



HAL
open science

Le son de la rose : comment le cerveau traite-t-il l'interaction multisensorielle audio-olfactive ?

Amandine Gnaedinger

► **To cite this version:**

Amandine Gnaedinger. Le son de la rose : comment le cerveau traite-t-il l'interaction multisensorielle audio-olfactive ?. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris Saclay (COMUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLS401 . tel-01416306

HAL Id: tel-01416306

<https://theses.hal.science/tel-01416306>

Submitted on 14 Dec 2016

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

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

NNT : 2016SACLS401

THÈSE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY
PRÉPARÉE À
L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE N° 568 BIOSIGNE
Signalisations et réseaux intégratifs en biologie

Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la santé

Par

Mlle Amandine Gnaedinger

Le son de la rose
Comment le cerveau traite-t-il l'interaction multisensorielle audio-olfactive ?

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 25 novembre 2016

Composition du Jury :

Mme Granon, Sylvie, Professeure, Université Paris-Saclay, Présidente
M. Barone, Pascal, Directeur de recherche, CNRS, Rapporteur
M. Bertrand, Olivier, Directeur de recherche, INSERM, Rapporteur
Mme Avillac, Marie, Maître de conférence, Université Lyon 1, Examinatrice
M. Benchenane, Karim, Chargé de recherche, CNRS, Examineur
Mme Martin, Claire, Chargée de Recherche, CNRS, Co-directrice de thèse
M. Gourévitch, Boris, Chargé de recherche, CNRS, Co-encadrant de thèse
M. Gurden, Hirc, Directeur de Recherche, CNRS, Directeur de thèse

"Les liens entre les sens et les souvenirs m'ont toujours fasciné. Ce ragoût n'est qu'une combinaison d'ingrédients. Pris séparément, chaque ingrédient ne me rappelle rien. Enfin, pas grand chose. Mais cette combinaison particulière.... le fumet de ce repas me ramène aussitôt à mon enfance. Comment est-ce possible ?"

Gustavo Fring, Breaking Bad

Remerciements

La thèse... cette formidable aventure de vie qui vous transforme à jamais. La mienne aura été pleine de défis à surmonter, mais aussi et surtout de joie, de voyages et de moments inoubliables grâce à l'ensemble des personnes qui m'ont aidée et soutenue pendant ces trois ans. Ce sont ces personnes que je souhaite remercier ici.

Tout d'abord, je remercie les membres du jury :

Sylvie Granon, merci d'avoir accepté de présider ce jury et d'avoir consacré du temps et de l'énergie à l'évaluation de cette thèse.

Mes rapporteurs : Pascal Barone et Olivier Bertrand. Merci d'avoir pris le temps, malgré vos emplois du temps chargés, d'évaluer mon travail. Vos rapports m'ont permis de préparer au mieux la soutenance et j'ai beaucoup aimé les discussions qui ont suivi.

Karim Benchenane, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour notre discussion au cours de la soutenance et au pot.

Marie Avillac, un merci spécial pour avoir sans doute été à l'origine de mon sujet de thèse. C'était un plaisir de vous avoir dans mon jury ! Merci également de l'invitation pour la conférence à Lyon.

Claire, il m'est difficile de résumer en quelques lignes ce que notre collaboration a pu représenter pour moi... Tu as été une directrice de thèse exceptionnelle. Ta gentillesse, ton enthousiasme permanent, ta passion pour les sciences, ta patience et ta pédagogie m'ont permis d'avancer sereinement tout au long de ces trois (presque quatre) années. Tu as partagé ma joie dans les bons moments (je me rappelle encore de la première fois où j'ai réussi à mettre correctement les barres d'oreilles) et tu m'as toujours encouragée et soutenue dans les moments plus difficiles (les problèmes d'anesthésie, les galères de comportement, la chasse du 50 Hz...). C'était un plaisir au quotidien de travailler avec toi, et si je suis très heureuse d'avoir fini ma thèse aujourd'hui, je repense déjà avec nostalgie à tous ces moments partagés. Merci sincèrement pour tout ce que tu m'as apporté scientifiquement et humainement.

J'ai eu la chance d'avoir un co-encadrant de thèse tout aussi génial ! Boris, j'ai également beaucoup apprécié travailler à tes côtés. Sans ta persévérance et ton savoir faire nous ne serions certainement jamais allés aussi loin dans l'analyse de nos résultats ! Merci de m'avoir toujours soutenue, et d'avoir toujours pris le temps nécessaire pour m'expliquer simplement les concepts de nos analyses. J'ai adoré nos discussions, j'espère avoir acquis cette prise de recul que tu montres sur les articles, et ce sens du détail dans tout ce que tu entreprends.

Hirac, même si je n'ai jamais travaillé directement avec toi, tu as été présent à toutes les étapes de ma thèse et tu m'as encouragée à chacune d'elle. Un énorme merci pour ta gentillesse et tous tes conseils, aussi bien sur le plan scientifique que humain. Et un merci

spécial pour l'exemple du pop corn, qui m'a accompagné à chaque présentation et qui restera à mes yeux le meilleur exemple du son et de l'odeur.

Je voudrais aussi remercier l'ensemble du laboratoire IMNC. Je garde un très bon souvenir de mes années de thèse passées auprès de vous tous !

Merci en particulier à Yves Charon et Philippe Lanièce, de m'avoir accueilli au sein du laboratoire, mais aussi pour nos discussions sur l'Avenir qui m'ont aidée dans mes différentes réflexions.

Merci également à Fred, Olivier, Albertine, Marc-Antoine, Gaël, Marjorie et tous les autres pour leur sympathie, leur bonne humeur et leur convivialité qui ont grandement participé à mon bien-être général.

Merci enfin à toute l'équipe administrative :

Nathalie, toujours à l'écoute et toujours disponible pour donner des conseils.

Christiane, toujours là pour m'aider ou simplement pour discuter, échanger un chocolat ou un thé. Merci pour ton aide et tes accueils chaleureux.

Christian et Alexandra qui m'ont aidé dans toutes mes démarches administratives avec beaucoup de patience.

Un énorme merci aux anciens et actuels thésards, stagiaires et post-docs du labo, véritables compagnons de ces dernières années ! Ma thèse aurait été bien triste sans vous. Merci plus particulièrement à :

Yan merci pour ton soutien dans les moments difficiles. Ton humour et ta bonne humeur ont égayé mes journées pendant presque trois ans ! Nos pauses café, nos discussions, nos délires et tes blagues (CCM...héhé oui je le mets dans ma thèse moi) m'ont beaucoup manqué en dernière année.

Ma petite Julie ! Toujours présente pour m'aider ou me remonter le moral même à l'autre bout du monde ! Je suis heureuse de t'avoir comme amie et je garde un très bon souvenir de notre période en commun au labo.

Rémy, ta sagesse m'a beaucoup impressionnée et aidée a de très nombreuses reprises ! Tu as une façon de voir la vie qui permet de relativiser et tu m'as plusieurs fois aidée à prendre d'importantes décisions (oui oui, c'est une lourde responsabilité). Merci pour tous tes conseils, nos soirées, et ton amitié.

Cécile, toujours à l'écoute en cas de besoin, merci pour ton soutien qui m'a permis de surmonter bien des difficultés ! Cette dernière année ne m'a pas semblé si dure grâce à toi. Tu es géniale et tu vas beaucoup me manquer !

Sara, tu resteras à jamais mon ancienne coloc et mon italienne préférée. Tu m'as impressionnée par ta force de caractère et ta volonté. Merci d'avoir compris bien des choses et d'être toujours là quand j'en ai besoin.

Émilie alias émilitchi alias twinours, ta bonne humeur quasi-permanente et contagieuse fait énormément de bien autour de toi. Merci pour tous ces fous rires ! Je n'oublierai jamais les ananas (j'en rigole encore en écrivant ces lignes). Bon courage pour ta dernière année.

Fanny, merci d'avoir partagé avec moi cafés et rigolades. Je garde d'excellents souvenirs de notre partage de bureau. Bonne chance pour la suite de la thèse, je suis sûre que tu t'en sortiras très bien.

Morgane, merci pour tes conseils et ton soutien qui m'ont éclairci les idées à maintes reprises et qui m'ont fait prendre du recul quand j'en ai eu besoin.

Enfin merci à Maud et Sara, qui m'ont soutenue et épaulée pendant mon stage de master 2. Je ne sais pas si vous lirez ces lignes un jour mais je garde un très bon souvenir de mon stage grâce à vous deux.

Merci aussi à Jean-Marc Edeline et Florian Ocelli du laboratoire Neuropsi pour votre aide au cours de ma thèse.

Florian, je n'aurai jamais réussi mes implantations dans A1 sans toi ! Merci d'avoir plusieurs fois pris le temps de me montrer l'art et la manière de réussir une telle chirurgie. Merci aussi pour toutes nos discussions, scientifiques ou non, qui m'ont permis de prendre du recul sur mon sujet, et de m'aérer l'esprit quand j'en ai eu besoin.

Merci également aux équipes de Serges Luquet et de Christophe Magnan du laboratoire BFA, qui m'ont accueilli avec beaucoup de bonne humeur et de sympathie pendant ma période de rédaction.

A special thank for Mar and Wineke, who helped me a lot to stay calm and focus during the last days of writing. Mar I will try to always apply your favorite advice: "step by step" :)

Je souhaite également remercier l'association S[cube] et la MISS, qui m'ont accueillie pour mes différentes missions doctorales. Merci de m'avoir appris les secrets et les finesses de la médiation scientifique. J'ai adoré participer à ce genre d'évènements avec vous !

En dehors de la région parisienne et de la science, un énorme merci à mes proches ! Sans vous jamais je n'aurais eu la force d'entreprendre tout ça !

D'abord un gros merci à mes trois strasbourgeoises préférées, qui sont toujours dans mon cœur malgré l'éloignement.

Mélissa tant d'années ont passé depuis le DUT, et pourtant tu es toujours là. Merci pour ton amitié qui m'est précieuse et tout ce que nous avons partagé ces dernières années.

Laura-Joy, ma voisinettes préférée ! Merci pour la joie et la folie que tu as apportée dans ma vie et qui me manque terriblement !

Et enfin Camille, nos discussions et nos chocolats m'ont beaucoup manqué à Paris. Merci pour toutes nos soirées mémorables auxquelles je repense souvent avec beaucoup de nostalgie.

Merci à ma famille, sans qui je n'en serais certainement pas là... En premier lieu, merci à mes parents, qui m'ont toujours soutenue dans mes choix et qui me donnent la force d'aller jusqu'au bout de ce que j'entreprends.

Merci à ma sœur Charlotte. Ma jumelle, mon alliée pour la vie ! Nous avons pris des chemins différents, mais je sais que je peux toujours compter sur toi dans les moments difficiles. Un simple merci ne suffit pas à rendre compte de l'importance que tu as dans ma vie.

Merci à mon petit frère Alexandre. C'est à chaque fois une joie de te voir ! Merci pour ton soutien de toujours, ton humour, et nos conversations qui me font rire. J'aime te voir grandir et t'épanouir, cela n'a pas de prix à mes yeux.

Merci à Florian et Mathilde, pour votre soutien et aussi de rendre heureux ces personnes chères à mon cœur.

Merci aussi à mon autre famille : Arlette, Patrick, Céline et François, pour votre gentillesse et votre soutien.

Arlette et Patrick merci aussi pour votre aide précieuse dans l'organisation du pot de soutenance !

Un merci particulier pour ma petite nièce Lisa, qui n'a que quelques mois aujourd'hui, mais qui m'a donné la dose de "choupitude" nécessaire à mon équilibre en fin de thèse. J'espère être et devenir une tata à la hauteur !

Pour finir, je dédie ces dernières lignes à Vincent, ma plus belle rencontre... Je suis tellement heureuse à tes côtés ! Merci pour ton soutien inconditionnel et tous ces moments partagés, qui rendent ma vie si belle.

J'ai hâte de découvrir ce que le futur nous réserve !

Gnaedinger Amandine

amandine.gnaedinger@gmail.com

Birth: June 3rd 1989, Nancy, France

Present situation:

PhD student at the laboratory "Imagerie et Modélisation en Neurobiologie et Cancérologie" (IMNC)

Education:

2015 Neuroscience School of Advanced Studies, in Florence, Italy, subject « Learning and Memory » Coordinators: Alcino Silva, Nicolas Bazan and Susumu Tonegawa

2011-2013 Master degree of cognitive neurosciences and psychology in Strasbourg University

2010-2011 Bachelor of cellular biology and physiology in Strasbourg university, France

2009-2010 Technical diploma (DUT) related to health and biological engineering in Lorraine University, France.

Languages English – spoken and written

Professional experiences:

2013-Present PhD with Dr C. Martin and Dr B. Gourévitch
Multisite recording of local field potential in behaving rats, behavioral training for the study of an association between a sound and an odor in rats cortex

2013 Training course in the laboratory IMNC in Orsay, France (6 months)
Supervisors: Dr Claire Martin and Dr Boris Gourévitch

2012 Training course in the laboratory of neural control of movement in Copenhagen, Denmark (1 month)
Study of the perception of movements in Humans
Supervisor: Dr Mark Schram Christensen

2010 Training course in the Biozentrum laboratory of neurobiology in Basel, Switzerland (2 months)
Study of spinal cord interneurons
Supervisor: Dr Silvia Arber

Activités de médiation scientifique

Octobre 2015-octobre 2016

Mission doctorale en médiation scientifique à la Maison d'Initiation et de Sensibilisation aux Sciences (MISS), Université Paris-Saclay, préparation et animation d'ateliers scientifiques à destination de classes de primaires et collèges

Octobre 2013-juillet 2015

Mission doctorale en médiation scientifique pour l'association Scientipôle, Savoir et Société (S(cube)). Participation à la création et l'animation auprès du grand public d'une exposition itinérante sur le thème du cerveau (exposition *cervo-mix*), animations d'ateliers scientifiques auprès de groupes d'enfants (niveau primaire et collègue)

Présentations et congrès

Présentations orales

Amandine Gnaedinger, Boris Gourévitch and Claire Martin

"Le son de la rose : How does the brain process the auditory-olfactory multisensory interaction?"
GDR 2905 Neurosciences de la mémoire, Grasse, 2014

Amandine Gnaedinger, Boris Gourévitch and Claire Martin

«The sound of the rose: How does the brain process the auditory-olfactory multisensory interaction?» IFR 144, Neurosud-Paris, 2013

Posters

Amandine Gnaedinger, Boris Gourévitch and Claire Martin

"Smell's melody: brain processing of odors and sounds interaction", Synaesthesia in Perspective, Dublin, Irlande, février 2016

Amandine Gnaedinger, Boris Gourévitch and Claire Martin

"Smell's melody: Brain network involved in multisensory interactions between sounds and odors", Neuroscience Workshop Saclay 2016, Gif-sur-Yvette, France, janvier 2016

Amandine Gnaedinger, Boris Gourévitch and Claire Martin

"Smell's melody: Brain network involved in multisensory interactions between sounds and odors", Society For Neuroscience 2015, Chicago, États-Unis, octobre 2015

Amandine Gnaedinger, Florian Occelli, Boris Gourévitch and Claire Martin

«Smell's melody: Brain processing of odor and sound interactions», Colloque de la Société des Neurosciences française 2015, Montpellier, France, mai 2015

Amandine Gnaedinger, Florian Occelli, Boris Gourévitch and Claire Martin

«Smell's melody: Brain processing of odor and sound interactions»
GDR 2904 Multielectrodes, Gif-sur-Yvette, France, 2014

Amandine Gnaedinger, Florian Occelli, Boris Gourévitch and Claire Martin

«Smell's melody: Brain processing of odor and sound interactions», Synesthesia in Perspective: development, networks, and multisensory processing, Hambourg, Allemagne, 2014

Table des matières

INTRODUCTION

Chapitre 1 : bases neuronales des interactions multisensorielles

I) Le colliculus supérieur : premier modèle pour l'étude des interactions multimodales	21
Règle spatiale	21
Règle temporelle.....	22
Règle de d'efficacité inverse	24
II) Le cerveau : multisensoriel dans sa globalité ?	26
1) Les régions associatives.....	26
Quelles sont les règles d'intégration multisensorielle au niveau des aires associatives ?	27
a) Importance de la congruence spatiale et temporelle des stimulations.....	27
b) Importance de la congruence sémantique.....	29
2. Les aires primaires également impliquées dans les processus multisensoriels.....	30
III) Interactions multisensorielles et perception	33
1) Les illusions multimodales et ce qu'elles nous apprennent sur les interactions entre nos sens...33	
a) L'illusion de ventriloquie.....	33
b) Illusions visuo-auditives	34
c) Exemple de l'effet "McGurk"	35
d) Influence de la vision sur le goût	35
2) Les interactions multisensorielles : pour une meilleure perception	36
3) Lien entre perception multisensorielle et attention	39
4) Un cas particulier d'interactions entre les sens : la synesthésie.....	40
a) Les origines de la synesthésie.....	41
b) L'idéesthésie : ce qu'elle nous apprend sur la perception sensorielle.....	43
IV) Interactions multisensorielles et apprentissage	45
1) La nécessité de l'expérience pour le développement des neurones multisensoriels	45
2) Acquisition de nouvelles associations multisensorielles chez l'adulte : reflet de la plasticité cérébrale	47
a) La plasticité dans les cortex sensoriels.....	47
b) Apprentissage multisensoriel et plasticité chez l'adulte.....	50

Chapitre 2: les activités oscillatoires et leurs rôles dans le codage des informations (multi)sensorielles

I) Le problème du liage perceptif et les différentes hypothèses associées.....	54
1) "Binding problem" : hypothèse d'un codage cortical hiérarchique	55
2) "Binding problem": hypothèse d'un codage neuronal temporel par assemblées de neurones synchronisés.....	56
II) Bases des enregistrements de l'activité neuronale synchronisée	58

1) Les origines du signal extra-cellulaire.....	58
2) Enregistrement invasif localisé de l'activité neuronale : activité unitaire, multi-unitaire et de potentiel de champs local (PCL)	58
III) Les activités oscillatoires: un codage temporel de l'information	59
1) les oscillations: reflet de l'activité neuronale synchronisée	59
2) L'origine des oscillations corticales.....	60
3) Hypothèse d'un rôle des oscillations dans la communication neuronale : la communication par cohérence.....	62
4) Évidences en faveur d'un rôle des activités oscillatoires dans le liage perceptif	64
5) Évidences en faveur d'un rôle des activités oscillatoires dans les processus cognitifs d'attention et de mémoire	67
IV) Activités oscillatoires et traitement des stimulations multisensorielles	70
1) Perception multimodale chez l'Homme et modification de puissance et de cohérence des activités oscillatoires	70
2) Stimulations multimodales et réinitialisation de phase oscillatoire.....	73
3) Modulation attentionnelle et sémantique des activités oscillatoires observées en réponse à des stimulations multimodales.....	77
a) L'effet de l'attention.....	77
b) L'effet de la correspondance sémantique	77

Chapitre 3: Le son de la rose : interactions entre sons et odeurs

I) Présentation du système olfactif	79
1) Qu'est-ce qu'une odeur ?	79
2) Anatomie fonctionnelle du système olfactif.....	80
a) Le système olfactif périphérique.....	80
b) Le système olfactif central: présentation du bulbe olfactif et du cortex piriforme	81
3) Le codage de l'information olfactive	85
a) Le codage spatial des odeurs.....	85
b) Le codage temporel des odeurs	87
c) Un codage multisensoriel des odeurs au sein du cortex piriforme.....	96
II) Présentation du système auditif.....	99
1) Qu'est-ce qu'un son ?.....	99
2) Anatomie fonctionnelle du système auditif.....	100
a) le système auditif périphérique.....	100
b) Les relais sous corticaux.....	101
c) Le cortex auditif primaire	103
3) Le codage de l'information auditive	105
a) codage spatial.....	105
b) le codage temporel.....	105
III) Le cortex périrhinal : un cortex associatif pour le son et l'odeur ?.....	111
IV) Les interactions multisensorielles entre sons et odeurs : état de l'art.....	113
1) Études chez l'Homme.....	113
2) Études chez l'animal.....	114

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Partie 1 : conception d'une tâche multisensorielle entre un son et une odeur

I) Pré-requis	119
II) Description du GO/NO GO classique	120
III) Mise au point d'une tâche comportementale multisensorielle entre son et odeur : points communs entre tous les protocoles testés	124
1) Animaux et conditions d'hébergement	124
2) Description du dispositif expérimental.....	124
a) La cage de comportement	124
b) La stimulation olfactive.....	126
c) La stimulation auditive.....	127
d) La stimulation multisensorielle.....	127
e) Description d'une séance comportementale classique.....	127
f) Analyses des données comportementales	128
IV) Essais de protocoles d'apprentissage d'une association son et odeur (master 2)	128
1) Test initial d'un GO/NO GO son et odeur - méthodes	129
2) Test initial d'un GO/NO GO son et odeur - résultats.....	129
3) Test initial d'un GO/NO GO son et odeur – conclusions.....	131
4) Un autre protocole GO/NO GO son et odeur testé.....	131
5) Vers un protocole final en deux phases	131
V) Évaluation du protocole P1 de la tâche comportementale chez des animaux non implantés	132
1) Méthodes	132
2) Résultats obtenus chez des animaux non implantés.....	134
3) Conclusion de l'essai du protocole P1 chez des rats non implantés.....	136
4) Rétention de la tâche.....	136
5) Evaluation d'un délai adéquat entre le son et l'odeur pour la stimulation multisensorielle.....	136
a) Résultats pour le délai de 200 ms.....	137
b) Résultats pour le délai de 100 ms.....	137
c) Conclusion	137

Partie 2: enregistrements d'activité de PCL multisites dans une tâche multisensorielle entre un son et une odeur

I) Méthodes de chirurgie d'implantation des électrodes de PCL.....	141
II) Méthodes de la tâche comportementale.....	143
III) Méthodes pour l'enregistrement et l'analyse des signaux de PCL	144
1) Enregistrement de l'activité électrophysiologique chez l'animal en comportement	144
2) Tri des signaux enregistrés	144
3) Analyse temps-fréquence.....	146

4) Couplage fonctionnel entre les aires cérébrales	147
5) Analyses statistiques.....	147
6) Test de prédiction.....	148
IV) Résultats comportementaux des protocoles P1 et P2.....	149
1) Protocole P1 : résultats comportementaux.....	149
a) Animaux.....	149
b) Tâche de comportement.....	149
2) Protocole P2 : résultats comportementaux.....	152
a) Animaux.....	152
b) Tâche de comportement.....	152
V) Résultats électrophysiologiques des protocoles P1 et P2.....	156
1) Résultats électrophysiologiques sur les signaux PCL du protocole P2	156
a) Potentiels évoqués auditifs.....	156
b) Puissance des oscillations : effet de l'apprentissage	158
c) Puissance des oscillations bêta au niveau des aires olfactives et du Prh	163
d) Une modification des phases oscillatoires avec l'apprentissage ?	166
e) Analyses de cohérence dirigée : reflet de la communication entre les aires cérébrales	168
g) Test de prédiction du succès ou de l'échec des essais OS-	172
2) Principaux résultats électrophysiologiques sur les signaux de PCL du protocole P1	175
a) Analyse de la puissance des oscillations.....	175
b) Pas de modification des phases oscillatoires.....	178
c) Modification de la DCOH dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) à la fin de l'apprentissage	179
En conclusion	180

