Roosendaal et al., 2009] Roosendaal, B., McEwen, B. S., and Chattarji, S. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6) :423–433.
- [Rose and Woolsey, 1948] Rose, J. E. and Woolsey, C. N. (1948). The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Research Publications of the Association of Nervous and Mental Disease*, 27 :210–232.
- [Royer et al., 2010] Royer, S., Sirota, A., Patel, J., and Buzsáki, G. (2010). Distinct representations and theta dynamics in dorsal and ventral hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(5) :1777–1787.
- [Ruano et al., 1991] Ruano, D., Cano, J., Machado, a., and Vitorica, J. (1991). Pharmacologic characterization of GABAA/benzodiazepine receptor in rat hippocampus during aging. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 256 :902–908.
- [Rudebeck and Murray, 2014] Rudebeck, P. H. and Murray, E. a. (2014). Review The Orbitofrontal Oracle : Cortical Mechanisms for the Prediction and Evaluation of Specific Behavioral Outcomes. *Neuron*, 84(6) :1143–1156.
- [Rushworth et al., 2011] Rushworth, M. F. S., Noonan, M. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., and Behrens, T. E. (2011). Frontal Cortex and Reward-Guided Learning and Decision-Making.
- [Sakata et al., 2005] Sakata, S., Yamamori, T., and Sakurai, Y. (2005). 7-12 Hz cortical oscillations : behavioral context and dynamics of prefrontal neuronal ensembles. *Neuroscience*, 134(4) :1099–1111.

- [Salamone and Correa, 2002] Salamone, J. D. and Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement : implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behavioural brain research*, 137(1-2) :3–25.
- [Salamone et al., 1994] Salamone, J. D., Cousins, M. S., and Bucher, S. (1994). Anhedonia or anergia? Effects of haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion on instrumental response selection in a T-maze cost/benefit procedure. *Behavioural brain research*, 65(2) :221–229.
- [Samson et al., 2010] Samson, R. D., Frank, M. J., and Fellous, J.-M. (2010). Computational models of reinforcement learning : the role of dopamine as a reward signal. *Cognitive neurodynamics*, 4(2) :91–105.
- [Sandi and Pinelo-Nava, 2007] Sandi, C. and Pinelo-Nava, M. T. (2007). Stress and memory : Behavioral effects and neurobiological mechanisms.
- [Scatton et al., 1980] Scatton, B., Simon, H., Le Moal, M., and Bischoff, S. (1980). Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *NeurosciLett*, 18(2) :125–131.
- [Scheff et al., 2012] Scheff, J. D., Calvano, S. E., Lowry, S. F., and Androulakis, I. P. (2012). Transcriptional implications of ultradian glucocorticoid secretion in homeostasis and in the acute stress response. *Physiological genomics*, 44(2) :121–9.
- [Schuck et al., 2014] Schuck, N. W., Gaschler, R., Wenke, D., Heinzle, J., Frensch, P. A., Haynes, J. D., and Reverberi, C. (2014). Medial Prefrontal Cortex Predicts Internally Driven Strategy Shifts. *Neuron*, pages 1–10.
- [Schultz, 1986] Schultz, W. (1986). Responses of midbrain dopamine neurons to behavioral trigger stimuli in the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 56(5) :1439–1461.
- [Schultz, 1998] Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1) :1–27.
- [Schultz, 2005] Schultz, W. (2005). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu. Rev. Psychol.*, 57 :87–115.
- [Schultz, 2007] Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in neurosciences*, 30(5) :203–210.
- [Schultz, 2010] Schultz, W. (2010). Multiple functions of dopamine neurons. *F1000 biology reports*, 4(January) :1–4.