DISCUSSION GÉNÉRALE

I) Résumé des principaux résultats obtenus	182
II) Intérêt et limitations du test comportemental choisi.....	183
III) Intérêts et limitations de l'étude des PCL chez l'animal en comportement	186
IV) Rôles des oscillations bêta dans la mise en place et le maintien d'un réseau de structures corticales impliquées dans la mémoire multisensorielle audio-olfactive.....	188
1) Les activités oscillatoires ne sont pas modulées par le caractère multimodal de la stimulation OS	189
2) Les activités oscillatoires bêta (15-35 Hz) au niveau des aires olfactives sont modulées par la réponse comportementale de l'animal: des rôles différents pour le BO et le CP ?	190
3) Les oscillations bêta sont impliquées dans la mise en place d'un réseau de structures primaires et associatives avec l'apprentissage multisensoriel.....	191
4) Un rôle central des cortex piriforme et périrhinal dans le réseau associatif multisensoriel ?	192
5) Implication des cortex primaires dans le réseau traitant l'apprentissage multisensoriel ?	193
6) Les autres structures corticales potentiellement impliquées	194
V) Le rôle des mécanismes attentionnels.....	195
VI) Conclusion et perspectives: les perceptions sensorielles comme reflet d'une mémoire associative	197

Index des figures

INTRODUCTION

Chapitre 1 : bases neuronales des interactions multisensorielles

Figure I- 1: schéma des mécanismes d'intégration multisensorielle au niveau d'un neurone du colliculus supérieur	23
Figure I- 2 : l'intégration multisensorielle et le principe de l'efficacité inverse au niveau du CS.....	25
Figure I- 3 : Schéma traditionnel de l'anatomie corticale des aires multisensorielles dans le cerveau des primates	26
Figure I- 4 : intégration multisensorielle dans l'aire pariétale ventrale chez le singe	28
Figure I- 5 : Schéma moderne de l'anatomie corticale des aires multisensorielles.....	30
Figure I- 6 : "Can you taste the plate?" (Spence, 2015)	36
Figure I- 7 : les interactions audio-tactiles ne sont pas contraintes par l'alignement des stimuli.	38
Figure I- 8 : illustration d'un cas de synesthésie. La perception de chaque caractère induit la sensation d'une couleur spécifique.....	40
Figure I- 9 : "The shape of boubas": correspondances entre des sons et des formes chez les adultes et les jeunes enfants.	44
Figure I- 10 : Développement de l'intégration multisensorielle des neurones du CS suivant les conditions d'élevage des animaux.	46
Figure I- 11: changement de la fréquence préférentielle d'un neurone du cortex auditif primaire après un apprentissage associatif chez le cochon d'inde	49
Figure I- 12: un apprentissage associatif peut induire une plasticité inter-modale dans le cortex visuel primaire.....	51
Figure I- 13: augmentation de l'activité du cortex olfactif en réponse à un stimulus visuel précédemment associé à une odeur.	53

Chapitre 2: les activités oscillatoires et leurs rôles dans le codage des informations (multi)sensorielles

Figure II-1: représentation schématique de l'hypothèse du codage par assemblées neuronales.	57
Figure II- 2: représentation schématique des activités gamma induites et évoquées.	61
Figure II- 3 : représentation schématique de l'hypothèse de communication neuronale par cohérence de phase.....	63
Figure II- 4 : activité gamma induite et liage perceptif.	65
Figure II- 5 : Synthèse des différentes fonctions potentielles de la synchronisation des phases oscillatoire	69
Figure II- 6 : activité gamma induite dans le cortex occipital par l'illusion du double flash.	72

Figure II- 7 : mécanisme de "phase reset" dans les interactions audio-tactiles.....	74
---	----

Chapitre 3: Le son de la rose : interactions entre sons et odeurs

Figure III- 1 : les deux énantiomères du limonène sont à l'origine de deux perceptions olfactives différentes	80
Figure III- 2 : organisation synaptique du bulbe olfactif principal.	83
Figure III- 3 : représentation schématique des aires corticales olfactives principales et de leurs connexions.	84
Figure III- 4 : le codage spatiale de l'information olfactive au niveau de l'épithélium olfactif, du BO et du CP.....	86
Figure III- 5 : oscillations de PCL gamma et thêta enregistrées dans le BO d'un rat éveillé.	89
Figure III- 6 : schéma de la boucle granulo-mitrale au niveau du BO.....	89
Figure III- 7 : la discrimination d'odeurs dans deux tests comportementaux différents induisent des rythmes oscillatoires distincts au niveau du BO.	92
Figure III- 8 : modification des activités oscillatoires bêta et gamma au niveau du BO et du CP pendant l'apprentissage d'un test de GO/NO GO	95
Figure III- 9 : rôles hypothétiques du cortex piriforme dans la perception des odeurs.....	98
Figure III- 10 : présentation des voies auditives ascendantes.....	102
Figure III- 11 : connexions multimodales du cortex auditif primaire.....	104
Figure III- 12 : représentations de cartes tonotopiques du cortex auditif primaire de deux rats adultes.	106
Figure III- 13: liens anatomiques entre les systèmes olfactif et auditif.....	110
Figure III- 14 : le cortex périrhinal est un lieu de convergence de plusieurs modalités sensorielles.....	111

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Partie 1 : conception d'une tâche multisensorielle entre un son et une odeur

Figure IV- 1: schéma typique du test comportemental de GO/NO GO avec une valeur seuil (arbitraire) de 5s.....	121
Figure IV- 2: exemple de courbes de latences pour un test de GO/NO GO impliquant 2 odeurs le géraniol (odeur GO) et l'eugénol (odeur NO GO).....	123
Figure IV- 3 : photographies du dispositif de comportement	125
Figure IV- 4: graphique des courbes d'apprentissages pour le premier test comportemental pour le rat 02.	130
Figure IV- 5: protocole comportemental P1 GO/NO GO utilisé pendant la première partie de la thèse.....	133
Figure IV- 6 : latences moyennes en fonction des différentes sessions chez les rats non implantés.....	135
Figure IV- 7 : Test de rétention et de différents délais entre l'odeur et le son pour la stimulation OS	138

Partie 2: enregistrements d'activité de PCL multisites dans une tâche multisensorielle entre un son et une odeur

Figure IV- 8 : illustration des protocoles P1 et P2 utilisés chez les animaux implantés.....	140
Figure IV- 9 : chirurgie d'implantation des électrodes de potentiel de champ local.....	142
Figure IV- 10: visualisation des signaux bruts de PCL, associés à une carte temps-fréquence (ondelettes de Morlet).....	145

Résultats comportementaux des protocoles P1 et P2

Figure IV- 11 : courbes de latences du rat 1B.....	150
Figure IV- 12 : représentation des différents stades d'apprentissage en fonction des index t-test et A'.....	151
Figure IV- 13 : durées moyennes des nose poke en fonction des différentes phases d'apprentissage.....	151
Figure IV- 14 : courbes des moyennes des latences pour les différentes stimulations du rat 1G.....	154
Figure IV- 15 : durées moyennes des nose poke en fonction des différentes phases d'apprentissage.....	155

Résultats électrophysiologiques des protocoles P1 et P2

Protocole P2

Figure V- 1: réponses évoquées par les stimulations au niveau des différentes aires implantées sur l'ensemble des animaux du test comportemental P2 et sur l'ensemble des phases d'apprentissages.....	157
Figure V- 2 : corrélation moyenne des différents essais avec le potentiel évoqué moyen obtenu dans A1 par la stimulation S.....	158
Figure V- 3: exemples de signaux bruts et filtrés dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) pendant un essai OS- (stade expert, phase 2) du rat 1G.....	159
Figure V- 4: Cartes d'activation temps-fréquences pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du <u>protocole P2</u> pour la stimulation OS-.....	160
Figure V- 5 : cartes d'activation temps-fréquences pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du <u>protocole P2</u> pour la stimulation O+.....	161
Figure V- 6: cartes d'activation temps-fréquences pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du <u>protocole P2</u> pour la stimulation S+.....	162
Figure V- 7 : effet de l'apprentissage sur l'énergie moyenne des oscillations bêta (15-35 Hz) sur l'ensemble des rats du <u>protocole P2</u>	163
Figure V- 8 : effet de la réponse comportementale sur l'énergie moyenne des oscillations bêta (15-35 Hz) au niveau des aires olfactives et du Prh, et ce pendant <u>l'ensemble de la phase 2 du protocole P2</u>	165

Figure V- 9 : représentation des index de concentration de phases (PCI) pour les différentes stimulations et dans les différentes aires d'intérêts en phase expert du <u>protocole P2</u>	167
Figure V- 10: variation moyenne des valeurs de cohérence dirigée (DCOH) pendant l'intervalle de temps de stimulation (post) par rapport à l'intervalle de temps précédent la stimulation (pré), à la fin de l'apprentissage (<u>phase 2 expert, P2</u>).	168
Figure V- 11: évolution de la DCOH des aires olfactives vers le Prh au cours de l'apprentissage.	169
Figure V- 12: représentation de la moyenne des valeurs de cohérence dirigée (DCOH) pendant la période post par rapport à la période pré en fonction de l'échec ou du succès des essais pour les trois types de stimulations à la fin de l'apprentissage (<u>phase 2 expert, P2</u>).	170
Figure V- 13: représentations des variations de la DCOH (post-pré) entre les différentes aires dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz), suivant les différentes phases d'apprentissage.	171
Figure V- 14 : représentation des valeurs du coefficient de corrélation de Matthew (MCC) pour les essais correspondant à la stimulation OS- selon différents groupes de variables (DCOH et puissance du PCL dans les bandes thêta, bêta et gamma, variance de la puissance du PCL) pour 2 types de comparaisons : Pré par rapport à Réf et Post par rapport à Pré).	173
Figure V- 15 : exemples de matrices de confusion.....	174

Protocole P1

Figure VI- 1: Cartes d'activation temps-fréquence pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du <u>protocole P1</u> pour les stimulations OS-,	176
Figure VI- 2: Cartes d'activation temps-fréquences pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du <u>protocole P1</u> pour les stimulations O+ (figure B) et S+ (figure C).	177
Figure VI- 3: représentation des index de concentration de phases (PCI) pour les différentes stimulations et dans les différentes aires d'intérêts à la fin de l'apprentissage du <u>protocole P1</u> (phase 2 expert).	178
Figure VI- 4: représentation de la moyenne des valeurs de DCOH pendant l'intervalle de temps Post par rapport à l'intervalle de temps Pré à la fin de l'apprentissage (<u>phase 2 expert, protocole P1</u>).	179

Avant-propos

Ce croissant devant vous doit avoir une odeur délicieuse mais... pas de doute, l'odeur et le bruit appartiennent plutôt à la voiture qui vous croise. Tandis que vous marchez dans la rue, vos sens doivent en permanence comprendre un monde complexe. Mais comment le cerveau intègre-t-il toutes ces informations multisensorielles en une perception cohérente de l'environnement ? Cette intrigante et importante question en neurosciences n'est pas élucidée et a inspiré ce travail de thèse. Plus précisément, mon objectif a été d'étudier les modifications cérébrales induites par l'apprentissage d'une association entre un son et une odeur. Inhabituelle chez l'homme, hormis dans l'alimentation, cette association est pourtant fréquente chez l'animal, pour la détection de prédateurs par exemple. Mais sons et odeurs permettent surtout d'étudier les mécanismes cérébraux nécessaires à l'association entre deux sens très différents : le système auditif traite l'information en temps réel tandis que le système olfactif est lent et rythmé par la respiration. Ce travail de thèse était centré autour de la question suivante : comment le cerveau traite-t-il les interactions multisensorielles audio-olfactives ? Nous avons tenté de répondre à cette question en enregistrant l'activité oscillatoire du potentiel de champ local, dans plusieurs structures cérébrales chez des rats en train d'apprendre cette association. Plusieurs théories suggèrent en effet que ces oscillations représenteraient un lien fonctionnel entre aires cérébrales distantes, permettant l'intégration et l'association d'informations sensorielles de natures très différentes.

INTRODUCTION

Chapitre 1 : bases neuronales des interactions multisensorielles

A chaque instant, le monde qui nous entoure stimule de manière quasi simultanée plusieurs de nos sens, et c'est la convergence de toutes les informations obtenues qui nous permet une perception et interprétation de la réalité. Ces interactions entre nos sens constituent ce que l'on appelle les **interactions multisensorielles**. On parle aussi d'interaction **inter ou multimodale** ("crossmodal" en anglais).

Au niveau du cerveau nous verrons que de nombreuses aires corticales, si ce n'est l'ensemble, sont impliquées dans le traitement de ces interactions et considérées comme multisensorielles. A l'échelle cellulaire, un neurone est défini comme multisensoriel s'il répond ou est influencé par des stimulations en provenance de plusieurs modalités sensorielles (Stein and Stanford, 2008).

Les interactions multisensorielles influencent notre perception et peuvent impliquer la création d'expériences perceptuelles uniques. Le goût par exemple émerge de la synthèse entre des informations gustatives, olfactives, tactiles, et visuelles.

On parle d'**intégration multisensorielle** pour désigner les processus neuronaux qui sont impliqués dans la synthèse de l'information obtenue par croisement entre plusieurs modalités sensorielles. Nous verrons que ce mécanisme peut modifier à la fois les amplitudes des réponses aux stimulations sensorielles, l'intervalle de temps entre l'encodage de l'information sensorielle et les commandes motrices, et la perception de l'environnement.

Différents paramètres sont nécessaires pour créer cette intégration : il faut que les stimulations sensorielles soient suffisamment proches dans le temps et dans l'espace pour être associées. C'est ce que l'on appelle la **congruence spatiale et temporelle** des stimulations sensorielles. Généralement l'intégration multisensorielle d'une aire corticale, ou d'un neurone, est mise en évidence en comparant la réponse à une stimulation multisensorielle donnée, par rapport à la réponse à chacune des modalités sensorielles présentées séparément. Cette intégration peut se manifester sous la forme d'une augmentation ou d'une diminution de l'activité (voir par exemple pour la réponse neuronale (Stein and Stanford, 2008)).

La convergence multisensorielle a été observée chez beaucoup d'espèces animales suggérant son importance pour la survie de celles-ci dans l'environnement. Cependant, les travaux de recherche dans ce domaine sont relativement récents, chaque modalité sensorielle ayant d'abord fait l'objet de recherches séparées. Les travaux pionniers dans le domaine du multisensoriel ont été menés par Stein et Meredith à la fin des années 80, et ce au sein d'une structure particulière: le **colliculus supérieur (CS)**. L'étude de cette structure a posé les bases scientifiques des interactions multimodales. Ce sont ces travaux que je vais présenter dans la partie qui suit.

I) Le colliculus supérieur : premier modèle pour l'étude des interactions multimodales

Cette structure du mésencéphale est notamment responsable des réflexes d'orientation visuelle. Elle représente un modèle idéal pour l'étude des processus multisensoriels car elle permet de relier facilement les activités neuronales au comportement.

Les cellules de ses couches superficielles sont purement visuelles. En revanche, les couches profondes contiennent **des neurones multisensoriels**, c'est-à-dire **répondant à des stimulations visuelles, auditives et/ou somatosensorielles** (Stein et al., 2014; Wallace et al., 1996). Ces neurones multisensoriels sont souvent bimodaux (répondant principalement à des stimulations audio-visuelles et somato-visuelles), mais peuvent être trimodaux. En pratique, chaque neurone multisensoriel a plusieurs champs récepteurs, un pour chaque sens auquel il répond. Ces champs récepteurs se chevauchent ce qui va conditionner la façon dont le neurone répond aux stimuli cross-modaux en provenance de la même région de l'espace. L'étude des mécanismes d'intégration multisensorielle au niveau des neurones du CS a mis en évidence d'intéressantes réponses non linéaires.

Ainsi, dans certaines conditions de **congruences spatiales et temporelles**, les stimuli multisensoriels, proche du seuil de détection, peuvent faciliter la réponse des neurones multisensoriels. C'est le phénomène de **supra-additivité (ou super-additivité)**, i.e. la réponse au stimulus multisensoriel est plus importante que la somme arithmétique des réponses aux stimuli qui le compose. Ce mécanisme a été largement observé au niveau du CS mais relativement peu au niveau cortical. Il a souvent été considéré, à tort, comme la signature de l'intégration multisensorielle en général (Stanford and Stein, 2007).

Dans d'autres conditions, les réponses des neurones du CS au stimulus multisensoriel sont au contraire inférieures à la somme des réponses à chaque modalité, phénomène appelé **sub-additivité** (Wallace et al., 1993). Les conditions de supra- ou sub-additivité au sein du CS dépendent de certaines règles que je vais détailler ici.

Règle spatiale

La réponse d'un neurone multimodal sera maximale lorsque les stimuli multisensoriels sont **alignés spatialement** (Meredith and Stein, 1986, 1996) (**Figure I-1**). La réponse obtenue est alors largement supérieure à la réponse unimodale la plus élevée, ou même à la somme arithmétique des réponses unimodales les plus importantes (**supra-additivité**). Inversement, lorsque les stimuli sont spatialement éloignés, il y a absence ou dépression de la réponse du neurone, alors inférieure aux réponses unimodales (sub-additivité) (Kadunce et al., 1997; Meredith and Stein, 1996). Cette augmentation de la réponse neuronale n'a pas lieu lorsque deux stimuli de la même modalité sont présentés (Kadunce et al., 1997).

Règle temporelle

S'il est nécessaire que les stimuli sensoriels soient alignés dans l'espace, ils doivent également coïncider approximativement dans le temps (Meredith et al., 1987).

La règle temporelle prédit que l'intégration multisensorielle sera plus importante si les réponses neuronales évoquées par les stimuli des différentes modalités surviennent au sein d'une même **fenêtre temporelle** (Stein and Meredith, 1993). Il semble que ce soit le recouvrement des patterns d'activité plutôt qu'une parfaite synchronie qui déterminera la réponse maximale (Meredith et al., 1987; Wallace et al., 1996). Cette fenêtre temporelle permet aux neurones de réagir à des stimulations qui, même dans le cas où elles sont émises au même instant, n'arrivent pas obligatoirement en même temps au CS. Ceci peut se produire d'une part, en raison des propriétés physiques des stimuli : les ondes lumineuses se propagent par exemple beaucoup plus rapidement que les ondes sonores. Et d'autre part parce que la vitesse de propagation des informations dans le cerveau diffère selon les modalités. Les informations auditives activeront par exemple le CS plus rapidement que les informations visuelles. Pour pallier cette « asynchronie », les stimuli induisent en général une activité neuronale qui dure suffisamment pour permettre un chevauchement des activités induites par les différentes composantes sensorielles, et donc leur intégration.

La « fenêtre temporelle » au cours de laquelle l'intégration multisensorielle est possible peut être relativement large (Meredith et al, 1987). Ainsi l'intervalle de temps permettant une augmentation des réponses neuronales aux stimulations multisensorielles est en général de 100 ms, et peut aller parfois jusqu'à 1500 ms (Alais et al., 2010). Par contre, dans le cas où des stimuli sensoriels sont simultanés dans le temps mais ont des localisations différentes, la règle spatiale s'applique et la réponse du neurone multisensoriel sera plus faible que la somme des réponses induites par chaque stimulation séparément (sub-additivité) (Stein and Meredith, 1993).

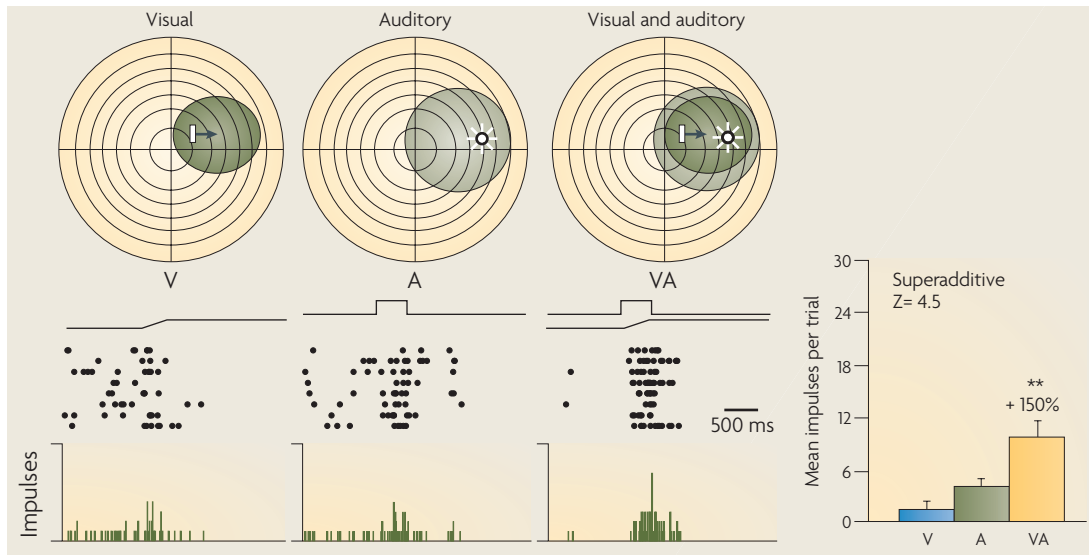


Figure I- 1: schéma des mécanismes d'intégration multisensorielle au niveau d'un neurone du colliculus supérieur

Les champs récepteurs visuels et auditifs de ce neurone sont représentés par les cercles verts (vert foncé pour le visuel, vert plus clair pour l'auditif). Les stimuli auditifs (A) sont représentés par un cercle blanc entouré par des traits. Les stimulations visuelles (V) sont représentées par une barre blanche. Lorsque les stimuli auditifs et visuels sont combinés, cela génère une augmentation de la réponse du neurone. Dans cet exemple, l'augmentation des réponses pour la stimulation multisensorielle VA excède la somme des réponses aux stimulations unimodales (V et A) et est donc superadditive (voir l'histogramme).

Figure modifiée à partir de (Stein and Stanford, 2008)

Règle de d'efficacité inverse

Nous avons vu que quand deux stimuli sont proches dans le temps et l'espace, la réponse neuronale multimodale est supérieure à la réponse unimodale maximale. Or, il a été observé que plus les stimuli unimodaux sont de faible intensité, plus leur combinaison produira un gain important. Cet effet est appelé **la règle d'efficacité inverse** (Stanford et al., 2005; Stein and Meredith, 1993). Ce mécanisme permettrait aux stimuli les moins saillants d'être néanmoins traités par le système. De plus, si un stimulus induit une réponse forte pour chaque modalité traitée par le neurone multisensoriel, il n'y a pas besoin de l'augmenter davantage. Et dans tous les cas, il y a une limite à la force de réponse de n'importe quel neurone (**Figure I-2**).

En résumé, les réponses multisensorielles des neurones du CS requièrent une coïncidence spatiale et temporelle. La super-additivité de ces réponses dépend également de la saillance des différentes stimulations.

Un autre fait important est que les neurones multisensoriels de cette structure seraient absents à la naissance ou bien ne seraient pas capables d'intégrer les informations multisensorielles (Wallace and Stein, 2001). Ce développement lent est probablement dû au besoin d'expériences pour calibrer les cellules (Alais et al., 2010).

Dans le cas d'un développement normal du système, les comportements d'orientations seront plus rapides et précis en réponse à des stimuli multisensoriels spatialement et temporellement coïncidant, et plus lent et moins précis en réponse à des stimulations disparates (Rowland and Stein, 2007).

Des études récentes de neuroimagerie et neurophysiologie ont montré que les interactions multisensorielles ne sont pas uniquement présentes au sein du CS mais qu'elles apparaissent dans la plupart des aires corticales.

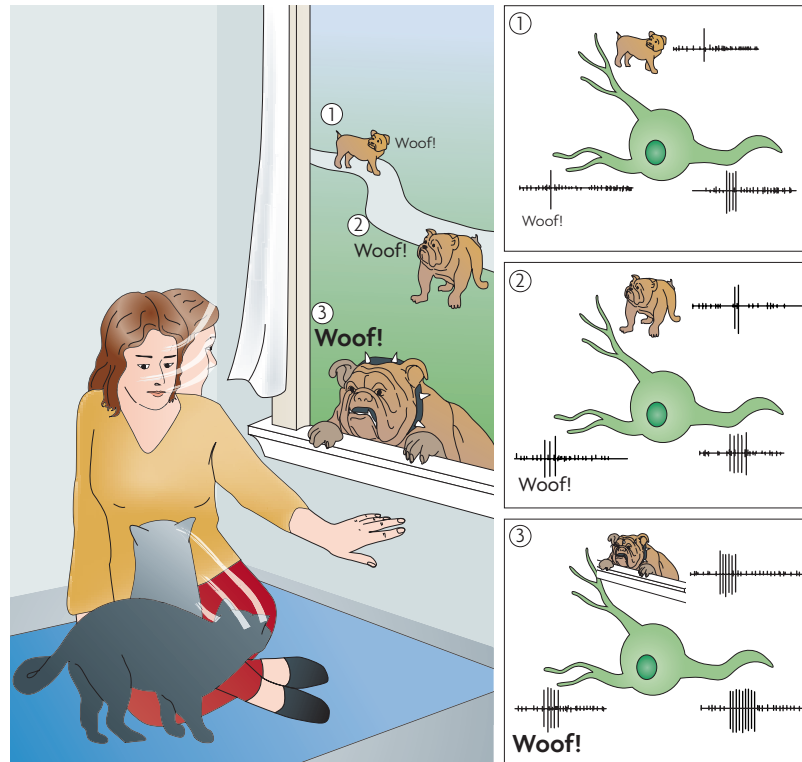


Figure I- 2 : l'intégration multisensorielle et le principe de l'efficacité inverse au niveau du CS.

Sur cette image, une femme et un chat détectent l'approche d'un chien grâce à des signaux visuels et auditifs. Lorsque ces indices sensoriels sont de faible intensité (lorsque le chien est encore loin), l'intégration multisensorielle au niveau des neurones du CS est super-additive (encadré 1, en haut). Les réponses de ces neurones excèdent la somme des réponses aux composants unisensoriels séparés. Lorsque le chien se rapproche, les stimulations sensorielles sont plus fortes. Les composantes unisensorielles des réponses deviennent plus fortes, et les réponses intégrées deviennent proportionnellement plus faibles (encadrés 2 et 3). La réponse multisensorielle devient alors simplement additive (encadré 2, au milieu) et même sub-additive (encadré 3, en bas). Bien que ces réponses additives et sub-additives restent plus fortes que la réponse à la stimulation unisensorielle la plus efficace (reflétant l'intégration multisensorielle), les bénéfices de l'intégration multisensorielle sont proportionnellement moins importants que dans l'encadré 1. Cette amplification des réponses augmente la probabilité de détection de l'évènement et les réflexes d'orientation associés; mais les réponses neuronales multisensorielles sont les plus importantes lorsque les stimulations multimodales sont de faibles intensités. Figure modifiée à partir de (Stein and Stanford, 2008)

II) Le cerveau : multisensoriel dans sa globalité ?

1) Les régions associatives

Plusieurs régions associatives du cortex ont été identifiées comme multimodales (**Figure I-3**). Les premières études de ces régions remontent aux années 1970 et sont des études de neuro-anatomie réalisées chez l'animal. Ces régions ont également pu être mises en évidence grâce à des études d'imageries réalisées chez l'Homme. Concernant les techniques d'imagerie cérébrale, il est important de signaler qu'il existe différents types d'analyse, par *interaction* ou par *intégration*. Les premières pourront mettre en évidence des aires cérébrales de convergence inter-sensorielle, c'est-à-dire pouvant être activées par des informations de plusieurs modalités. En revanche, les secondes examinent l'intégration multisensorielle proprement dite, c'est-à-dire les activités liées spécifiquement au caractère bimodal ou plus du stimulus au niveau d'une aire cérébrale.

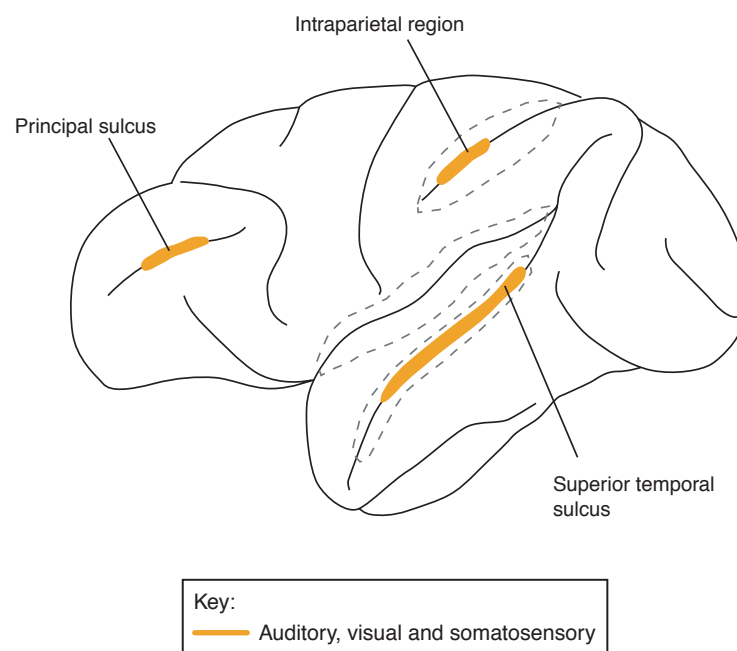


Figure I- 3 : Schéma traditionnel de l'anatomie corticale des aires multisensorielles dans le cerveau des primates

Figure modifiée à partir de (Ghazanfar and Schroeder, 2006)
Les aires colorées représentent les régions multisensorielles.

Quelles sont les règles d'intégration multisensorielle au niveau des aires associatives ?

a) Importance de la congruence spatiale et temporelle des stimulations

Chez l'animal, plusieurs études électrophysiologiques ont montré l'importance de la congruence spatiale et temporelle pour l'intégration mutisensorielle au niveau neuronal. Par exemple, chez le chat, des travaux ont mis en évidence des neurones multisensoriels au niveau du **sillon ectosylvien antérieur (AES)**. Le cortex du AES se trouve à la jonction des régions frontales, pariétales et temporales. Il est composé de trois régions, chacune spécifique d'une modalité (somesthésique, auditive et visuelle) et aux frontières desquelles se situent les neurones multisensoriels (Wallace et al., 1992; Wilkinson et al., 1996). Les règles s'appliquant à l'intégration multisensorielle des neurones du CS s'appliquent aussi dans cette région : les neurones multimodaux de l'aire AES du chat ont des champs récepteurs alignés, une réponse maximale à des stimuli spatialement congruents, et sont inhibés par des stimuli incongruents.

Chez les primates non humains, des travaux ont mis en évidence des neurones multisensoriels dans le **cortex pariétal**. Une étude a par exemple montré que la plupart des cellules de l'aire intra-pariétal ventrale étaient modulées par des stimulations visuo-tactiles (Avillac et al., 2007). Cette modulation nécessitait une coïncidence spatiale et temporelle des stimulations. Une différence importante par rapport aux résultats des études sur le CS, est que certaines cellules avaient également des réponses sub-additives aux stimuli coïncidents spatialement et temporellement (**figure I-4**).

Chez l'Homme, les études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont également montré l'importance de la congruence spatiale et temporelle des stimulations pour l'intégration multisensorielle mais la plupart n'ont cependant pas trouvé d'intégrations multisensorielles assez fortes pour être qualifiées de super-additive (Alais et al, 2010). Cela pourrait être simplement dû au fait que le signal BOLD (Blood-oxygen-level dependent), qui est une mesure indirecte de l'activité neuronale, est un signal métabolique qui n'a pas du tout les mêmes propriétés que l'activité neuronale. Beaucoup d'études ont cependant rapporté la présence d'une modulation du signal en réponse à des stimulations multisensorielles même si celle-ci est plus faible que la super-additivité (Alais et al., 2010; Hein et al., 2007).

En conclusion, les principes spatiaux, temporels et d'efficacité inverse, observés dans le colliculus supérieur, sont bien adaptés à cette structure pour la détection et la localisation d'évènements. Ils sont présents, mais moins fréquemment, au niveau cortical. Ainsi, des réponses super-additives peuvent être observées au niveau cortical, mais elles constituent plus une exception qu'une règle (Stanford and Stein, 2007). En fait, ceci est probablement dû au fait que les structures corticales doivent répondre à des problèmes différents, et utilisent donc également d'autres principes opérationnels comme la congruence sémantique, que nous allons voir dans la partie suivante.

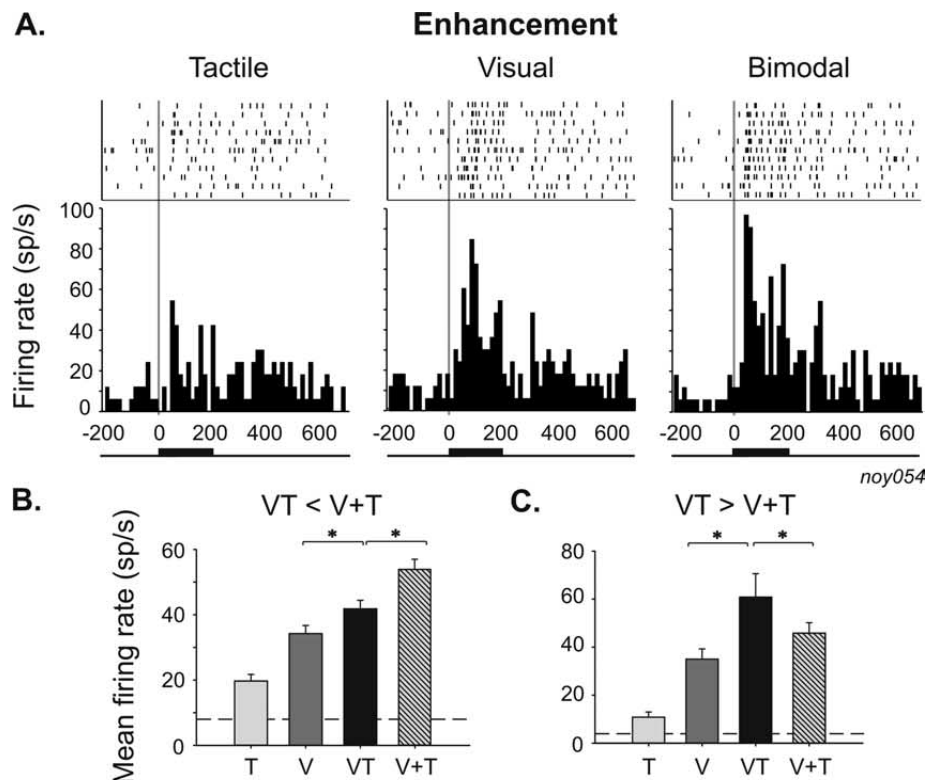


Figure I- 4 : intégration multisensorielle dans l'aire pariétale ventrale chez le singe

L'ensemble de ces figures montre des exemples d'enregistrement de l'activité de cellules bimodales de l'aire pariétale ventrale pour des stimulations tactiles (T), visuelles (V), ou bimodales visuo-tactile (VT).

La **figure A** montre la réponse temporelle d'un neurone pour chaque type de stimulation. Chaque stimulation commence au temps 0.

La **figure B** montre le taux de décharge moyen de la même cellule que sur la figure A pour chaque type de stimulation. L'activité neuronale en réponse à la stimulation bimodale VT est significativement plus importante que celle évoquée par la stimulation V seule. Cette intégration multisensorielle est subadditive : $VT < V+T$.

La **figure C** correspond à l'activité d'une autre cellule, qui a une activité super-additive ($VT > V+T$) en réponse à une stimulation bimodale.

Figure modifiée à partir de (Avillac et al., 2007)

b) Importance de la congruence sémantique

Contrairement au colliculus supérieur, les régions corticales associatives sont impliquées dans la représentation d'informations sémantiques et d'objets cohérents perceptuellement. **La correspondance sémantique (ou congruence sémantique)** dans ce cas signifie, par exemple, qu'un son doit être approprié à l'objet visuel auquel il est associé (un aboiement sera congruent avec l'image d'un chien, un miaulement avec celle d'un chat) (Alais et al., 2010; Barraclough et al., 2005).

Chez l'Homme, plusieurs études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont mis en évidence un rôle de la congruence sémantique et de la reconnaissance d'objet pour l'intégration audio-visuelle (Calvert et al., 2000; Doehrmann and Naumer, 2008; Hein et al., 2007).

Dans l'étude de Hein et collaborateurs (2007), les auteurs ont identifié les régions impliquées dans l'intégration de stimulations audio-visuelles. Des images familières ou nouvelles, associées avec différents sons étaient présentées aux sujets. Les combinaisons pouvaient être sémantiquement congruentes ou non. Les auteurs ont observé que les nouvelles paires audio-visuelles (et les paires incongruentes de stimuli familiers) activaient le cortex frontal inférieur, mais que seuls les stimuli familiers et congruents activaient le sillon temporal supérieur et le gyrus temporal supérieur.

Dans l'étude de Calvert et collaborateurs (2000) des paires de stimulations audio-visuelles ont également été présentées aux sujets. Les auteurs ont observé une augmentation du signal BOLD en réponse aux stimulations multimodales congruentes au niveau du cortex temporal supérieur. Cette augmentation était significativement plus importante que la somme des réponses aux stimulations unimodales (effet supra-additif). Par contre, les réponses aux stimulations audio-visuelles non congruentes sémantiquement étaient significativement plus faibles que les réponses aux stimulations séparées.

Dans les régions associatives, la correspondance sémantique entre les différentes stimulations semble donc primordiale pour les mécanismes d'intégration multisensorielle.

Des études récentes ont montré qu'en plus d'être traitées dans les aires associatives, les processus multisensoriels peuvent intervenir beaucoup plus en amont que ce que l'on pensait il y a encore quelques années, au niveau des cortex sensoriels primaires. Ces découvertes révolutionnent notre vision de l'organisation corticale et suggèrent que le cerveau tout entier serait multisensoriel par nature (Ghazanfar and Schroeder, 2006).

2. Les aires primaires également impliquées dans les processus multisensoriels

Un nombre grandissant d'études a renversé la vision traditionnelle de l'organisation du cerveau, selon laquelle les cortex sensoriels primaires sont fonctionnellement dédiés à une seule modalité (Driver and Noesselt, 2008; Fu et al., 2003; Schroeder and Foxe, 2005). La mise en évidence de connexions anatomiques réciproques entre les structures primaires, et de l'influence d'un sens sur un autre dès les premiers niveaux de traitement de l'information, ont conduit certains auteurs à suggérer que le cerveau serait entièrement multisensoriel et à reconsidérer la notion d'aires primaires purement unimodales (Ghazanfar et Shroeder, 2006) **(Figure I-5)**.

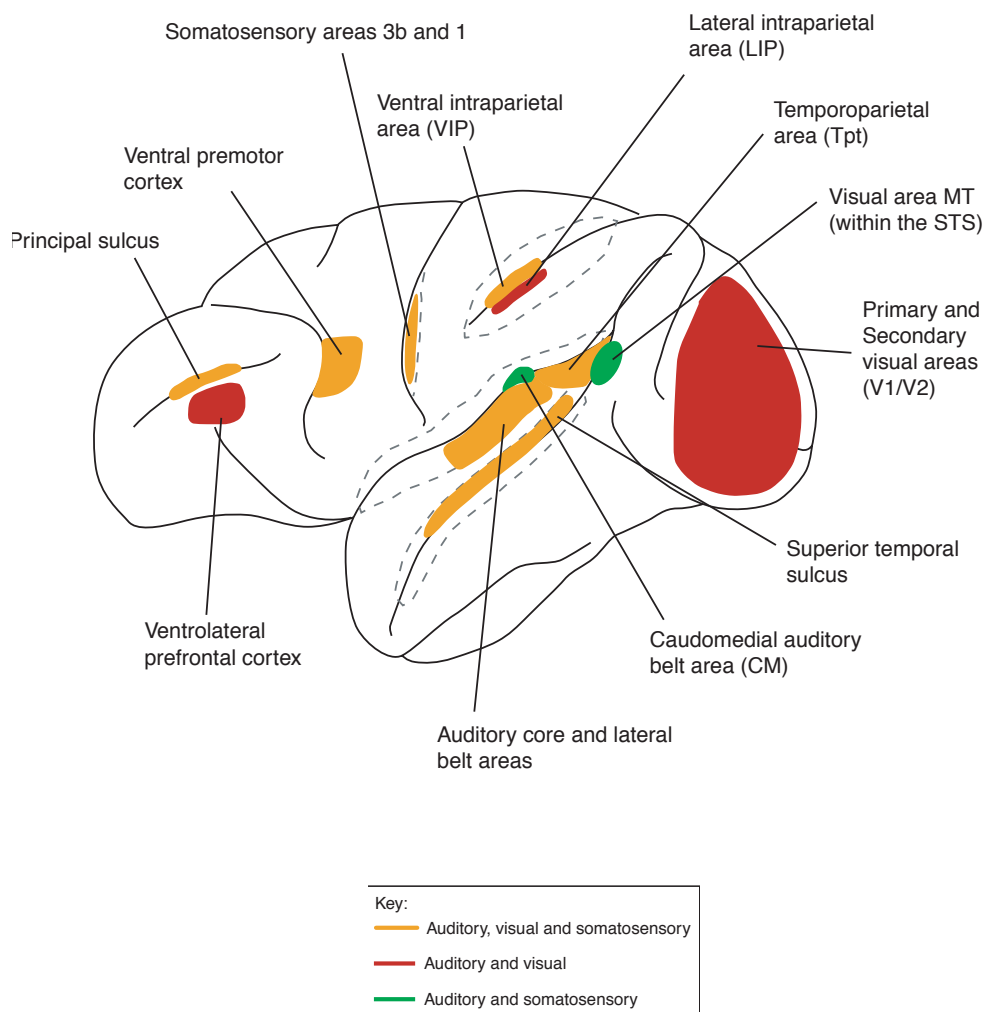


Figure I- 5 : Schéma moderne de l'anatomie corticale des aires multisensorielles.

*Les aires colorées représentent les régions multisensorielles.
Figure modifiée à partir de (Ghazanfar and Schroeder, 2006).*

Plusieurs études anatomiques ont montré que la plupart des aires primaires semblent interconnectées, suggérant une interaction entre les sens dès les premiers niveaux de traitement de l'information. Par exemple, le cortex auditif primaire (A1) est directement connecté à d'autres cortex sensoriels, dont le cortex olfactif, visuel et somatosensoriel (Budinger et al., 2006; Cappe and Barone, 2005; Falchier et al., 2002; Rockland and Ojima, 2003).

Le cortex visuel reçoit également des entrées auditives. Des études de traçage neuronal chez le singe ont par exemple montré des connexions entre le cortex auditif et les aires visuelles primaires V1 et V2 (Falchier et al., 2002, Rockland et Ojima, 2003).

Le cortex somatosensoriel est également un lieu de convergence entre plusieurs modalités. Une étude chez la gerbille a montré l'existence de projections directes de l'aire auditive primaire sur l'aire somatosensorielle primaire (Budinger et al., 2006). Une autre étude chez le rongeur a montré l'existence de connexions directes entre le cortex visuel primaire et le cortex somatosensoriel primaire (Sieben et al., 2013).

Des études fonctionnelles ont également mis en évidence que l'activité des aires sensorielles primaires pouvait être influencées par des stimulations en provenance d'une modalité différente. L'une des premières démonstrations a été la découverte d'une activation du cortex auditif chez des sujets soumis à un exercice de lecture labiale, en utilisant une technique d'IRMf (Calvert et al., 1997).

Il semble que le cortex visuel primaire soit également influencé par des stimulations en provenances d'autres modalités. Des études chez l'Homme ont montré que des sons pouvaient modifier l'activité du cortex visuel et induire des illusions visuelles (Mishra et al., 2007). Une autre étude a rapporté l'activation du cortex visuel primaire durant un test de discrimination tactile impliquant des grilles orientées (Sathian et al., 1997). Une étude ultérieure a confirmé que le cortex visuel primaire était directement impliqué dans cette tâche de discrimination tactile : une perturbation du fonctionnement de cette aire sensorielle par stimulation magnétique transcrânienne détériorait les performances au test de discrimination tactile de grille orienté (Zangaladze et al., 1999).

Mais la majorité des études ayant montré une intégration multisensorielle dans les aires primaires sont des études électrophysiologiques.

Chez l'Homme, une étude d'électro-encéphalographie (EEG) a montré l'existence d'interactions auditives-somatosensorielles précoces, 50 ms après le début de la stimulation audio-tactile. La latence et la topographie des réponses observées suggèrent une implication des aires primaires auditives et somatosensorielles dans ces interactions (Foxe et al., 2000; Giard and Peronnet, 1999). De plus, les réponses aux stimulations multisensorielles étaient supra-additives, suggérant une intégration multisensorielle des informations.

Des études chez le singe ont montré que les interactions multisensorielles audio-visuel et audio-tactile au sein du cortex auditif primaires **sont modulatrices** et agissent sur l'activité oscillatoire de populations de neurones (Ghazanfar et al., 2005; Lakatos et al., 2007) ou sur les latences de réponses neuronales unitaires (Wang et al., 2008).

Chez le rongeur, une étude électrophysiologique a mis en évidence des interactions visuo-somatosensorielles au niveau du cortex somatosensoriel primaire : une stimulation bimodale (un flash présenté simultanément avec une déflexion de la moustache) augmentait les réponses somatosensorielles évoquées du potentiel de champ local et modifiait la puissance des oscillations neuronales dans ce cortex (Sieben et al., 2013). Nous détaillerons ces études dans la deuxième partie de cette introduction.