- [Schultz et al., 1997] Schultz, W., Dayan, P., and Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306) :1593–1599.
- [Schultz et al., 2008] Schultz, W., Preusschoff, K., Camerer, C., Hsu, M., Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., and Bossaerts, P. (2008). Explicit neural signals reflecting reward uncertainty. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363(1511) :3801–3811.
- [Seamans et al., 2001] Seamans, J. K., Gorelova, N., Durstewitz, D., and Yang, C. R. (2001). Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(10) :3628–3638.
- [Sebban et al., 2002] Sebban, C., Tesolin-Decros, B., Ciprian-Ollivier, J., Perret, L., and Spedding, M. (2002). Effects of phencyclidine (PCP) and MK 801 on the EEGq in the prefrontal cortex of conscious rats ; antagonism by clozapine, and antagonists of AMPA-, alpha(1)- and 5-HT(2A)-receptors. *British journal of pharmacology*, 135(1) :65–78.
- [Shaw, 2004] Shaw, F.-Z. (2004). Is spontaneous high-voltage rhythmic spike discharge in Long Evans rats an absence-like seizure activity ? *Journal of neurophysiology*, 91(1) :63–77.
- [Shoji et al., 2012] Shoji, H., Hagihara, H., Takao, K., Hattori, S., and Miyakawa, T. (2012). T-maze forced alternation and left-right discrimination tasks for assessing working and reference memory in mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (60) :1–7.
- [Shu et al., 2003] Shu, Y., Hasenstaub, A., and McCormick, D. A. (2003). Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature*, 423 :288–293.
- [Sidor et al., 2015] Sidor, M. M., Spencer, S. M., Dzirasa, K., Parekh, P. K., Tye, K. M., Warden, M. R., Arey, R. N., Enwright, J. F., Jacobsen, J. P. R., Kumar, S., Remillard, E. M., Caron, M. G., Deisseroth, K., and McClung, C. a. (2015). Daytime spikes in dopaminergic activity drive rapid mood-cycling in mice. *Molecular Psychiatry*, 5(October 2014) :1–14.
- [Sigurdsson et al., 2010] Sigurdsson, T., Stark, K. L., Karayiorgou, M., Gogos, J. a., and Gordon, J. a. (2010). Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. *Nature*, 464(7289) :763–767.

- [Sirota et al., 2003] Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., and Buzsáki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(4) :2065–2069.
- [Sobolewski et al., 2011] Sobolewski, A., Swiejkowski, D. a., Wróbel, A., and Kublik, E. (2011). The 5-12Hz oscillations in the barrel cortex of awake rats - Sustained attention during behavioral idling? *Clinical Neurophysiology*, 122(3) :483–489.
- [Spano et al., 1978] Spano, P. F., Govoni, S., and Trabucchi, M. (1978). Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 19 :155–165.
- [Squire, 1992] Squire, L. R. (1992). *Declarative and Nondeclarative Memory : Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory*.
- [Srikumar et al., 2011] Srikumar, B. N., Veena, J., and Shankaranarayana Rao, B. S. (2011). Regulation of adult neurogenesis in the hippocampus by stress, acetylcholine and dopamine. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2(1) :26.
- [Stalnaker et al., 2015] Stalnaker, T. a., Cooch, N. K., and Schoenbaum, G. (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nature Neuroscience*, 18(5) :620–627.
- [Steriade, 1992] Steriade, M. (1992). Basic mechanisms of sleep generation. *Neurology*, 42(7 Suppl 6) :9–17; discussion 18.
- [Steriade et al., 1985] Steriade, M., Deschênes, M., Domich, L., and Mulle, C. (1985). Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *Journal of Neurophysiology*, 54(6) :1473–1497.
- [Steriade and Timofeev, 2003] Steriade, M. and Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations.
- [Striedter, 2002] Striedter, G. F. (2002). Brain homology and function : an uneasy alliance. *Brain Research Bulletin*, 57(3-4) :239–242.
- [Sul et al., 2010] Sul, J. H., Kim, H., Huh, N., Lee, D., and Jung, M. W. (2010). Distinct roles of rodent orbitofrontal and medial prefrontal cortex in decision making. *Neuron*, 66(3) :449–460.
- [Sun et al., 2015] Sun, Y., Hunt, S., and Sah, P. (2015). Norepinephrine and Corticotropin-Releasing Hormone : Partners in the Neural Circuits that Underpin Stress and Anxiety. *Neuron*, 87(3) :468–470.