En somme, l'image que nous avons du réseau cortical a considérablement changé avec la découverte de l'implication des aires primaires, jusqu'alors considérées comme strictement unimodales, dans le traitement d'informations en provenance d'autres sens. La nature du traitement multisensoriel dans les aires de "bas niveau" pourrait être différente de celle observée dans les aires supérieures. Il semble que dans les aires "unimodales", les entrées des autres modalités sensorielles agissent par la modulation de l'activité sous-liminaire (subthreshold) des cellules, résultant en une modulation de l'activité oscillatoire (**voir chapitre 2**). L'activité supra-liminaire ("suprathreshold") resterait dominée par les entrées de la modalité sensorielle "dominante" (Lakatos et al., 2007, 2009).

Ainsi, Ghazanfar et Chandrasekaran ,(Ghazanfar and Chandrasekaran, 2007), expliquent que les aires associatives supérieures sont multisensorielles dans le sens où elles répondent à des stimulations de différentes modalités. Tandis que les aires primaires montrent des réponses évoquées spécifiques à un seul type de stimulation sensorielle, mais elles peuvent être considérées comme multisensorielles, parce que leurs réponses sont influencées (augmentées ou supprimées) par d'autres modalités.

III) Interactions multisensorielles et perception

Chaque sens peut être d'une aide optimale dans différentes circonstances de notre quotidien, mais c'est collectivement qu'ils participent à la représentation d'un monde cohérent, influençant la prise de décision et l'action. Par exemple, les athlètes et les danseurs combinent des informations visuelles, auditives et somatosensorielles pour coordonner rapidement leurs mouvements.

Les signaux sensoriels qui sont liés au même événement sont normalement concordants dans l'espace et le temps et sont susceptibles, comme nous l'avons vu, d'entraîner dans certains cas une réponse neuronale augmentée. Cette augmentation de la réponse neuronale permet, à l'échelle de la perception, une probabilité supérieure de détection et de réaction à l'événement.

Néanmoins, nos sens, sur lesquels nous reposons entièrement pour percevoir le monde qui nous entoure, peuvent aussi faire de nous des victimes d'illusions multimodales.

Dans un premier temps, nous allons présenter quelques-unes des illusions produites par des interactions entre nos sens, puis nous verrons que dans des situations non conflictuelles, les interactions multisensorielles améliorent notre perception.

1) Les illusions multimodales et ce qu'elles nous apprennent sur les interactions entre nos sens

La plupart des études sur les illusions multimodales ont été menées chez l'Homme, et se sont intéressées aux interactions audio-visuelles.

a) L'illusion de ventriloquie

L'illusion la plus connue qui met en évidence l'importance du facteur spatial pour une interaction entre nos différents sens est sans doute l'effet de ventriloquie. La perception du mouvement des lèvres influence le jugement de la localisation spatiale du son de la voix. Le ventriloque utilise cet effet et minimise le mouvement de ses lèvres. En conséquence, les seuls indices visuels que l'on peut associer à la parole sont ceux des lèvres de la marionnette. Dans cet effet, les stimuli auditifs et visuels sont alignés dans le temps et le déplacement du stimulus visuel d'une distance modeste provoque la capture du stimulus auditif par l'événement visuel. Le stimulus auditif est alors perçu comme co-localisé avec le stimulus visuel du mouvement des lèvres de la marionnette (Slutsky and Recanzone, 2001), induisant la mauvaise localisation de la source sonore. L'effet de ventriloquie est souvent cité comme un exemple de dominance de la vision sur l'audition pour les tests spatiaux. C'est également ce qui se passe devant un écran de cinéma, avec l'illusion que le son est émis par la bouche des acteurs plutôt que par les hauts parleurs encadrant l'écran (J, 1941; Radeau, 1994). D'autres études ont suggéré que cet effet de ventriloquie met en

jeu des processus automatiques (Vroomen et al., 2001). La même conclusion a été faite pour les interactions entre d'autres sens lorsqu'ils sont présentés proches dans l'espace. En effet, les biais induits par des stimuli proches spatialement ne sont pas limités aux combinaisons audio-visuelles mais apparaissent également pour des interactions visuo-tactiles (Pavani et al., 2000) et audio-tactiles (Guest et al., 2002).

b) Illusions visuo-auditives

Les interactions entre nos sens peuvent également modifier la façon dont nous les percevons dans le temps. Lors d'une étude associant des paires de flashes visuels associés à des clics auditifs (Fendrich and Corballis, 2001), les sujets devaient juger le moment où les stimuli apparaissaient. L'évènement visuel était perçu plus tôt dans le temps lorsqu'il était précédé par un clic et plus tardivement lorsqu'il était suivi par ce clic. En d'autres mots, l'évènement visuel était perçu dans le temps au travers de l'évènement auditif.

Un autre exemple d'illusion perceptive impliquant la dimension temporelle des stimulations est l'illusion du double flash. Dans ce cas, un seul flash lumineux est présenté avec deux courts clics sonores (Shams et al., 2000). Les sujets ont en fait tendance à percevoir deux flashes. Dans cet exemple, la stimulation auditive exerce également une forte influence sur la vision des sujets, qui est un système moins sensible aux évènements rapides dans le temps.

Comme nous l'avons déjà vu à l'échelle neuronale, il semble que la synchronie stricte entre les différents évènements sensoriels n'est pas obligatoire pour la perception multisensorielle. Dans des séquences vidéo de langage par exemple, le signal auditif peut être retardé de plus de 250 ms avant que l'asynchronie ne deviennent apparente (Dixon and Spitz, 1980). Ainsi, le cerveau est capable de s'adapter aux différentes asynchronies entre les stimulations sensorielles (Fujisaki et al., 2004; Heron et al., 2007; Stetson et al., 2006). **On parle de fenêtre temporelle d'intégration.**

En somme, la notion de fenêtre temporelle pour l'intégration multisensorielle réfère à l'intervalle de temps pendant lequel le cerveau perçoit différents stimuli sensoriels comme étant synchrones. Cet intervalle permet de maintenir une perception unifiée des évènements multisensoriels en dépit des différences biophysiques entre nos sens. Les limites de cette fenêtre temporelle semblent dépendantes de nombreux facteurs comme l'intensité et la durée des différentes stimulations (Boenke et al., 2009), leur séparation spatiale (Zampini et al., 2003, 2005a), et la complexité des signaux (Dixon and Spitz, 1980; van Eijk et al., 2008). Il semble que la fenêtre d'intégration temporelle soit également variable entre les individus (Stevenson et al., 2012; Stone et al., 2001).

Des études récentes ont également montré que les limites de cette fenêtre temporelle sont plastiques et peuvent évoluer suivant les stimulations. Par exemple, répéter l'exposition à un stimulus audio-visuel décalé semble modifier la fenêtre temporelle en direction de ce décalage (Fujisaki et al., 2004; Vroomen et al., 2004). D'autres études ont montré qu'elle est également influencée par l'attention (Spence and Parise, 2010; Zampini et al., 2005b).

c) Exemple de l'effet "McGurk"

En plus d'un alignement spatial et temporel, la concordance entre les différentes stimulations sensorielles semble tout aussi importante pour une intégration optimale des différentes informations. Lorsque ce n'est pas le cas, il peut en résulter une perception illusoire. Une telle illusion est observée dans l'effet McGurk : un son est doublé d'une vidéo montrant un individu au mouvement articulaire des lèvres incongruent. Cet effet amène souvent à une perception erronée du stimulus auditif (McGurk and MacDonald, 1976). Par exemple, lorsque la syllabe BA est présentée dans la modalité auditive, avec un signal visuel correspondant à un mouvement de lèvres de la syllabe GA, la majorité des sujets rapporte avoir perçu le son DA. C'est la non concordance entre les différents signaux qui produit l'illusion.

d) Influence de la vision sur le goût

Si les études impliquant vision et audition sont les plus nombreuses, elles ne sont cependant pas les seules. D'autres études se sont intéressées aux interactions entre vision et gustation, ou vision et olfaction. Il semble que la couleur puisse influencer à la fois notre perception gustative et olfactive. Par exemple, le goût d'une boisson aromatisée à la cerise sera reconnu lorsque cette boisson est colorée en rouge mais induira un fort pourcentage d'erreurs lorsque cette même boisson est orange (Dubose et al., 1980). Des chercheurs ont également montré que la perception du goût d'un vin par des œnologues est fortement influencée par la couleur du breuvage. L'ajout d'un colorant inodore transformant la couleur d'un vin blanc en rouge modifie la perception des spécialistes (Morrot et al., 2001). Leur connaissance de la couleur que doit avoir le vin modifie ainsi leur perception de son goût. De façon intéressante, cet effet intermodal de la couleur sur le vin ou les boissons fruitées est toujours présent lorsque les participants ont pour consigne d'essayer d'ignorer ce qu'ils voient (Parr et al., 2003; Spence, 2015). Ces résultats mettent en avant le caractère automatique des effets de la vision (couleur) sur la flaveur. Il apparaît que la teinte et l'intensité de la coloration modifie automatiquement les attentes du sujet sur l'identité et l'intensité du goût/de la flaveur de la nourriture ou de la boisson (Spence, 2015). Un résultat qui apparaît logique dans un sens : dans notre vie quotidienne, nous voyons toujours notre plat avant de pouvoir le déguster (**Figure I-6**).

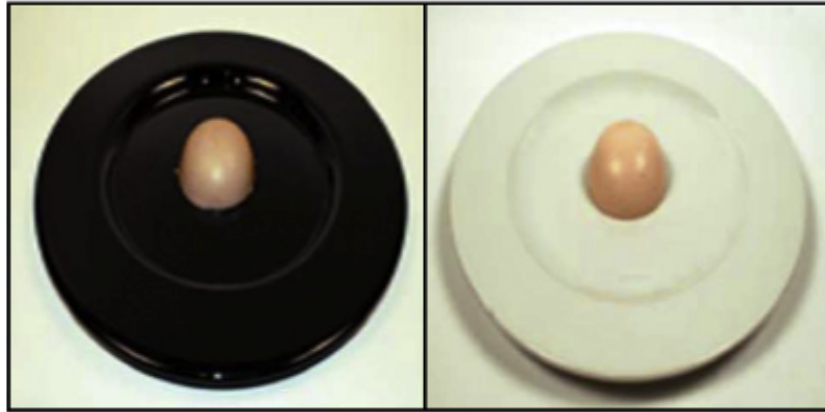


Figure I- 6 : "Can you taste the plate?" (Spence, 2015)

Le même dessert est servi sur des assiettes blanches ou noires. Les participants ont jugé le dessert servi sur l'assiette blanche comme beaucoup plus sucré et savoureux que le même plat servi sur l'assiette noire. Cet exemple illustre bien l'influence de la vision sur le goût des aliments.

2) Les interactions multisensorielles : pour une meilleure perception

Des données psychophysiques montrent que des stimulations multimodales produisent dans la majorité des cas des améliorations perceptives en réduisant certaines ambiguïtés. Ainsi, de nombreuses études comportementales chez l'Homme ont montré qu'un objet bimodal est mieux et plus rapidement traité que le même objet défini par une seule de ses composantes, et ceci quelle que soit la tâche à effectuer sur cet objet : simple détection (Laurienti et al., 2004; Lovelace et al., 2003; Molholm et al., 2002), localisation (Miller, 1991; Stein et al., 1989), ou encore identification (Giard and Peronnet, 1999; Miller, 1991). Ces effets comportementaux facilitateurs sont mis en évidence quelles que soient les modalités sensorielles testées, bien que les interactions entre la vision et l'audition soient certainement le type d'interaction multisensorielle le plus étudié chez l'Homme et chez l'animal (essentiellement les primates non humains).

Ces effets facilitateurs des stimulations multisensorielles peuvent se manifester au travers d'une augmentation de la détection des stimulations multimodales par rapport aux stimulations unimodales. Par exemple, chez l'Homme, certains auteurs ont montré une augmentation de la détection des stimuli visuels pour les stimuli audio-visuels alignés dans le temps et l'espace (Frassinetti et al., 2002). Dans une autre étude, la détection de signaux auditifs était améliorée lorsqu'ils étaient accompagnés de flash lumineux synchrones (Lovelace et al., 2003). Des sons peuvent également améliorer la détection de stimuli tactiles (Gescheider, 1974) et inversement (Gillmeister and Eimer, 2007).

Des études chez le singe ont également rapporté des temps de réaction plus courts en réponse à des cibles bimodales par rapport à des cibles unimodales. Dans un test de

détection chez le singe, l'animal devait rapporter la présence d'un flash lumineux (vision seule), d'un bruit (audition seule), ou des deux stimulation (audition et vision). Le temps de réaction pour les stimulations audio-visuelles était plus rapide que celui où seul le stimulus visuel était présenté (Cappe et al., 2010). Cet effet était variable suivant l'intensité des stimulations. Lorsque le son était fort, le temps de réaction pour les stimulations audio-visuelles n'était pas différent de celui des stimulations où seul le son était présenté. Par contre, lorsque l'intensité du son était plus faible, la réponse aux stimulations audio-visuelles devenait la plus rapide. La combinaison des stimulations sensorielles permet donc d'améliorer le rapport signal sur bruit lorsque l'une des stimulations est de faible intensité, améliorant ainsi leur détection.

Des temps de réaction plus courts ont également été rapportés dans des études chez l'Homme, dans le cas d'interactions audio-tactiles et visuo-tactiles. Dans une expérience menée par Murray et ses collaborateurs (2005), les temps de réaction des sujets étaient plus rapides pour les stimuli multisensoriels (stimulus auditif+tactile) par rapport aux stimulations unimodales (stimulus auditif ou tactile seul) et cela quelle que soit leur distribution spatiale (stimuli audio-tactiles alignés ou non) (Murray et al., 2005a). Ces données indiquent que les effets facilitateurs des interactions multisensorielles entre audition et toucher ne sont pas restreints à des sources de stimulations co-localisées, mais apparaissent aussi pour des sources de même latence quelle que soit la position des stimulations (**Figure I.7**).

Une autre étude chez l'Homme (Girard et al., 2011) a étudié les interactions visuo-tactiles et leurs effets selon l'alignement spatial des stimulations. Ils ont présenté des stimulations visuelles, tactiles, ou visuo-tactiles à des participants dans deux tests comportementaux différents. Chaque stimulation unisensorielle était présentée dans l'hémi-espace droit ou gauche des sujets, et les stimuli multisensoriels étaient présentés alignés (par exemple, visuel droit/tactile droit) ou non alignés (par exemple, visuel droit/tactile gauche). Le premier test, dans lequel les participants devaient répondre à toutes les stimulations quelle que soit leur position, évaluait le temps de réaction. Les résultats ont montré un gain pour la stimulation multisensorielle, quel que soit l'alignement des stimulations visuo-tactiles (stimuli visuels et tactiles alignés ou non). Lors du deuxième test, dans lequel les participants devaient répondre seulement aux stimulations présentées du côté droit ("choice reaction time paradigm"), les stimuli visuo-tactiles non alignés engendraient des temps de réactions plus longs. Aucune différence entre les deux tests n'a été trouvée pour les stimulations multimodales alignées : les temps de réaction sont toujours plus courts comparés aux temps de réaction des stimulations unimodales. **Ces résultats suggèrent que lorsque l'information spatiale n'est pas pertinente pour le test, l'intégration multisensorielle est équivalente pour les stimuli alignés ou non.**

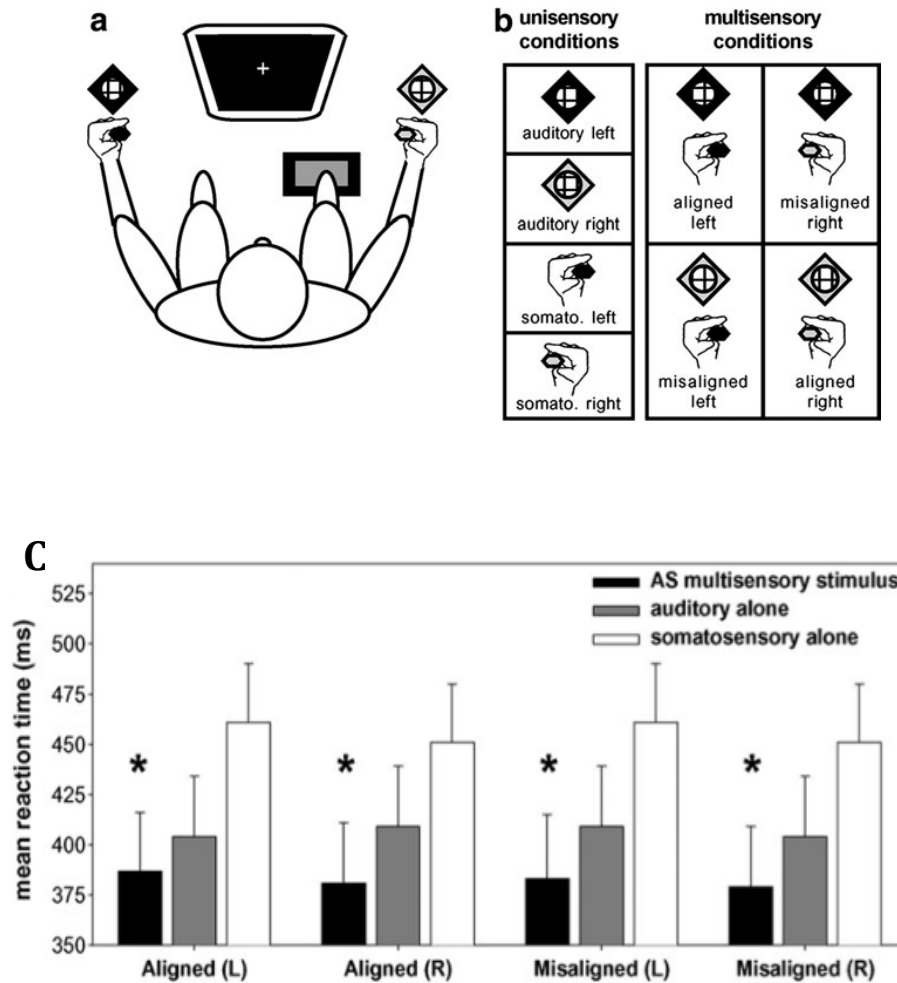


Figure I- 7 : les interactions audio-tactiles ne sont pas contraintes par l'alignement des stimuli.

Figure modifiée à partir de (Murray et al., 2005a)

Les figures a et b montrent le dispositif expérimental utilisé par (Murray et al., 2005a) pendant leur tâche de simple détection de stimulations auditives, tactiles ou audio-tactiles. Les sujets devaient fixer un écran d'ordinateur et répondaient en appuyant sur une pédale installée sous leur pied. Ils tenaient un stimulateur vibro-tactile entre le pouce et l'index de chaque main, et des haut-parleurs étaient placés près de leurs deux mains. Un total de 8 stimulations pouvaient être appliquées : 4 unisensorielles et 4 multisensorielles (figure b). La figure C montre les temps de réaction moyens pour chaque type de stimulations. Les temps de réactions les plus courts sont observés pour les stimulations multisensorielles, indépendamment du fait qu'elles soient alignées ou non dans l'espace.

Chez l'Homme, les effets facilitateurs des stimulations multisensorielles audio-visuelles ont aussi pu être observé dans le cadre de la perception et de la compréhension du langage parlé. Compte tenu des résultats présentés ci-dessus, il n'est pas étonnant de constater que, lorsque nous écoutons une personne parler, voir le mouvement des lèvres de son interlocuteur permet une meilleure compréhension du discours entendu. Par exemple, il a été montré que la vision du mouvement des lèvres facilite la perception de la parole en milieu bruyé (Ross et al., 2007). Dans une revue de Campbell (Campbell, 2008), l'auteur propose que la vision et l'audition pourraient fournir des informations différentes et complémentaires pour une perception complète d'un discours. Par exemple, certains phonèmes sont distinguables visuellement assez facilement et pourraient fournir une base pour notre compréhension dans un environnement bruyé, ou bien dans le cas où plusieurs phonèmes sont acoustiquement proches. Nous verrons plus tard que ces hypothèses d'interactions entre vision et audition pour la compréhension du langage ont été confirmées par des études électrophysiologiques (Biau et al., 2015).

En résumé, des effets de facilitation comportementale (au niveau du seuil de détection, des temps de réactions, du rapport signal sur bruit, et de la perception) peuvent donc être observés lorsque des informations issues de plusieurs modalités sensorielles sont combinées. La congruence spatiale et temporelle de chaque composante unimodale du signal multisensoriel est importante pour l'amélioration de la perception. Cependant, dans le cas où la tâche n'implique pas de localisation précise des événements, nous avons vu que la concordance spatiale des informations sensorielles apparaît non essentielle au maintien de cet effet facilitateur.

3) Lien entre perception multisensorielle et attention

De nombreux auteurs ont mis en évidence des liens entre processus multimodaux et attention spatiale. Sans détailler ces travaux, notons que la présentation d'un stimulus quelconque peut orienter automatiquement l'attention vers sa source d'émission (**attention exogène**) et facilite le traitement d'un second stimulus de modalité différente ayant une même source spatiale et présenté dans la même fenêtre temporelle.

Des effets semblables peuvent être observés dans les processus d'**attention endogène**, c'est-à-dire lorsque le sujet porte volontairement son attention vers une zone de l'espace prédéterminée, dans l'attente d'une information sensorielle précise (Eimer, 2001; Spence, 2002). Par exemple, dans une étude EEG, les auteurs ont comparé les réponses évoquées par des stimulations multisensorielles avec la somme des réponses évoquées par les composants uni-sensoriels séparés (Talsma and Woldorff, 2005). En différenciant les réponses évoquées à des localisations attendues ou non, les auteurs ont recherché à la fois les effets produits par le traitement multisensoriel et les effets influencés par l'attention spatiale. Les résultats ont montré que les réponses neuronales associées à l'intégration multisensorielle étaient supérieures pour les localisations attendues par rapport aux localisations inattendues. Des divergences théoriques demeurent cependant : les effets

intermodaux sont-ils des mécanismes purement attentionnel ? Ou sont-ils dû à d'autres mécanismes spécifiques de l'intégration multisensorielle ? Il pourrait y avoir une combinaison de ces deux procédés. Il a été suggéré que les mécanismes attentionnels et les mécanismes d'intégration multisensorielle pouvaient devenir équivalent pour les effets intermodaux spatiaux (Spence and Driver, 1997). Cependant, McDonald et collaborateurs (McDonald et al., 2001) maintiennent que ceux sont deux procédés différents. Ainsi, bien que certaines études aient montré que l'attention influence fortement l'intégration multisensorielle, cela ne signifie pas que l'attention soit nécessaire pour cette intégration. De nombreuses études chez l'animal anesthésié, et donc sans aucun processus attentionnel possible, ont par exemple montré qu'il y avait encore un effet d'intégration des stimulations multisensorielles. L'intégration multisensorielle serait donc un processus automatique sous l'influence forte de processus attentionnel.

4) Un cas particulier d'interactions entre les sens : la synesthésie

"When I see equations, I see the letters in colors – I don't know why. As I'm talking, I see vague pictures of Bessel functions from Jahnke and Emde's book, with light-tan j's, slightly violet-bluish n's, and dark brown x's flying around. And I wonder what the hell it must look like to the students" **Richard Feynman, Prix Nobel de physique 1965.**

Ces propos du célèbre physicien Richard Feynman illustrent assez bien le phénomène de synesthésie (du grec *syn* : union et *aisthesis* : perception), qui constitue sans doute un des exemples les plus intrigants de perception multimodale.

La synesthésie est un phénomène dans lequel la présentation d'un stimulus sensoriel, on parle aussi d'inducteur, produit une expérience perceptive dans une autre modalité sensorielle, appelée concurrente (van Leeuwen et al., 2015a).

Par exemple, la lettre "A" peut déclencher une vision de la couleur rouge chez une personne synesthète même si la lettre en elle-même n'est objectivement pas rouge. L'expérience de "couleur rouge" est donc créée par le cerveau (Hochel and Milán, 2008), Les expériences de synesthésie sont automatiques, involontaires, uniques pour chaque individu concerné, généralement stables dans le temps et conscientes (Simner, 2012). C'est également un phénomène unidirectionnel : si la perception de la lettre "A" induit la couleur rouge, la couleur rouge n'induit pas la perception de la lettre "A" (**figure I-8**).



Figure I- 8 : illustration d'un cas de synesthésie. La perception de chaque caractère induit la sensation d'une couleur spécifique.

Il existe beaucoup de formes différentes de synesthésies. L'inducteur peut être une lettre, un mot, un nombre, un nom propre, de la musique, une odeur, un goût ou n'importe quelle autre stimulation sensorielle. Des synesthètes peuvent par exemples avoir des perceptions visuelles déclenchées par des sons (Ward et al., 2006), entendre des sons lorsqu'ils perçoivent un mouvement (Saenz and Koch, 2008), avoir une sensation de goût lorsqu'ils entendent ou lisent des mots (Ward and Simner, 2003). Ces quelques exemples nous montrent la diversité du phénomène. La synesthésie peut se manifester par des perceptions impliquant plusieurs modalités sensorielles, ou une seule et même modalité, comme c'est le cas par exemple lors de l'association "graphème-couleur", où des lettres sont automatiquement associées avec une couleur qui leur est propre. Néanmoins, les prévalences ne sont pas les mêmes pour toutes les formes: les graphèmes sont parmi les inducteurs les plus courants et représentent 70 à 80% des synesthésies (Day, 2005).

La synesthésie est un état anormal dans le sens où elle est statistiquement rare au sein de la population mais les personnes synesthètes se sentent parfaitement normales et il peut être difficile pour elle d'imaginer un monde où deux sens ne sont pas automatiquement associés.

a) Les origines de la synesthésie

Bien que les bases neuronales de la synesthésie soient encore inconnues aujourd'hui, deux théories neurobiologiques ont été proposées pour rendre compte de ce phénomène. La première suggère que la synesthésie pourrait être due à une connectivité anormale entre les aires cérébrales des modalités sensorielles de l'inducteur et du concurrent. Chez de nombreuses espèces, on constate l'existence à la naissance, de connexions abondantes et exubérantes entre les différentes régions cérébrales sensorielles, dont la plupart disparaissent avec la maturation du système nerveux. Ainsi, nous serions tous synesthètes à la naissance, et nous perdriions cette expérience perceptuelle avec la perte de connexions intermodales. L'expérience synesthésique pourrait être due au maintien de ces connexions exubérantes au cours du développement ou à la création de connexions neuronales "anormales" (Ramachandran and Hubbard, 2001a).

En revanche, Grossenbacher et Lovelace (Grossenbacher and Lovelace, 2001) suggèrent que la synesthésie est plutôt due à un dysfonctionnement de connexions présentes chez tout individu. Il s'agirait plus précisément de désactivation de connexions en retour (*feedback*) dans les voies neuronales "normales" provenant de zones de convergence intra- ou inter-modale. Par exemple, l'aire visuelle codant pour la couleur pourrait être activée par des projections "feedbacks" en provenance du cortex pariétal associatif codant pour le graphème. Cette hypothèse s'appuie notamment sur l'observation que le phénomène de synesthésie peut être induit chez les non-synesthètes par la consommation de drogues, qui agissent sur le cerveau en modifiant l'activité de réseaux neuronaux déjà existants.

Des études en IRMf ont permis de mettre en évidence un excès d'activité dans les régions du cerveau impliquées dans le traitement de l'expérience synesthésique. Certains auteurs ont par exemple montré un sur-activation des aires visuelles V4/V8 pendant une expérience synesthésique de couleur (van Leeuwen et al., 2010; Sperling et al., 2006), ou une sur-activation du cortex piriforme pour des formes de synesthésie impliquant l'olfaction (Chan et al., 2014). Un des résultats les plus couramment observés est un excès d'activité des régions pariétales, indépendamment du sous type de synesthésie (van Leeuwen et al., 2010; Neufeld et al., 2012).

Des études anatomiques de la structure cérébrale ont montré des augmentations de la densité de matière blanche et grise (Banissy et al., 2012; Rouw and Scholte, 2007; Zamm et al., 2013). Les régions où de telles différences sont trouvées sont souvent les régions impliquées dans le type de synesthésie étudiée.

Néanmoins ces études d'imagerie ne permettent pas de savoir si ces différences structurelles sont la cause des expériences de synesthésie ou bien si elles se sont développées à la suite d'un apprentissage ou de la répétition de phénomènes de synesthésie.

De plus, ces théories de "sur-connexions," menant à des sur-activations ou des désinhibitions entre les aires sensorielles ne prennent pas en compte le fait que certaines formes de synesthésies sont induites non pas par des stimulations sensorielles simples, mais plutôt par des **concepts**. Dans ce cas, le même stimulus physique pourra évoquer différentes expériences sensorielles selon son interprétation par le synesthète. Par exemple, une même forme peut être interprétée comme une lettre S ou comme le nombre 5, et induire une expérience synesthésique différente, même si le stimulus visuel est identique (Dixon et al., 2006; Myles et al., 2003). Cette dimension sémantique suggère que les synesthètes ne sont pas nés avec leur association, mais plutôt que ces associations ont été créées par le sujet, qui a donné un sens particulier à un stimulus au cours d'un apprentissage (ce stimulus devenant "inducteur") (Mroczko-Wąsowicz and Nikolić, 2014). D'après cette théorie, il n'est pas étonnant que les lettres, les nombres, les jours de la semaine et les mois soient les inducteurs les plus répandus : ces stimuli sont parmi les premiers concepts abstraits qu'un enfant doit apprendre dans notre société.

Ainsi, il y aurait une dimension sémantique importante à prendre en compte dans le développement de certaines synesthésies. Le terme "**idéesthésie**" est utilisé pour décrire ce phénomène (van Leeuwen et al., 2015a). L'idéesthésie va à l'encontre des théories traditionnelles hiérarchiques supposant une distinction entre perceptions (liées à des aires de bas niveau) et idées (liées à des aires de plus hauts niveaux), et peut nous renseigner sur la manière dont le cerveau traite les informations multisensorielles.

b) L'idéesthésie : ce qu'elle nous apprend sur la perception sensorielle

Le schéma traditionnel de la fonction mentale est un modèle hiérarchique. Il décrit que nos sens fournissent des données distinctes à notre cerveau, qui sont ensuite traduites en phénomène mental correspondant : une perception visuelle devient un arbre, un son devient un chant d'oiseau, etc.

Cependant, le phénomène d'idéesthésie nous montre qu'une perception sensorielle peut être directement influencée par la compréhension des formes, des couleurs et des sons appréhendés par nos sens. Dans la théorie de l'idéesthésie, perception sensorielle et concept associés sont des processus simultanés.

Parce qu'elle s'appuie sur une connexion directe entre les idées et les sens, l'idéesthésie pourrait être une part fondamentale de nos vies. Presque tout le monde associe la couleur rouge au chaud et le bleu au froid, et d'autres concepts sensoriels abondent très certainement dans notre quotidien. Par exemple, dans des études récentes, des sujets devaient choisir entre deux noms, "bouba" ou "kiki" et les associer à deux formes différentes, une étoile pointue et une tâche arrondie (**Figure I-9**). Des gens d'environnement linguistiques et culturels très différents s'accordent très largement pour nommer l'étoile pointue "kiki", et la tâche arrondie "bouba", à la fois à cause de la sonorité des noms et de la forme de la bouche quand elle les produit (Bremner et al., 2013; Maurer et al., 2006; Ramachandran and Hubbard, 2001b). Mais cette expérience génère aussi d'autres associations dans un vaste réseau sémantique. "Kiki" est ainsi décrit comme nerveux et futé, tandis que "bouba" est perçu comme mou et paresseux. Et si beaucoup de ces associations sont culturelles, d'autres sont présentes chez les jeunes enfants et les chimpanzés (Maurer et al., 2006), ce qui a amené certains auteurs à suggérer que certaines de ces associations seraient innées (Ludwig et al., 2011). Cependant, d'autres auteurs expliquent que rien ne prouve qu'elles n'ont pas été apprises naturellement, et seraient dû à certaines caractéristiques de l'environnement (Spence and Deroy, 2012).

En somme, par opposition à la théorie hiérarchique selon laquelle nos sens captent d'abord des sons, des couleurs ou des vibrations, que notre esprit répertorie ensuite en "objet", l'idéesthésie suggère que ces deux phénomènes sont simultanés. Le phénomène d'idéesthésie nous montre que **nos perceptions sensorielles sont façonnées par notre compréhension du monde et que ces deux processus sont tellement liés qu'ils ne pourraient exister séparément**. Dans le cas des interactions entre nos sens, ce mécanisme pourrait expliquer pourquoi l'intégration multisensorielle est particulièrement influencée par la correspondance sémantique entre les différentes stimulations sensorielles (voir partie I. 2.1) Les régions associatives).

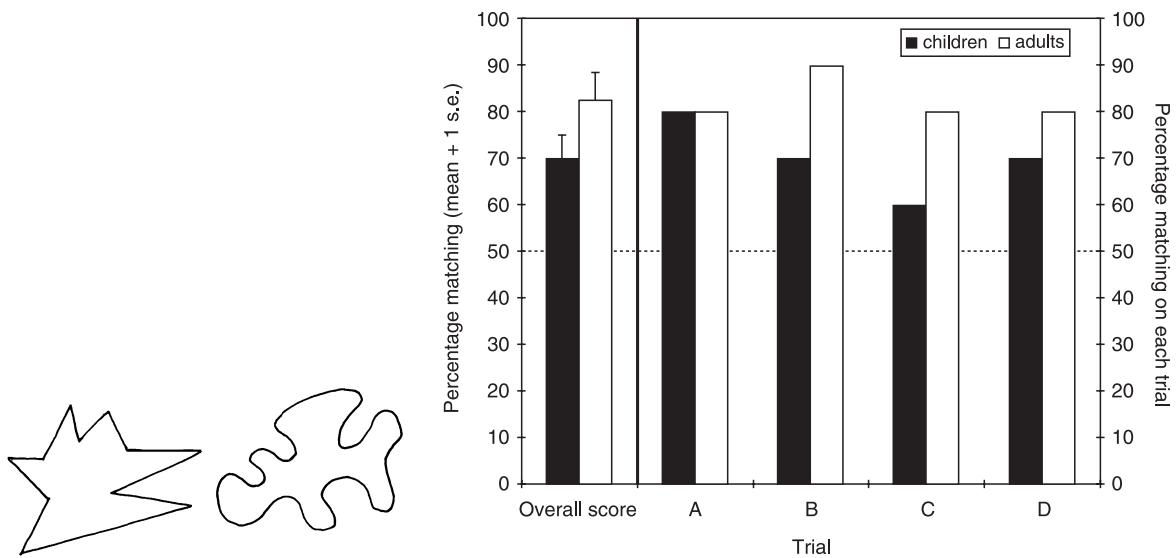


Figure I- 9 : "The shape of boubas": correspondances entre des sons et des formes chez les adultes et les jeunes enfants.

La figure de gauche montre des exemples de formes (une forme pointue, une autre arrondie) auxquels les sujets devaient donner les noms de "bouba" ou "kiki".

La figure de droite montre les proportions des participants (exprimée en pourcentage) qui ont choisi le mot "bouba" pour désigner la forme arrondie, et "kiki" la forme pointue pour 4 paires de formes différentes (A, B, C, D). Les histogrammes noirs correspondent aux données pour les enfants d'âge moyen 2,5 ans. Les histogrammes blancs correspondent aux données pour les adultes (âge moyen de 20,3 ans). Dans plus de 50% des cas, les enfants comme les adultes désignent la forme arrondie de la paire par le nom "bouba" et la forme pointue par le nom "kiki". Figure modifiée à partir de (Maurer et al., 2006).

IV) Interactions multisensorielles et apprentissage

Est-ce que les mécanismes neuronaux nécessaires aux interactions multisensorielles sont présents à la naissance, c'est à dire inné au système cérébral ? Ou sont-ils acquis au cours d'apprentissages au fur et à mesure du développement ? Ces questions se sont longtemps posées dans les études des mécanismes multisensoriels. Dans cette partie, nous verrons que l'ensemble des travaux scientifiques disponibles va dans le sens d'un développement par apprentissage des interactions multimodales. Ces travaux ont, pour la très grande majorité, été effectués au niveau de la structure multisensorielle la plus étudiée à ce jour: le colliculus supérieur (CS).

1) La nécessité de l'expérience pour le développement des neurones multisensoriels

L'élevage d'animaux placés à la naissance dans des conditions particulières, a permis de démontrer l'importance de l'**expérience multimodale** pour le développement des capacités multisensorielles. Par exemple, dans une étude de Wallace et collègues (2004) des chatons nouveaux-nés étaient placés dans le noir plusieurs jours après leur naissance. Ensuite, les neurones multisensoriels du CS de ces animaux étaient étudiés lorsqu'ils atteignaient l'âge adulte (à plus de 6 mois). Une proportion normale de neurones unimodaux et multisensoriels a été trouvée. De plus, les neurones visuo-auditifs étaient globalement bien représentés. Néanmoins, ces neurones multisensoriels étaient toujours immatures. Leurs champs récepteurs étaient extrêmement larges, ressemblant à ceux observés chez de jeunes mammifères. Ces neurones étaient aussi incapables de réponses intégratives supra-additives en réponse aux stimulations multisensorielles. Ainsi, bien que ces neurones répondent à la fois à des stimulations auditives et visuelles, leurs réponses à des stimulations audio-visuelles spatio-temporellement concordantes n'étaient pas plus importantes que leur réponses aux stimulations sensorielles séparées (Wallace et al., 2004).

Un autre point d'importance est que le cerveau adapte ses capacités d'intégration multisensorielle aux relations intermodalités rencontrées dans l'environnement (Benedetti, 1995; King, 2002). Ce sont les statistiques de présence des différents stimuli intermodaux rencontrés dans les débuts de la vie, qui pourraient être les facteurs déterminants pour le développement normal des capacités intégratives du système (Xu et al., 2012). Là encore, la plupart de ces études ont été réalisées au niveau du CS. Une étude a par exemple montré que, lorsque des animaux sont élevés dans une pièce sombre où ils sont exposés à des stimuli audio-visuels synchronisés dans le temps mais séparés spatialement, les neurones multisensoriels du CS ont une réponse augmentée aux stimulations audio-visuelles et montrent ainsi des réponses super-additives, mais uniquement lorsque les stimulations sont spatialement séparées (Wallace et al, 2007) (**figure I-10**). Ces données suggèrent que les principes gouvernant l'intégration **multisensorielle sont hautement plastiques** et qu'il n'y a à priori pas de relation spatiale pré-établie entre différentes stimulations sensorielles pour leur intégration.

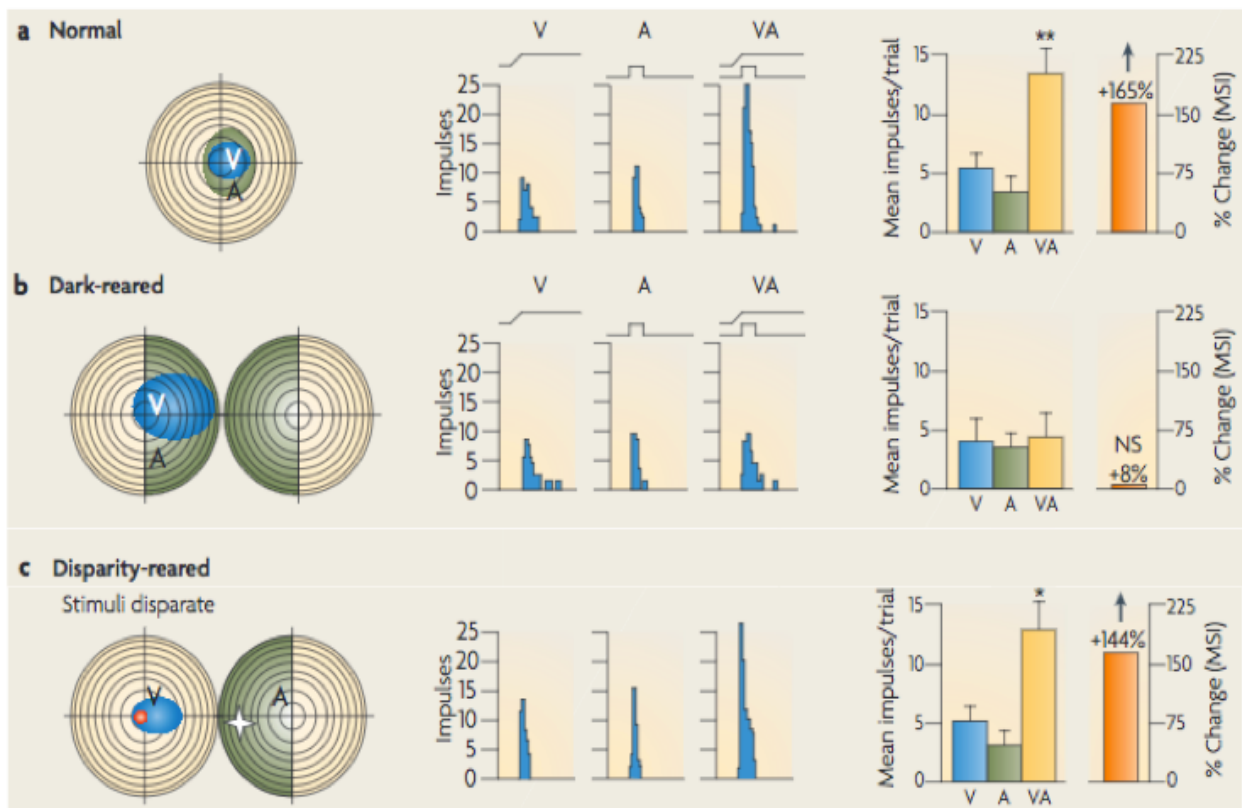


Figure I- 10 : Développement de l'intégration multisensorielle des neurones du CS suivant les conditions d'élevage des animaux.

Cette figure montre les capacités d'intégration des neurones du CS en réponse à des stimulations visuelles (V), auditives (A) ou visuo-auditives (VA), en fonction des conditions d'élevage de chats : normales (figure a), élevés dans le noir (figure b) ou élevés dans des conditions où des stimuli visuels et auditifs étaient présentés mais de manière non concordante spatialement. Dans des conditions d'élevage normal, les champs récepteurs visuels (rond bleu) et auditifs (rond vert) d'un même neurone multisensoriel du CS se chevauchent (partie gauche de l'image de la figure a). Ce neurone montrera des réponses super-additives en réponse à des stimulations VA alignées dans le temps et en provenance de la même région de l'espace. Sur l'histogramme à droite de l'image, ce neurone montre par exemple une augmentation de 165% de son taux de décharge en réponse aux stimulations VA par rapport aux stimulations unisensorielles. Néanmoins, lorsque les animaux sont élevés dans le noir (figure b), les stimuli VA coïncidant spatialement ne produisent pas d'augmentation des réponses neuronales.

Lorsque les animaux sont élevés dans des conditions où des stimulations auditives et visuelles sont présentées de manière coïncidente dans le temps mais à des localisations opposées (figure c), seuls les stimuli VA disparates dans l'espace provoquent une augmentation de la réponse neuronale. Cette réponse est supra-additive, avec une augmentation de 144% dans cet exemple par rapport aux réponses aux stimulations unisensorielles (voir histogramme, partie droite de l'image c). Figure modifiée à partir de (Stein and Stanford, 2008).

2) Acquisition de nouvelles associations multisensorielles chez l'adulte : reflet de la plasticité cérébrale

a) La plasticité dans les cortex sensoriels

Une des propriétés fondamentales du cerveau est sa capacité à changer ses activités en fonction des expériences vécues par l'organisme. Cette habilité appelée **plasticité cérébrale** nous permet d'améliorer la précision de nos gestes, de prédire les conséquences de nos actions, ou de récupérer des fonctions cognitives perdues suite à un trauma. Un but majeur des neurosciences est de comprendre les mécanismes et les conséquences de la plasticité corticale sur le traitement et l'utilisation des informations sensorielles, et de très nombreuses études ont porté sur ces différentes questions.

De manière générale, les expériences vécues par l'animal modifient le traitement de l'information et les représentations sensorielles qui en découlent. La structure et les fonctions des cortex sensoriels sont sujettes à une plasticité qui dépend de l'activité et varie en fonction de l'âge de l'organisme. Bien que la privation sensorielle soit l'un des paradigmes les plus étudiés de la plasticité sensorielle, de nombreuses formes d'apprentissage vont également impliquer et modifier les aires sensorielles (Ghose, 2004; Weinberger, 2015a). C'est le cas des **apprentissages associatifs**, qui peuvent être définis comme la formation d'un lien entre deux stimuli arbitraires, généralement un stimulus sensoriel et une récompense ou une punition (Headley and Weinberger, 2015).

Concernant les interactions multisensorielles nous verrons dans cette partie que l'apprentissage associatif et la mémorisation permettent d'établir et stocker des associations entre différents stimuli. De tels apprentissages sont cruciaux durant les premières étapes de la vie et permettent une calibration optimale des différents systèmes sensoriels (Stein et al., 2014). Cependant, de nouveaux apprentissages sont également possibles à l'âge adulte, lorsque le cerveau est mature. Le système nerveux maintient donc une certaine plasticité en réponse à un nouvel apprentissage ou pour répondre à un changement de l'environnement. Plusieurs études ont montré que cette plasticité pouvait se manifester dès les aires sensorielles primaires. Dans la suite de ce paragraphe, nous prendrons des exemples de plasticité induite par un apprentissage au niveau des systèmes auditif et olfactif.