- [Sutton et al., 1965] Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., and John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150(3700) :1187–1188.
- [Swadlow and Gusev, 2002] Swadlow, H. a. and Gusev, a. G. (2002). Receptive-field construction in cortical inhibitory interneurons. *Nature Neuroscience*, 5(5) :403–404.
- [Swanson, 1982] Swanson, L. W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions : a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Research Bulletin*, 9(1-6) :321–353.
- [Sylvers et al., 2011] Sylvers, P., Lilienfeld, S. O., and LaPrairie, J. L. (2011). Differences between trait fear and trait anxiety : Implications for psychopathology. *Clinical Psychology Review*, 31(1) :122–137.
- [Symmonds et al., 2010] Symmonds, M., Bossaerts, P., and Dolan, R. J. (2010). A behavioral and neural evaluation of prospective decision-making under risk. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(43) :14380–14389.
- [Symmonds et al., 2011] Symmonds, M., Wright, N. D., Bach, D. R., and Dolan, R. J. (2011). Deconstructing risk : Separable encoding of variance and skewness in the brain. *NeuroImage*, 58(4) :1139–1149.
- [Tan et al., 2011] Tan, K. R., Rudolph, U., and Lüscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines : GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in neurosciences*, 34(4) :188–97.
- [Tan et al., 2012] Tan, K. R., Yvon, C., Turiault, M., Mirzabekov, J. J., Doehner, J., Labouèbe, G., Deisseroth, K., Tye, K. M., and Lüscher, C. (2012). GABA Neurons of the VTA Drive Conditioned Place Aversion. *Neuron*, 73(6) :1173–1183.
- [Tierney et al., 2008] Tierney, P. L., Thierry, a. M., Glowinski, J., Deniau, J. M., and Gioanni, Y. (2008). Dopamine modulates temporal dynamics of feedforward inhibition in rat prefrontal cortex in vivo. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(10) :2251–2262.
- [Tobler et al., 2005] Tobler, P. N., Fiorillo, C. D., and Schultz, W. (2005). Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*, 307(5715) :1642–1645.
- [Tolu et al., 2012] Tolu, S., Eddine, R., Marti, F., David, V., Graupner, M., Pons, S., Baudonnat, M., Husson, M., Besson, M., Reperant, C., Zemdegs, J., Pagès, C., Hay, Y. A. H., Lambolez, B., Caboche, J., Gutkin, B., Gardier, A. M., Changeux, J. P., Faure,

- P., and Maskos, U. (2012). Co-activation of VTA DA and GABA neurons mediates nicotine reinforcement. *Molecular psychiatry*, 18(3) :382–393.
- [Tort et al., 2010] Tort, A. B. L., Fontanini, A., Kramer, M. A., Jones-Lush, L. M., Kopell, N. J., and Katz, D. B. (2010). Cortical networks produce three distinct 7-12 Hz rhythms during single sensory responses in the awake rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(12) :4315–4324.
- [Tovote et al., 2015] Tovote, P., Fadok, J. P., and Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6) :317–331.
- [Trimper et al., 2014] Trimper, J. B., Stefanescu, R. a., and Manns, J. R. (2014). Recognition memory and theta-gamma interactions in the hippocampus. *Hippocampus*, 24(3) :341–353.
- [Tsai, 1925] Tsai, C. (1925). The optic tracts and centers of the opossum. *Didelphis virginiana*. *Journal of Comparative Neurology*, 39(39) :173–216.
- [Tsai et al., 2009] Tsai, H.-C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G. D., Bonci, A., de Lecea, L., and Deisseroth, K. (2009). Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*, 324(5930) :1080–1084.
- [Tulving, 1995] Tulving, E. (1995). Organization of memory : Quo vadis ?
- [Tulving and Markowitsch, 1997] Tulving, E. and Markowitsch, H. J. (1997). Memory beyond the hippocampus and Hans J Markowitscht. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2) :209–216.
- [Uylings and Van Eden, 1990] Uylings, H. B. and Van Eden, C. G. (1990). Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. *Progress in Brain Research*, 85 :31–62.
- [Valentino and Van Bockstaele, 2008] Valentino, R. J. and Van Bockstaele, E. (2008). Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress.
- [Vallar et al., 1988] Vallar, L., Vicentini, L. M., and Meldolesi, J. (1988). Inhibition of inositol phosphate production is a late, Ca<sup>2+</sup>-dependent effect of D2 dopaminergic receptor activation in rat lactotroph cells. *Journal of Biological Chemistry*, 263(21) :10127–10134.
- [Van Enkhuizen et al., 2014] Van Enkhuizen, J., Geyer, M. A., Halberstadt, A. L., Zhuang, X., and Young, J. W. (2014). Dopamine depletion attenuates some beha-