Pour chaque neurone de ces cortex sensoriels, il peut être défini un champ récepteur, c'est à dire une région de l'espace, ou une dimension du stimulus, à laquelle le neurone considéré répond. Par exemple, un neurone du cortex auditif ne répond à un son que s'il appartient à une bande de fréquence donnée. L'ensemble des neurones du cortex auditif primaire forme ainsi une **carte "tonotopique"**. Or, plusieurs études ont montré que les apprentissages associatifs produisaient des modifications des cartes sensorielles ainsi que des propriétés des champs récepteurs des neurones correspondants (pour revue, voir Edeline, 1999). Certains auteurs ont également montré une augmentation du taux de

décharges neuronales en réponse à un son prédictif d'une récompense ou d'une punition suite à un apprentissage, en enregistrant des activités uni ou multi-cellulaires. Nous pouvons citer l'étude de Bakin et Weinberger (Bakin and Weinberger, 1990) qui a montré que l'apprentissage d'un conditionnement de peur auditive produit une augmentation de la décharge des neurones du cortex auditif primaire à la fréquence du stimulus conditionné (CS), avec simultanément une diminution des réponses neuronales aux autres fréquences sonores. Ces études ont mis en évidence qu'un apprentissage associatif peut modifier la réponse aux sons du cortex auditif primaire et augmenter la représentation des sons ayant acquis une importance comportementale. Plusieurs auteurs ont ainsi montré que le cortex auditif primaire n'est pas seulement le lieu de traitement et la perception auditive, mais était aussi impliqué dans des processus cognitifs comme l'apprentissage associatif (acquisition de l'information); ou la mémoire (stockage de l'information à court ou long terme) (Pour revue, voir (Weinberger, 2015a) (**figure I-11**).

Une telle plasticité liée à l'apprentissage a également été observée au sein du système olfactif. Au niveau du bulbe olfactif, un apprentissage aversif pendant lequel une odeur prédit l'apparition d'un choc électrique modifie les réponses des cellules mitrales et à panaches de manière sélective à cette odeur (Gottfried and Wilson, 2011; Sullivan and Wilson, 1991). Le cortex piriforme (CP) est aussi le siège de modifications structurales et physiologiques suite à un apprentissage. Ces modifications peuvent être morphologiques. Par exemple, la densité des épines dendritiques est plus élevée dans la couche II du CP suite à l'apprentissage d'une tâche de discrimination olfactive (Knafo et al., 2001). Chez l'animal, de nombreuses études électrophysiologiques, que nous verrons par la suite, ont mis en évidence un changement d'activité oscillatoire en lien avec l'apprentissage spécifique d'une odeur (Pour revue, voir (Martin and Ravel, 2014)). Ces expériences ont montré que **la perception des odeurs est étroitement liée aux expériences passées et au contexte.**

Plusieurs études menées dans les différents cortex sensoriels ont montré que cette plasticité était sous l'influence des systèmes neuromodulateurs, plus particulièrement cholinergiques et noradrénergiques (Shulz et al., 2003; Weinberger, 1998, 2015a). Par exemple dans le cortex auditif, l'application locale d'acétylcholine ou de noradrénaline pendant la présentation d'un son à une fréquence donnée produit des modifications de la sélectivité des neurones en faveur de ce son (Manunta and Edeline, 2004; Weinberger, 1998).

Tout apprentissage peut donc modifier la manière dont les différentes aires corticales, primaires et associatives, vont encoder les stimulations sensorielles. Dans la partie suivante, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux apprentissages multisensoriels.

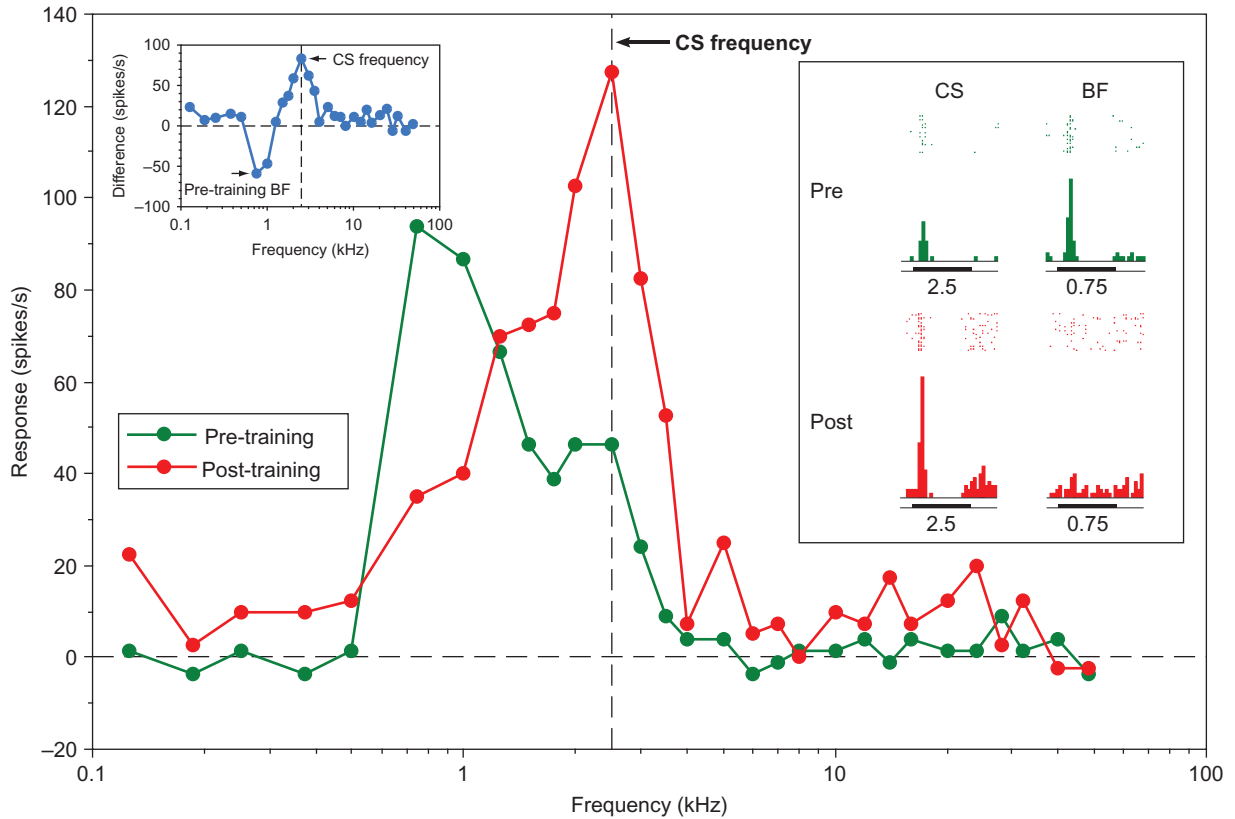


Figure I- 11: changement de la fréquence préférentielle d'un neurone du cortex auditif primaire après un apprentissage associatif chez le cochon d'inde

*L'activité d'une cellule du cortex auditif primaire a été enregistrée avant (courbe verte, "pre-training") et après (courbe rouge, "post training") un apprentissage d'une association entre un son (CS) et un choc électrique. Le son utilisé avait une fréquence de 2,5 kHz. Cette image représente l'activité du neurone enregistré (en spikes par secondes) en réponse à différentes fréquences sonores. Avant apprentissage, la fréquence préférentielle à laquelle ce neurone répondait était de 0,75 kHz ("best frequency" ou "BF). Cependant, après apprentissage, cette cellule change complètement de fréquence préférentielle, qui devient celle du CS. **Un apprentissage associatif entre un son et un choc électrique est donc capable de modifier complètement la réponse au son d'un neurone du cortex auditif primaire.** Image modifiée à partir de (Weinberger, 2015)*

b) Apprentissage multisensoriel et plasticité chez l'adulte

Des études utilisant diverses tâches, des paradigmes différents ainsi que des espèces différentes, ont apporté l'évidence que des nouvelles associations arbitraires peuvent être acquises dans le cerveau mature (Pour revue, voir Shams and Seitz, 2008). Chez l'Homme, des sujets peuvent apprendre à identifier des "objets" de paires arbitraires audio-visuelles, après une période de seulement huit minutes d'exposition aux stimuli (Seitz and Dinse, 2007). L'apprentissage multisensoriel n'est cependant pas limité aux primates, des drosophiles sont par exemple capables d'apprendre une association entre des stimulations visuelles et olfactives (Guo and Guo, 2005).

Il semble que l'apprentissage mutisensoriel implique à la fois les aires considérées comme primaires, et les aires associatives (Headley and Weinberger, 2015). Chez l'Homme, certains auteurs ont étudié les corrélats neuronaux de l'apprentissage de paires audiovisuelles en utilisant l'IRMf (Tanabe et al., 2005). Ils ont observé que pendant l'apprentissage, l'activité du cortex visuel augmentait pendant le délai suivant la présentation du composant auditif de la paire. Réciproquement, les auteurs ont observé une augmentation de l'activité du gyrus temporal supérieur en réponse au composant visuel de la paire. Chez l'animal, Drew Headley et Norman Weinberger ont étudié la plasticité induite par l'association de deux stimuli sensoriels neutres, c'est à dire sans aucune association avec un renforcement positif ou négatif lors de l'apprentissage de cette association (Headley and Weinberger, 2015) **(figure I-12)**. Pour cela, ils ont utilisé un test comportemental avec des stimulations sonores et visuelles. Le test était divisé en différentes phases : dans la première les deux stimuli sensoriels neutres sont associés, ici un son et un flash lumineux. Dans la seconde phase, seul l'un des stimuli sensoriels (le flash lumineux) est renforcé par un choc électrique, induisant une réponse conditionnée des animaux au flash. Le test final consiste à étudier la réponse comportementale des animaux lorsque seul le stimulus non associé au choc, le son, est présenté. Si une association a été formée entre les deux stimuli pendant la première phase du test alors le stimulus sonore devrait également induire une réponse conditionnée, même s'il n'a jamais été suivi par un choc. Les auteurs ont observé que les animaux montraient des réponses conditionnées au son. Les rongeurs ont donc associé les stimulations sonores aux flashes lors de la première phase du test. Ensuite, les auteurs ont mesuré l'activité neuronale évoquée par la stimulation sonore au cours des différentes phases du test. Ils ont observé que l'acquisition de cette association entraînait une augmentation de la réponse évoquée au son au niveau des cortex visuels primaire et associatif des rongeurs. Cette augmentation d'activité n'a pas été trouvée au niveau des cortex somatosensoriel et auditif, et ne peut donc pas s'expliquer par une augmentation générale de l'activité corticale. Cette étude révèle que les cortex visuels primaire et associatif peuvent développer une plasticité liée à l'association entre une stimulation lumineuse et un son, et ce même en l'absence de renforcement.

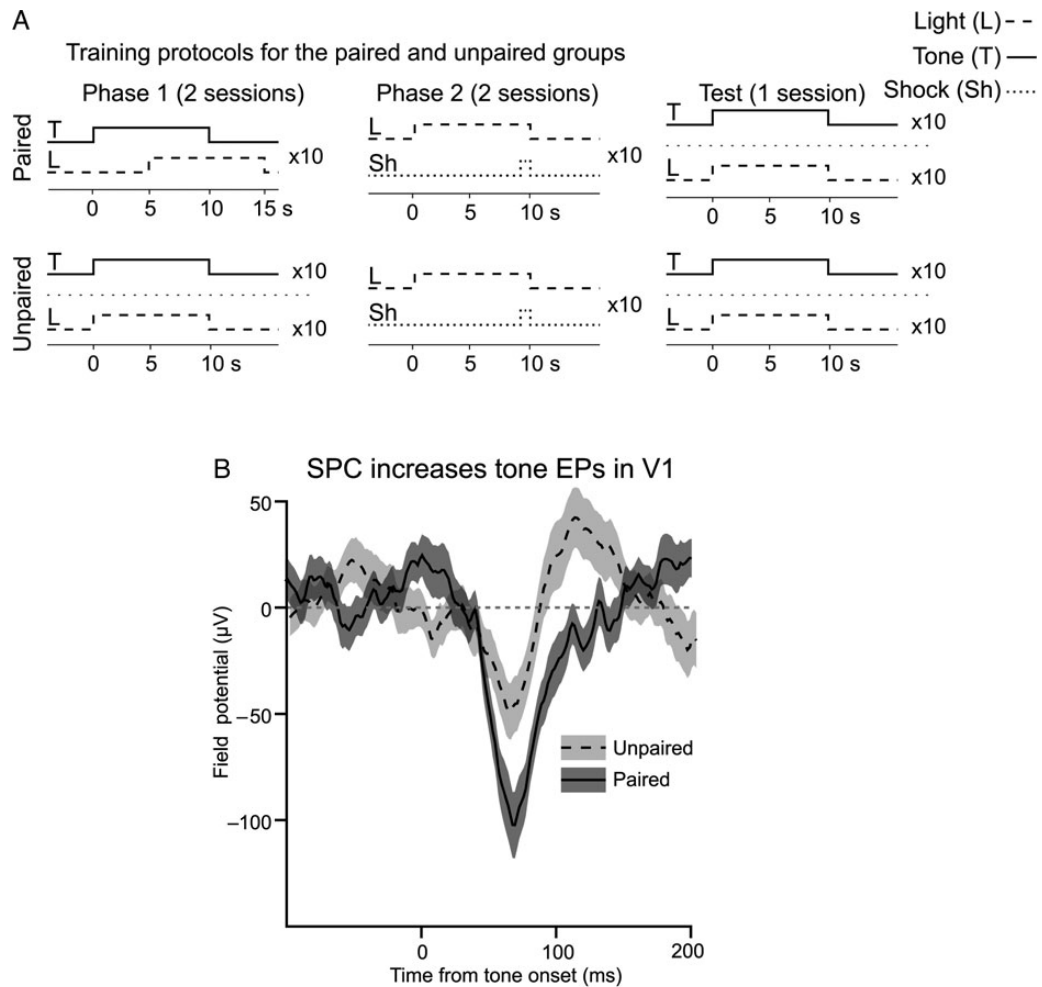


Figure I- 12: un apprentissage associatif peut induire une plasticité inter-modale dans le cortex visuel primaire.

La figure A montre le protocole de comportement utilisé chez des rats dans l'étude de (Headley and Weinberger, 2015). Ce test était divisé en une première phase où des stimuli visuels et sonores étaient présentés, soit de manière associée entre eux (groupe "paired"), soit non associée (groupe contrôle "unpaired"). La deuxième phase consistait à présenter la stimulation lumineuse associée à un choc électrique. Et enfin le test proprement dit consistait à présenter le flash lumineux ou le son de manière non appariée. Si les animaux avaient associé le flash lumineux au son pendant la première phase du test, ils devaient montrer une réponse de peur conditionnée en réponse au son. La figure B montre l'activité évoquée par le son durant la phase de test au niveau du cortex visuel primaire (V1), pour les groupes "paired" (en gris foncé) et "unpaired" (en gris clair). Les animaux du groupe "paired" ont une réponse évoquée plus importante en réponse au son au niveau de V1 par rapport au groupe "unpaired". L'apprentissage associatif entre un son et un flash lumineux lors de la première phase du test modifie donc l'activité de ce cortex. Figure modifiée à partir de (Headley and Weinberger, 2015).

Le cortex visuel primaire possède donc des capacités semblables à celles trouvées dans les cortex de plus haut niveau: il intègre l'expérience et la mémoire sensorielle de manière multimodale. Ces résultats complètent ceux que nous avons cités précédemment et nous montre que l'interaction multimodale est précoce et les activités des cortex sensoriels considérés comme spécifique d'une modalité peuvent être modulées par la présence d'une autre modalité.

Chez l'Homme, des études d'imageries ont observé des résultats similaires. Une étude a par exemple mis en évidence des réponses du cortex auditif pendant la répétition de stimulations visuelles, qui avaient précédemment été associées avec un son (Nyberg et al., 2000). Ces observations suggèrent que l'information des composants auditifs de l'événement multisensoriel est stockée au sein du cortex auditif, et réactivée pendant le rappel d'une partie de l'expérience multimodale. Des résultats semblables ont été observés lors d'associations multisensorielles impliquant la vision et l'olfaction. Ainsi, dans une expérience de Gottfried et collaborateurs (Gottfried et al., 2004a), les auteurs ont examiné la participation du cortex piriforme, dans le processus de rappel de stimuli multimodaux impliquant une odeur. Dans la phase initiale de l'étude, des combinaisons d'odeurs et des photographies étaient présentées à des sujets, et il leur était demandé de former des histoires ou des associations entre chaque paire de stimuli olfacto-visuels. Dans la phase suivante de test, seules les images étaient présentées et les sujets devaient reconnaître celles qu'ils avaient déjà rencontrées. Les auteurs ont montré que le cortex piriforme était activé pendant le rappel d'un objet visuel déjà rencontré et précédemment associé à une odeur. Cette augmentation de l'activité était observée en l'absence de toute stimulation olfactive. Une autre étude récente d'imagerie fonctionnelle a confirmé les liens entre l'olfaction et la vision chez l'Homme (Karunanayaka et al., 2015). Les auteurs ont montré qu'une présentation unique d'une paire de stimulation olfacto-visuelle était suffisante pour induire par la suite l'activité du cortex piriforme lorsque seul l'indice visuel était présenté (**figure I-13**). Cette activité était également détectée dans les structures olfactives secondaires et l'hippocampe.

En conclusion de cette partie, l'ensemble de ces résultats nous montre que les différentes informations relatives à un événement multisensoriel sont stockées dans les régions impliquées durant l'encodage et peuvent concerner à la fois les aires primaires et associatives. Ces régions sont réactivées lors de la présentation ultérieure (le rappel) d'un seul des composants sensoriels. Ces résultats font écho à une **la théorie de "rédintégration"** en psychologie, qui, sans rentrer dans les détails, suggère que l'ensemble d'un événement peut être restauré ou retrouvé à partir d'une partie de celui-ci (Nyberg et al., 2000). Il est cependant important de noter ici que cette réactivation des aires sensorielles ne veut pas dire que le rappel de l'information est une simple relecture de l'activation des mêmes réseaux neuronaux engagés durant l'encodage. Par exemple, il a été montré que les rappels de mémoires épisodiques ou de mémoires sémantiques impliquaient des réseaux de structures différentes (Cabeza and Nyberg, 2000; Wiggs et al., 1999).

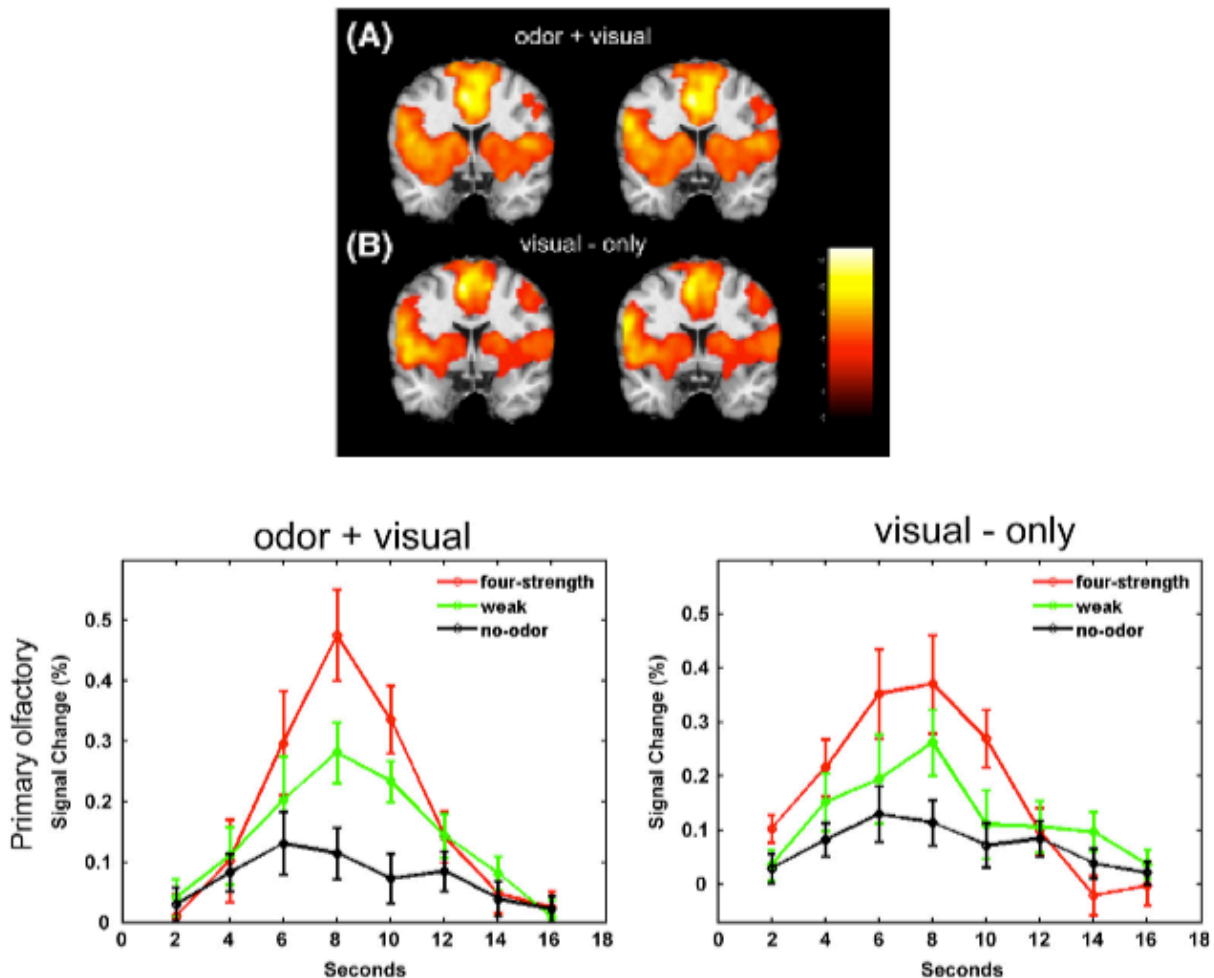


Figure I- 13: augmentation de l'activité du cortex olfactif en réponse à un stimulus visuel précédemment associé à une odeur.

Dans cette étude d'imagerie (IRMf) chez l'Homme, différentes concentrations d'odeur de lavande étaient délivrées à des sujets et accompagnées ou non d'un stimulus visuel (le mot "Smell ?"). Les sujets étaient répartis en 3 groupes: un groupe où la concentration de l'odeur pouvait avoir 4 intensités différentes (groupe "four strength", courbe rouge), un groupe où cette concentration était toujours faible (groupe "weak", courbe verte) et un groupe sans odeur (groupe "no odor", courbe noire).

La figure du haut montre les images d'activation cérébrale pour les stimulations odeur+image (A) et image seule (B). Les patterns d'activité sont les mêmes dans les deux cas suite à l'apprentissage associatif. Ils regroupent le cortex olfactif primaire, l'insula, l'hippocampe et le cortex orbito-frontal.

La figure du bas montre les changements du signal BOLD en fonction du temps suite à la présentation des stimulations odeur+image ou image seule, et ce au niveau du cortex olfactif. **Le cortex olfactif s'active en réponse à un stimulus visuel, et ce uniquement lorsque ce stimulus a été associé à une odeur.**

Image modifiée à partir de (Karunanayaka et al., 2015).