- vioral abnormalities in a hyperdopaminergic mouse model of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 155(1) :247–254.
- [Vanderwolf, 1969] Vanderwolf, C. H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 26(4) :407–418.
- [Vanderwolf, 2000] Vanderwolf, C. H. (2000). Are neocortical gamma waves related to consciousness? *Brain Research*, 855(2) :217–224.
- [Vanderwolf et al., 1988] Vanderwolf, C. H., Kelly, M. E., Kraemer, P., and Streather, A. (1988). Are emotion and motivation localized in the limbic system and nucleus accumbens? *Behavioural Brain Research*, 27(1) :45–58.
- [Vermaas, 2000] Vermaas, M. (2000). Relating ECoG and the local field potential to underlying mechanisms. 1875.
- [Vertes and Kocsis, 1997] Vertes, R. P. and Kocsis, B. (1997). Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience*, 81(4) :893–926.
- [Wallis, 2012] Wallis, J. D. (2012). Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nature neuroscience*, 15(1) :13–19.
- [Walsh and Selkoe, 2004] Walsh, D. M. and Selkoe, D. J. (2004). Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer’s disease. *Neuron*, 44(1) :181–193.
- [Wang and Tsien, 2011] Wang, D. V. and Tsien, J. Z. (2011). Convergent processing of both positive and negative motivational signals by the VTA dopamine neuronal populations. *PloS one*, 6(2) :e17047.
- [Wheeler et al., 1997] Wheeler, M. a., Stuss, D. T., and Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory : the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological bulletin*, 121(3) :331–354.
- [Wiest and Nicolelis, 2003] Wiest, M. C. and Nicolelis, M. a. L. (2003). Behavioral detection of tactile stimuli during 7-12 Hz cortical oscillations in awake rats. *Nature neuroscience*, 6(9) :913–914.
- [Wightman and Robinson, 2002] Wightman, R. M. and Robinson, D. L. (2002). Transient changes in mesolimbic dopamine and their association with ‘reward’. *Journal of Neurochemistry*, 82(4) :721–735.

- [Williams and Wilkins, 2005] Williams and Wilkins, L. (2005). *Neuroscience : Exploring the brain*, volume 2nd Editio.
- [Winson, 1978] Winson, J. (1978). Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science*, 201(4351) :160–163.
- [Wise, 2004] Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(6) :483–494.
- [Yamamoto et al., 2014] Yamamoto, J., Suh, J., Takeuchi, D., and Tonegawa, S. (2014). Successful Execution of Working Memory Linked to Synchronized High-Frequency Gamma Oscillations. *Cell*, 1(4) :1–13.
- [Young and Shapiro, 2011] Young, J. J. and Shapiro, M. L. (2011). Dynamic coding of goal-directed paths by orbital prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(16) :5989–6000.