Chapitre 2: Les activités oscillatoires et leurs rôles dans le codage des informations (multi)sensorielles

Notre cerveau est sans cesse influencé par des stimulations de nos différents sens, nos attentes, nos souvenirs, nos expériences. Nous voyons, entendons, sentons, ressentons le monde qui nous entoure, et tout ceci requiert le traitement en parallèle de plusieurs types d'informations.

Suite à ces constatations, une grande question demeure : comment des activités aussi distribuées peuvent-elles être intégrées pour conduire à une représentation unique et stable de notre environnement ? Ce problème, aussi appelé **problème du liage perceptif** (ou binding problem en anglais), se pose à la fois au sein d'un système sensoriel donné, où un stimulus évoque une activité elle-même distribuée, mais également à l'échelle de l'ensemble de nos sens et des perceptions multimodales.

Nous allons voir dans ce chapitre que les oscillations neuronales pourraient permettre à des réseaux neuronaux distincts de s'organiser temporellement afin d'optimiser le codage et la transmission des informations. Ensuite, nous verrons qu'elles pourraient permettre notamment à des systèmes sensoriels distants de communiquer et d'intégrer les informations dans le cadre des interactions multisensorielles.

I) Le problème du liage perceptif et les différentes hypothèses associées

Différentes définitions du 'binding problem' ont été proposées dans la littérature. Par exemple, selon Zeki (1992), le problème du liage concerne les mécanismes neuronaux qui permettent la dissociation des caractéristiques de deux objets différents et l'intégration de celles du même objet : *"There is, next, what is commonly referred to as the binding problem, a critical problem for visual physiology. The problem is that of determining that it is the same (or a different) stimulus, which is activating different cells in a given visual area or in different visual areas."*

Une autre définition a été proposée par Damasio (1989), dans laquelle il aborde le problème du liage perceptif en terme de perception et d'expérience de réalité :

"Current knowledge from neuroanatomy and neurophysiology of the primate nervous system indicates unequivocally that any entity or event that we normally perceive through multiple sensory modalities must engage geographically separate sensory modality structures of the central nervous system. The experience of reality, however, both in ongoing perception as well

as in recall, is not parcellated at all. The normal experience we have of entities and events is coherent and "in-register", both spatially and temporally. Features are bound in entities, and entities are bound in events. How the brain achieves such a remarkable integration starting with the fragments that it has to work with is a critical question. I call it the binding problem."

Le problème du liage perceptif se résume donc à la question : Comment les caractéristiques appartenant à un même objet mais encodées par des circuits neuronaux différents sont-elles associées pour maintenir une perception unifiée de l'objet ? Le problème du liage perceptif peut par exemple être illustré dans le système visuel, où il a été le plus étudié. Lorsque nous regardons un objet, notre système visuel traite séparément (au moins en partie) différentes caractéristiques de l'objet, telles que sa couleur, sa forme ou sa position (Feldman, 2013; Roskies, 1999). Ainsi, même un stimulus visuel très simple évoque des patterns d'activités hautement distribués et fragmentés au sein du cerveau. Cependant, notre perception de cet objet ne correspond pas à ses caractéristiques séparées mais à l'objet en question dans sa totalité. Deux hypothèses de codage cortical ont été proposées pour répondre à cette grande interrogation des neurosciences. Nous allons les détailler dans les paragraphes suivants.

1) "Binding problem" : hypothèse d'un codage cortical hiérarchique

La plus ancienne explication neurophysiologique au phénomène du liage perceptif considère que le cerveau est organisé de manière hiérarchique, avec une convergence progressive des voies neuronales. Par exemple, dans le cortex visuel primaire, les stimuli visuels sont d'abord traités par des "cellules dite simples" (répondant à l'orientation des stimuli par exemple) puis les informations sont intégrées dans des "cellules complexes", répondant à des caractéristiques comme l'orientation et les mouvements, et possédant des champs récepteurs plus larges (Hubel and Wiesel, 1959; Talebi and Baker, 2016). Le système visuel a donc d'abord été décrit comme un système de traitement hiérarchique représentant à chaque échelon des caractéristiques de plus en plus complexes. Les neurones des étapes suivantes combinent les activités des étapes précédentes, perdant les caractéristiques de bas niveau et gagnant des caractéristiques de plus haut niveau.

Ce type de modèle a d'abord été utilisé pour caractériser le traitement des informations *au sein* des différents systèmes sensoriels, et également *entre* ces systèmes pour les interactions multimodales. Ainsi, dans cette hypothèse d'organisation hiérarchique, les aires primaires sont considérées comme très spécialisées, et **seules les aires associatives supérieures intègrent les différents signaux nécessaires aux interactions multisensorielles**. Cependant, tout au long de ces dernières années, un nombre important de chercheurs a suggéré que ce modèle convergent n'était pas suffisant pour tenir compte de tous les aspects du traitement des informations.

D'une part, le monde contient une infinité d'objets et de situations qu'il faut traiter très rapidement, et il semble peu probable que la coordination complexe des différents signaux neuronaux se fasse uniquement au travers d'une organisation hiérarchique. Des données électrophysiologiques enregistrées dans le système visuel des primates montrent que les neurones d'aires corticales visuelles hiérarchiquement « élevées » sont activés très précocement, quasiment au même moment que les neurones des aires primaires (V1) (Bullier, 2001). Ces résultats excluent un traitement purement hiérarchique de l'information visuelle.

D'autre part, nous avons vu dans la première partie de cette introduction que de plus en plus d'études montrent l'existence d'interactions entre différentes modalités sensorielles dès les aires primaires, considérés jusqu'alors comme strictement unimodales. Par exemple, il a été montré que le cortex auditif primaire reçoit des entrées tactiles et visuelles et est modulé par ces stimulations (Schroeder and Foxe, 2005). Ces découvertes majeures sont difficiles à concilier avec la notion d'une convergence des informations strictement hiérarchique.

Compte tenu de ces différentes constatations, une hypothèse alternative a été développée. Elle considère que le liage perceptif est rendu possible grâce à **la coordination temporelle** de l'activité d'un large nombre de neurones appartenant à différentes aires corticales (Engel et al., 2012). Nous allons détailler cette hypothèse dans le paragraphe suivant.

2) "Binding problem": hypothèse d'un codage neuronal temporel par assemblées de neurones synchronisés

Certains chercheurs ont proposé que le codage des informations soit réalisé grâce la corrélation temporelle entre les activités des neurones d'une même assemblée, c'est à dire des neurones activés par le même objet (von der Malsburg and Schneider, 1986). En d'autres termes, **des populations neuronales distantes pourraient synchroniser leur réponse quand elles sont activées par un même objet**. Un avantage essentiel de cette théorie est qu'un même neurone peut alors participer à plusieurs assemblées neuronales, son appartenance à l'une ou l'autre étant entièrement déterminée par le lien temporel qu'il établit avec les autres éléments de l'assemblée. Par exemple, si on imagine un neurone qui s'active aussi bien en réponse à un stimulus visuel comme un triangle qu'à un autre stimulus comme un cercle, c'est qu'il appartient aux deux assemblées neuronales qui servent de support à ces stimuli. Mais lors de la présentation "triangle", sa décharge sera synchronisée avec les autres neurones de l'assemblée « triangle » et non pas avec ceux de l'assemblée « cercle ». A ce moment précis, il codera donc le triangle (**Figure II-1**). Le liage perceptif par synchronie offre, en théorie, une capacité de codage infinie et hautement dynamique.

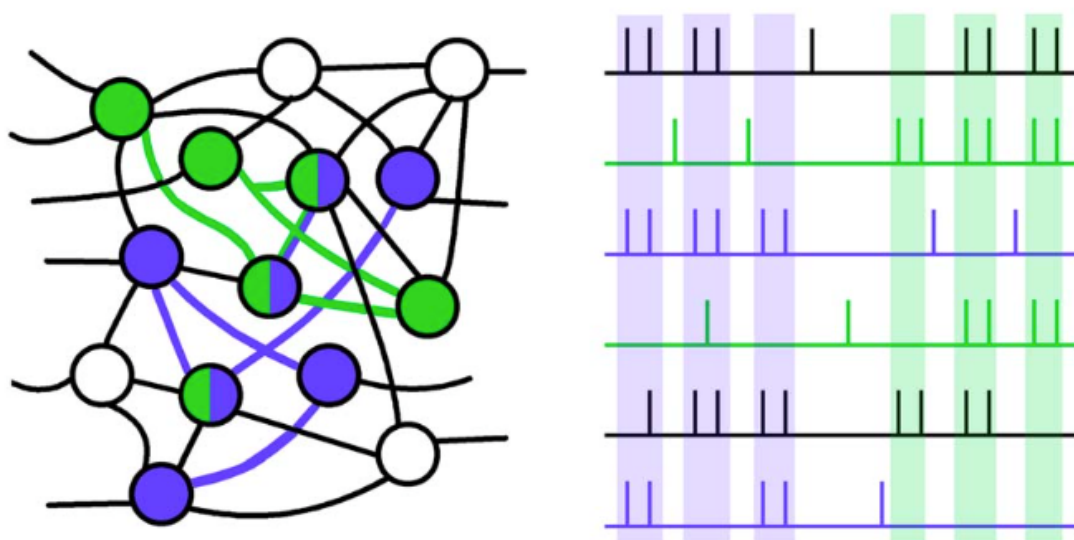


Figure II-1: représentation schématique de l'hypothèse du codage par assemblées neuronales.

La partie de gauche représente un réseau de neurones interconnectés. Deux types de stimuli (vert et bleu) activent chacun un sous-ensemble de neurones distincts formant alors une assemblée. Les neurones participant aux deux assemblées sont bicolores. La partie de droite schématise l'occurrence de la décharge des neurones de l'assemblée. Les décharges des neurones bicolores sont en noir. Les neurones participant à une même assemblée ont leurs décharges synchronisées sur un mode oscillatoire (colonnes bleue et verte). Suivant l'instant de leur décharge, les neurones bicolores codent soit pour l'assemblée bleue, soit pour la verte. Figure modifiée à partir de (Martin, 2004).

Un deuxième avantage de ce type de codage temporel est qu'il permet l'établissement de relations entre les neurones sur de très longues distances, et ceci de manière extrêmement rapide. Les potentiels synaptiques ont une durée finie et sont dépendants du potentiel, des afférences synchronisées auront donc plus de chance d'avoir un impact sur les cellules post-synaptiques des niveaux supérieurs que des entrées non synchronisées (Salinas and Sejnowski, 2001). L'information portée par des assemblées neuronales synchronisées sera ainsi transmise plus rapidement et de façon plus fiable (Diesmann et al., 1999).

Dans les parties suivantes, nous allons expliquer brièvement les principes d'enregistrement de populations de neurones synchronisées grâce à une technique particulière: l'enregistrement de potentiel de champs local (PCL). Nous verrons que cette synchronisation des activités neuronales se manifeste sous forme d'activités oscillatoires dans différentes bandes de fréquences. Des études chez l'Homme et l'animal soutiennent la théorie d'un rôle des oscillations corticales dans le traitement des informations.

II) Bases des enregistrements de l'activité neuronale synchronisée

1) Les origines du signal extra-cellulaire

Au sein du tissu cérébral, le fonctionnement des neurones entraîne des modifications de conductances, provoquant des mouvements ioniques sortants ou entrants de la cellule. Par convention, on considère ces courants du point de vue de l'espace extracellulaire. Le site membranaire d'entrée de charges positives (par exemple un canal Na^+ dépendant du potentiel, mis en jeu lors de l'émission ou de la propagation d'un potentiel d'action) est appelé un puits (current sink). Les charges positives (portées par exemple par les ions K^+) sortent de la cellule au niveau d'un point appelé source (current source). L'ensemble des mouvements ioniques transmembranaires, dans un volume de tissu cérébral donné, génère donc un potentiel électrique extracellulaire (V_e) par rapport à un potentiel de référence. En un point donné au sein du champ électrique, le potentiel électrique est exprimé en Volt, correspondant à l'énergie potentielle en Joule divisée par la quantité de charges en Coulomb. En plaçant une électrode à proximité du milieu extracellulaire cérébral, on peut mesurer la différence de potentiel ΔV_e en Volt par rapport à une référence. C'est ce potentiel électrique que l'on mesure avec les techniques électrophysiologiques extracellulaires (Pour revues, voir Buzsáki et al., 2012; Logothetis, 2003).

2) Enregistrement invasif localisé de l'activité neuronale : activité unitaire, multi-unitaire et de potentiel de champs local (PCL)

Les événements électriques profonds sont explorés principalement sur des modèles animaux, par des électrodes métalliques, en verre ou en silicium, insérées au sein d'une couche corticale d'intérêt. Ce type d'électrode permet d'enregistrer les activités extracellulaires provenant du fonctionnement d'un seul neurone ou d'une population de neurones. Si l'impédance de l'électrode est faible, on enregistre l'ensemble des activités électriques transmembranaires des cellules se trouvant dans la sphère d'enregistrement, (PCL) Ce champ est la superposition de tous les mécanismes ioniques, qu'ils proviennent des potentiels d'actions des neurones ou des fluctuations des potentiels de membrane des cellules à proximité de l'électrode d'enregistrement. L'enregistrement de PCL rend ainsi compte de **toutes les activités électrique d'un ensemble de neurones à proximité de l'électrode** (Buzsáki et al., 2012). Si l'électrode est placée en surface du crâne, le potentiel recueilli est beaucoup moins localisé et on parle d'EEG. Lorsque l'électrode utilisée est fine, de forte impédance et placée très proche du soma ou de l'axone d'un neurone donné, on accède en plus à l'activité unitaire et l'on peut mesurer le taux de décharge des potentiels d'action, leur amplitude ainsi que leur latence. Avec une telle électrode, un filtre passe-haut est classiquement appliqué à environ 400 Hz pour visualiser l'activité unitaire dans un rayon relativement faible autour de l'électrode et l'on utilise un filtre passe-bas à 300 Hz pour obtenir le PCL.

L'activité populationnelle observée en enregistrement LFP peut se révéler oscillatoire. Dans les parties suivantes, nous allons voir que ces oscillations sont causées par la synchronisation de l'activité des neurones enregistrés et supporte la théorie d'un codage neuronale temporel.

III) Les activités oscillatoires: un codage temporel de l'information

1) les oscillations: reflet de l'activité neuronale synchronisée

Le terme synchronisation vient du grec "syn", signifiant "ensemble" et "chronos", signifiant "temps". Les premières mesures de l'activité électrique du cerveau en PCL ont été effectuées dans les années 1950. Ces mesures ont révélé d'importantes activités oscillatoires, qui sont encore aujourd'hui un outil majeur dans la recherche en neuroscience. Les neurones au sein de certains réseaux corticaux ont tendance à organiser leur activité de manière synchronisée à différentes fréquences. La probabilité d'occurrence d'une activité synchronisée dans une bande de fréquence particulière dépend alors de l'état du système nerveux (niveau d'attention par exemple), de la présence de signaux sensoriels, ou bien encore de la présence d'activité motrice.

Une oscillation se caractérise par une bande de fréquence, et une énergie dans cette bande de fréquence (on parle aussi de **puissance**, qui correspond au carré de l'amplitude). On classe généralement les oscillations suivant leur bande de fréquence: delta (la plus basse), thêta, alpha, bêta et gamma (la plus haute). Cette classification est originellement fondée sur la corrélation d'enregistrements EEG de chacune de ces bandes avec un état comportemental distinct. Il n'existe cependant pas de consensus au sujet des limites précises données à ces bandes de fréquences. Les oscillations de fréquence delta (0,5 à 4 Hz) sont par exemple observées durant le sommeil, mais également durant les états d'anesthésie ou de coma. Les oscillations de fréquence plus élevées sont quant à elles caractéristiques des états d'éveil et d'attention. Ces oscillations, entre 15 et 35 Hz pour le bêta, et 35 à 60 Hz pour le gamma, apparaissent spontanément chez l'Homme et les mammifères comme le rat, le chat ou le singe lorsque le sujet focalise son attention ou lorsqu'il effectue une activité motrice nouvelle et complexe. Le fait que les activités rythmiques, synchronisées soient ubiquitaires au niveau du cerveau semble suggérer que le codage temporel par oscillations pourrait être aussi important que le codage spatial ou l'amplitude des réponses neuronales (Buzsáki et al., 2013).

Mais les oscillations sont-elles une cause ou une conséquence de la synchronisation neuronale ? Ont-elles réellement un rôle dans le codage de l'information ou sont-elles de simples épiphénomènes ? Les études portant sur l'enregistrement simultané des activités unitaires et des populations neuronales auxquelles ils appartiennent rapportent le plus souvent une corrélation entre les oscillations du potentiel de champ, et la synchronie des

neurones, sans toutefois élucider la question du lien qui les unit. Deux hypothèses sont envisageables. La première considère les oscillations comme la conséquence de la synchronie. La décharge synchrone d'une population de cellules produit en effet, via l'action de mécanismes récurrents, une inhibition forte et simultanée sur cette même population de cellules. Ce phénomène favorise la synchronie de la décharge suivante, entraînant ainsi un phénomène oscillatoire. L'autre possibilité envisage les oscillations comme facteur de la synchronisation. En effet dans un régime oscillatoire, l'occurrence d'une bouffée de décharge neuronale prédit l'occurrence de la prochaine puisqu'elles se produisent à intervalles réguliers. Ainsi, l'oscillation n'est plus envisagée comme une conséquence de l'organisation temporelle de la décharge mais comme une base de temps qui permet aux neurones de se synchroniser même lorsqu'ils sont spatialement très dispersés (Singer, 1993).

2) L'origine des oscillations corticales

Les activités oscillatoires sont le reflet d'interactions entre excitation et inhibition. Ces interactions peuvent être réalisées au sein d'un même neurone isolé qui présente un rythme de son potentiel de membrane, il s'agit d'un neurone dit **pacemaker**. Ou bien, ces interactions peuvent apparaître au sein d'un **réseau de neurones**, et dans ce cas, l'activité oscillatoire observée est émergente à l'architecture du réseau. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une combinaison de ces deux mécanismes. Cela a par exemple été montré dans le thalamus (McMullen and Ly, 1988). Enfin, des éléments d'un même réseau qui ne sont pas liés directement peuvent se synchroniser grâce à des oscillateurs intermédiaires. Cela peut être important par exemple pour établir des relations entre des groupes de cellules qui n'ont pas de connections réciproques, comme c'est le cas pour des neurones distribués dans des aires corticales qui traitent les informations de différentes modalités sensorielles. L'amplitude et la fréquence du signal oscillatoire enregistré en PCL dépendent du niveau de contribution de l'ensemble des sources que j'ai évoquées dans les paragraphes précédents. Une oscillation ample représente ainsi une assemblée cellulaire mieux coordonnée au voisinage de l'électrode, tandis qu'une diminution de l'amplitude serait liée à une diminution du nombre des cellules dans l'assemblée, ou à une plus faible synchronisation.

Deux formes d'activités oscillatoires relatives à un stimulus doivent être distinguées : les oscillations évoquées et les oscillations induites (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999) (**figure II-2**). **Les oscillations évoquées** sont calées temporellement avec le début de la stimulation et peuvent donc être mesurées en moyennant les réponses à la stimulation. Bien que ces oscillations évoquées soient dépendantes de la stimulation, elle peuvent être modulées par des processus descendants comme l'attention (Debener et al., 2003). **Les oscillations induites** apparaissent plus tardivement après la stimulation, et ne sont pas calées en phase avec celle-ci. Elles sont donc annulées par le moyennage des signaux enregistrés lors de la présentation répétée de la stimulation. Les oscillations induites apparaissent avec une large variété de processus cognitifs, allant de la construction de percepts cohérents (Tallon-Baudry et Bertrand, 1999), à l'attention focalisée.

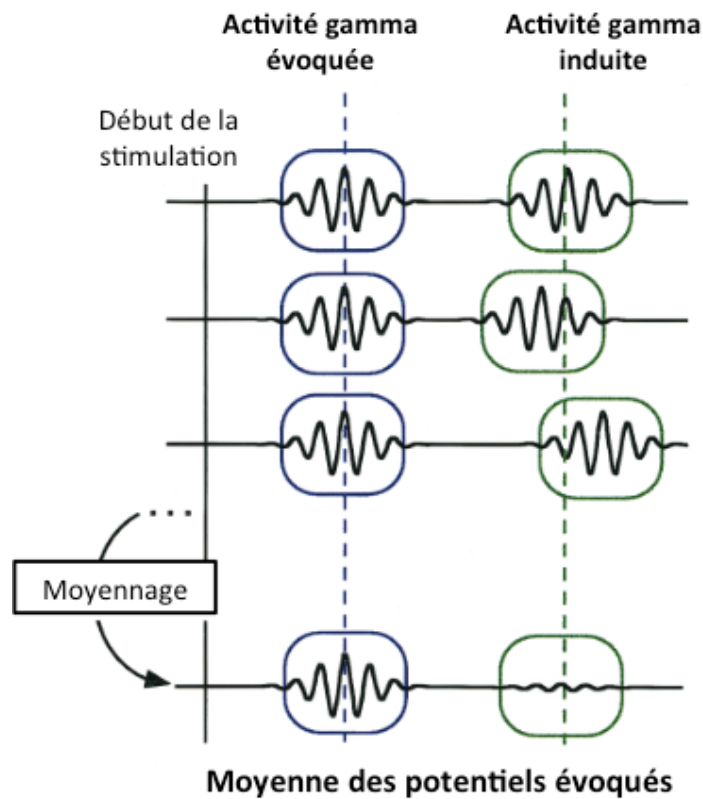


Figure II- 2: représentation schématique des activités gamma induites et évoquées.

Une réponse évoquée (encadrés bleus) apparaît à la même latence et phase à chaque stimulation et peut être détectée par le moyennage des potentiels évoqués.

Une réponse induite apparaît de manière non calée en phase et à des latences différentes suivant les essais, autour d'une latence moyenne (ligne verte). Cette réponse induite n'est donc pas visible par le simple moyennage des réponses évoquées. Les oscillations induites seraient liées au phénomène de liage perceptif. Figure modifiée à partir de (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999).

3) Hypothèse d'un rôle des oscillations dans la communication neuronale : la communication par cohérence

De nombreuses études ont montré que les oscillations neuronales pouvaient constituer un mécanisme de base de la communication entre les différentes aires corticales (Engel et al., 2001; Fries, 2005). Cette communication serait non seulement supportée par une synchronie oscillatoire au sein d'un groupe de neurones, mais aussi par **la cohérence (ou calage de phase)** entre les oscillations de plusieurs groupes de neurones codant pour la même information. **C'est l'hypothèse de la communication par cohérence** (Deco and Kringelbach, 2016; Fries, 2015). Nous pourrions retenir cette définition de la cohérence de phase (Senkowski et al., 2008): deux signaux oscillatoires sont dit en cohérence de phases lorsqu'il existe une relation constante dans le temps entre les phases de ces signaux.

Dans un réseau de neurones synchronisé, la phase oscillatoire détermine le degré d'excitabilité des neurones et influence précisément l'instant de décharge des cellules du réseau (bien que tous les neurones ne déchargent pas de potentiel d'action à chaque cycle oscillatoire). La synchronisation de phases oscillatoires pourrait porter la communication neuronale en permettant à de nombreuses entrées synaptiques, provenant de plusieurs aires cérébrales, d'arriver à un neurone post-synaptique en même temps. Comme les entrées synaptiques coïncidentes rendent possible des dépolarisations rapides, cela augmente la probabilité de décharge du neurone post synaptique. **La synchronisation de phase permettrait donc d'avoir des fenêtres de communication optimale entre plusieurs aires cérébrales.** Elle faciliterait ainsi la communication neuronale et la plasticité synaptique (**Figure II.3**) et elle pourrait également soutenir les mécanismes de mémoires à court et long terme (pour revue, Fell and Axmacher, 2011). Ainsi selon les hypothèses développées par plusieurs groupes de chercheurs (Fries, 2015; Varela et al., 2001), la synchronisation oscillatoire d'un groupe de neurones favoriserait le traitement de l'information au sein de ce groupe, et la synchronisation des phases oscillatoires ou calage de phase entre différents groupes de neurones favoriserait la communication entre plusieurs structures cérébrales.

Les oscillations sont un phénomène ubiquitaire. De nombreuses évidences scientifiques supportent l'hypothèse d'un véritable rôle des activités oscillatoires dans le codage et le transfert des informations au sein des systèmes sensoriels, répondant au problème du liage perceptif. Cependant, plusieurs travaux ont aussi suggéré un rôle des activités oscillatoires dans des processus de plus de plus haut niveau comme la mémoire ou l'attention. Dans la partie suivante, nous allons détailler quelques-uns de ces travaux.

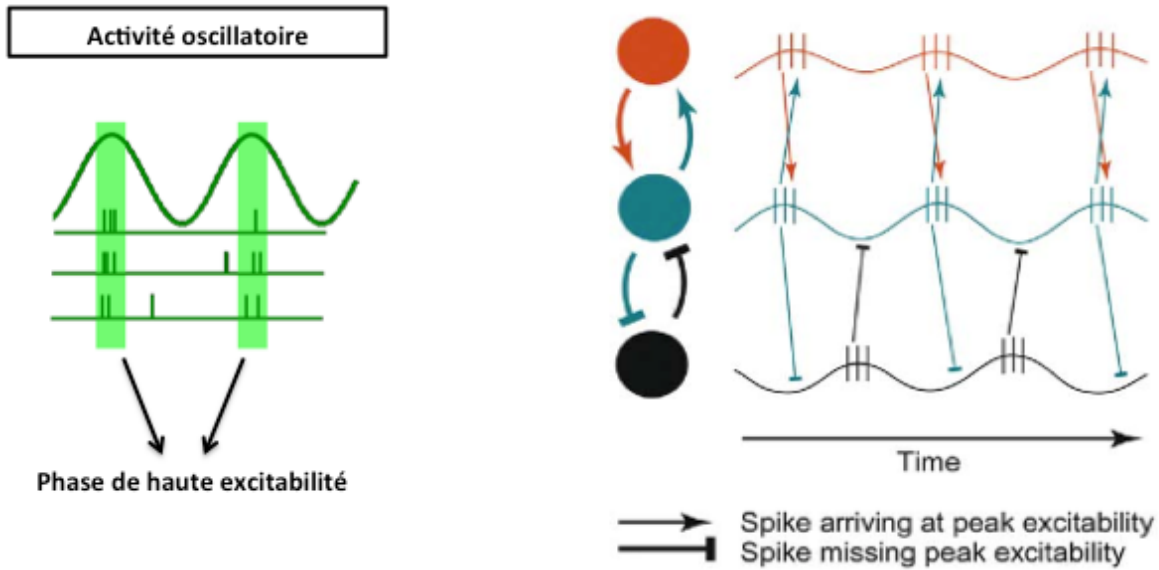


Figure II- 3 : représentation schématique de l'hypothèse de communication neuronale par cohérence de phase

La figure de gauche montre l'activité de 3 neurones différents. L'activité unitaire de ces neurones est représentée par des traits verts verticaux. Leur activité est synchronisée et génère des oscillations.

Les activités oscillatoires reflètent l'excitabilité neuronale, avec une succession de phases de haute excitabilité (pendant lesquelles les neurones ont une forte probabilité de décharger, représentée par des rectangles verts) et de phases de faible excitabilité (pendant lesquelles les neurones ont une faible probabilité de décharge). **Ainsi les différentes phases oscillatoires déterminent le contexte dans lequel sera traitée l'information.**

La figure de droite concerne la communication par cohérence de phase. Elle nous montre que les potentiels d'action qui arrivent au niveau d'une aire corticale pendant une phase de haute excitabilité cellulaire auront plus de chance de déclencher des réponses dans l'aire recevant les informations. A l'inverse, les potentiels d'action qui arrivent pendant une phase de faible excitabilité ne parviendront pas à maintenir l'information. L'hypothèse de communication par cohérence prédit que lorsque les signaux sont calés en phase, leurs phases d'excitabilité cellulaire sont alignées et il pourra y avoir un échange efficace d'information entre ces aires (rond rouge et vert). A l'inverse, lorsque les signaux ne sont pas cohérent en phase, il n'y aura pas d'échange efficace d'informations (rond vert et noir). Figure adaptée de (Fries, 2005).

4) Évidences en faveur d'un rôle des activités oscillatoires dans le liage perceptif

A la fin des années 1980, les travaux des groupes de Eckhorn (Eckhorn et al., 1988) puis de Wolf Singer apportent des données expérimentales en faveur d'un codage neuronal temporel de l'information. L'enregistrement de plusieurs neurones simultanément dans les aires 17 et 18 du cortex visuel du chat anesthésié montre que les neurones activés par un même contour ont tendance à synchroniser leurs décharges avec une précision de l'ordre de la milliseconde. Ce n'est pas le cas en revanche lorsqu'ils sont activés par des contours différents (Gray and Singer, 1989; Gray et al., 1989). De plus, les auteurs démontrent que cette synchronisation est périodique avec une modulation oscillatoire de fréquence stable, entre 30 et 50 Hz (Singer, 1993). Ils ont aussi mis en évidence que les neurones appartenant à des colonnes visuelles séparées pouvaient synchroniser leur réponse oscillatoire. Cette synchronisation n'a pas de différence de phase et est influencé par les propriétés globales d'un stimulus. Ces études sont les premières à apporter des éléments montrant que la synchronisation des réponses oscillatoires de cellules spatialement distribuées permettrait d'établir des relations entre les différentes caractéristiques d'une même stimulation visuelle. Ces modifications de la synchronisation neuronale sont spécifiques d'un stimulus donné et suivent le décours de sa présentation. La synchronisation semble donc bien être liée à un groupement perceptuel au sein d'un système sensoriel.

Les études menées chez l'Homme ont également mis en évidence un potentiel rôle des activités oscillatoires dans la représentation d'objets visuels, en particulier l'activité dans la bande de fréquence gamma (correspondant en général à toute activité supérieure à 40 Hz) (Michalareas et al., 2016; Tallon et al., 1996; Tallon-Baudry and Bertrand, 1999). Par exemple, dans une étude de Tallon-Baudry et collaborateurs (Tallon-Baudry et al., 1996), les auteurs présentaient différentes figures à des sujets : certaines représentant des triangles (réels ou illusoirs) et d'autres non. Les auteurs ont mesuré l'activité EEG pendant le test, et ont pu observer deux types d'activités oscillatoires successives. La première était une réponse oscillatoire évoquée à 40 Hz et calée en phase avec le début de chaque stimulation. Cette réponse évoquée ne différait pas suivant les différents types de stimulation et ne reflétait donc pas le phénomène de liage nécessaire pour percevoir les triangles. La seconde apparaissait plus tardivement et était comprise entre 30 et 60 Hz. Cette activité induite était plus forte en réponse à des stimuli cohérents (triangles) et aucune différence statistique n'a été trouvée entre l'activité induite par des triangles réels ou illusoire. Elle serait liée au phénomène de liage des différentes caractéristiques de l'image en une représentation cohérente d'un triangle (**figure II-4**).

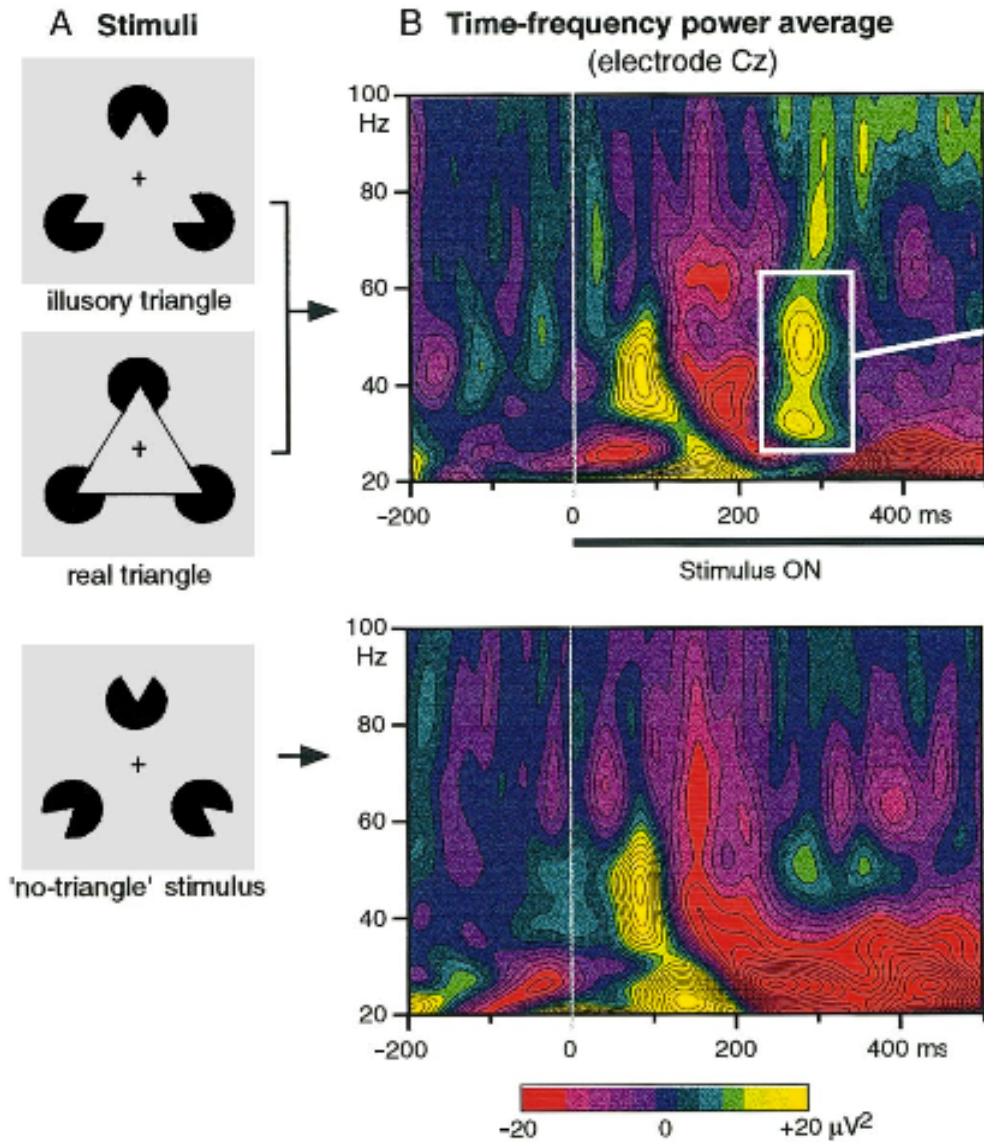


Figure II- 4 : activité gamma induite et liage perceptif.

Cette figure illustre l'expérience réalisée par (Tallon-Baudry et al., 1996), réalisée chez l'Homme. Les auteurs ont enregistré l'activité EEG des sujets pendant une tâche de discrimination visuelle.

La figure A montre les différentes stimulations visuelles projetées aux sujets. Certaines représentent des triangles dont les contours sont clairement définis (real triangle) ou non (illusory triangle). D'autres ne contiennent aucun triangle ("no triangle" stimulus).

La figure B montre une représentation en temps (en abscisse) et en fréquence (en ordonnée) des activités oscillatoires enregistrées au niveau des aires visuelles pendant les stimulations. L'échelle de couleur représente la puissance des différentes activités oscillatoires. On peut voir un premier burst d'activité à 40 Hz, évoqué aux alentours de 100 ms par tous les types de stimulations. Un second burst d'activité est observé aux alentours de 280 ms après le début des stimulations pour lesquelles les sujets perçoivent un triangle. Figure modifiée à partir de (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999)

En 1997, le groupe de Gilles Laurent a apporté une première preuve expérimentale que la synchronisation des neurones sur un mode oscillatoire pouvait avoir un rôle fonctionnel dans un système sensoriel, à savoir le système olfactif de l'abeille. L'injection de picrotoxine (un antagoniste du GABA) dans le lobe antennaire d'abeilles (analogue du bulbe olfactif chez les mammifères) produit une désynchronisation des neurones. L'activité oscillatoire est donc abolie, mais le taux de décharge des neurones de projection et leurs motifs temporels individuels de décharges ne sont pas altérés. Cette désynchronisation empêche les insectes de discriminer des odeurs structurellement proches, mais laisse intacte leur capacité à distinguer des odeurs très différentes (Stopfer et al., 1997). Ce point est d'importance dans la mesure où il indique que la synchronisation oscillatoire n'est pas seulement un corrélât du comportement de discrimination olfactive mais qu'elle est nécessaire pour qu'une discrimination fine puisse être réalisée. Cette étude suggère que la synchronisation neuronale et le codage temporel permettent au cerveau de différencier des stimuli proches. Il existe assez peu de données de ce type qui permettent de relier de manière causale un processus cérébral précis et un comportement particulier.

Plus récemment chez le modèle murin, des injections de picrotoxine au sein du bulbe olfactif, ont perturbé les rythmes oscillatoires gamma (40-100Hz) (Lepousez and Lledo, 2013), empêchant la discrimination des odeurs dans un test d'apprentissage olfactif. Ceci suggère là encore une importance fonctionnelle de l'activité oscillatoire.

Les études d'EEG (électro-encéphalographie) ou de MEG (magnéto encéphalographie) menées chez l'Homme et d'enregistrements PCL chez l'animal rapportent la présence d'activités oscillatoires pour toutes les modalités sensorielles, et dans des structures motrices (Bertrand and Tallon-Baudry, 2000; Kaiser et al., 2005; Martin and Ravel, 2014).

Nous avons vu que différentes études suggèrent un rôle des oscillations dans le traitement de différentes stimulations sensorielles et dans le liage perceptif des caractéristiques d'un même objet. Dans la partie suivante, nous verrons que les activités oscillatoires sont également influencées par des mécanismes internes, comme l'attention ou les processus de mémoire du sujet.

5) Évidences en faveur d'un rôle des activités oscillatoires dans les processus cognitifs d'attention et de mémoire

Chez l'Homme, beaucoup d'études se sont focalisées sur les changements de l'activité oscillatoire gamma (en général, activité oscillatoire supérieure ou égale à 40 Hz) dans des conditions d'attention sélective. Elles ont montré une augmentation de ces oscillations durant des tâches de reconnaissance d'objets, d'apprentissage, de langage, et d'évaluation émotionnelle (Pour revue, voir Engel et al., 2001). Chez l'animal, une étude de Lakatos et collaborateurs a par exemple montré que les oscillations dans la bande de fréquence gamma sont augmentées durant des tâches d'attention sélective (Lakatos et al., 2004).

Chez l'Homme, les expériences de Tallon-Baudry et collaborateurs ont également montré l'importance des oscillations dans des processus de mémoire. Les auteurs proposent que l'activité oscillatoire synchronisée permet non seulement d'établir un lien entre des aires spatialement distribuées, mais également le maintien des informations en mémoire à court terme en établissant des boucles d'activation réentrantes dans le système.

Dans une de leurs expériences, une forme quelconque (non verbalisable) est d'abord présentée, suivie d'un délai à l'issue duquel une autre forme apparaît. Le sujet doit déterminer si la seconde forme est identique à la première. Il doit donc garder en mémoire les caractéristiques du premier objet. Les enregistrements d'EEG de scalp montrent pendant le délai de rétention du stimulus une augmentation de l'activité oscillatoire dans la bande gamma (30-80Hz) ainsi qu'une augmentation d'énergie dans les plus faibles fréquences (bêta, 15-20 Hz), dans les régions occipito-temporales et frontales, classiquement impliquées dans les processus de mémoire à court terme. Cette activité spécifique n'est pas observée pour une condition contrôle où la mémorisation d'un stimulus n'est pas requise (Tallon-Baudry et al., 1998).

Des enregistrements intra-cérébraux au cours de la même tâche de mémoire révèlent que pendant le délai, une synchronisation apparaît spécifiquement dans la bande de fréquence bêta (15-25 Hz), entre des régions du cortex extrastrié distantes de quelques centimètres (Tallon-Baudry et al., 2001). Par conséquent, les auteurs suggèrent que l'activité oscillatoire soit corrélée non seulement à la **perception**, mais reflète également **la représentation et le maintien en mémoire d'un objet visuel** (cf revue Tallon-Baudry and Bertrand, 1999). En concordance avec ces résultats, dans une excellente revue, Fell et Axmacher font l'hypothèse que la synchronisation des phases oscillatoires entre différentes régions du cerveau soutiendrait la mémoire de travail et la mémoire à long terme en facilitant la communication neuronale et la plasticité synaptique (Fell and Axmacher, 2011). La cohérence des phases oscillatoires ne serait pas seulement prédictive de la performance de mémoire mais serait également augmentée comme un résultat de l'apprentissage.

Chez l'animal, diverses études ont aussi montré l'importance des oscillations dans des mécanismes de mémoire. Nous pouvons citer l'étude de (Narayanan et al., 2007) chez la souris. Les auteurs ont mis en évidence une synchronisation de phase dans la bande de fréquence thêta (2-8 Hz) entre l'amygdale latérale et l'hippocampe, et ce durant le rappel de la mémoire de peur à long terme (un jour), mais pas durant le rappel de la mémoire à court terme (2h) ou le rappel de la mémoire à très long terme (30 jours). Ces résultats suggèrent d'une part que les oscillations thêta sont impliqués dans des processus de mémoire à court terme et d'autres part, que les mémoires récentes ou très anciennes sont très certainement organisées au travers de réseaux neuronaux différents.

En conclusion, les études chez l'Homme et chez l'animal ont montré que les synchronisations neuronales dans différentes bandes de fréquences semblent associées à de nombreux processus cognitifs (perception, attention, mémoire...) (**figure II-5**). Elles seraient primordiales pour l'ensemble de ces mécanismes et sont aujourd'hui considérées par certains comme un mécanisme possible de la conscience (Crick and Koch, 2003; Engel et al., 2001).

Nous allons maintenant voir que les activités oscillatoires pourraient également être impliquées dans le traitement des stimulations multimodales.

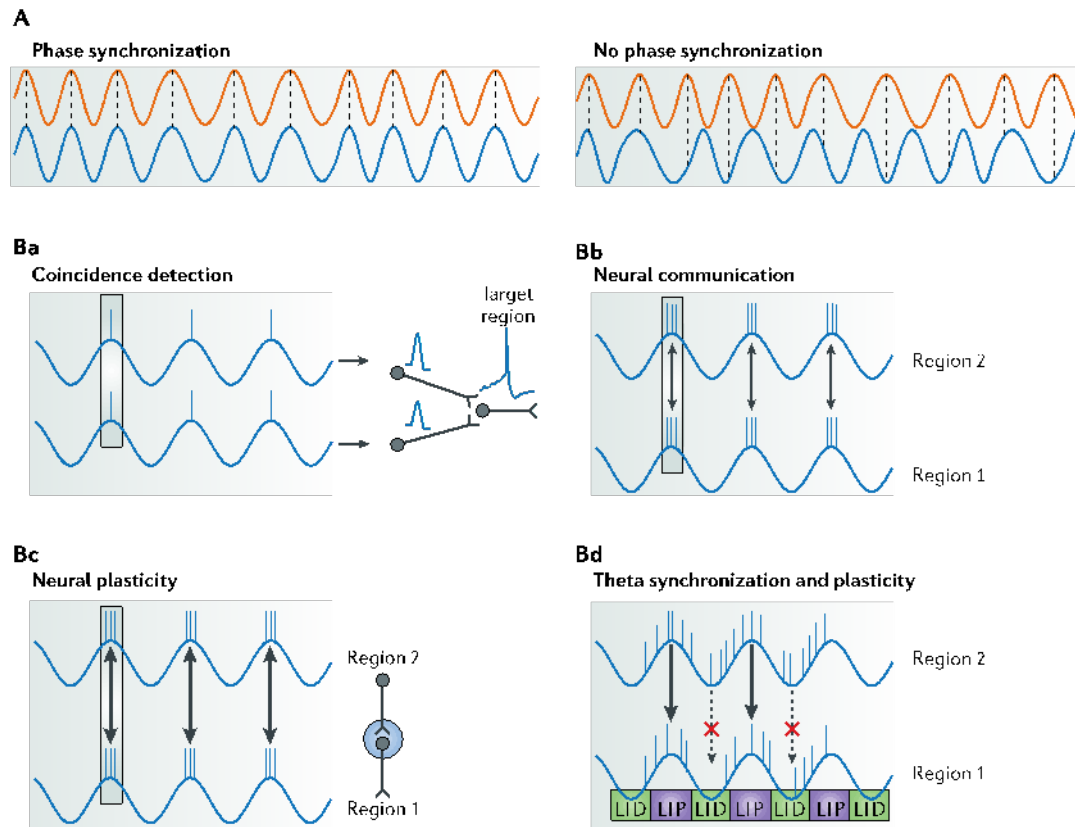


Figure II- 5 : Synthèse des différentes fonctions potentielles de la synchronisation des phases oscillatoire

La figure A montre que les oscillations neuronales peuvent synchroniser leur phase, elles sont alors en cohérence de phase.

Les figures B montrent les rôles potentiels des mécanismes de synchronisation de phase dans le traitement neuronal. Les courbes bleues représentent les activités oscillatoires d'assemblées neuronales appartenant à deux régions différentes.

Ba: La synchronisation des phases oscillatoires de deux assemblées neuronales peut coordonner les inputs synaptiques arrivant à une région cible. L'activité coïncidente aura plus de chance d'induire des potentiels d'actions.

Bb: La synchronisation des phases oscillatoires entre plusieurs régions cérébrales permet le transfert efficace de l'information pendant les périodes de haute excitabilité neuronale.

Bc: Elle permet aussi d'avoir un timing très précis des potentiels d'action, induisant une plasticité fonction du temps d'occurrence des décharges des connexions synaptiques entre ces régions ("spike timing dependant plasticity").

Bd: La synchronisation des phases des oscillations lentes thêta pourrait supporter les mécanismes de LTP ("long-term potentiation") et de LTD ("long-term depression") dans les régions liées à la mémoire (comme l'hippocampe).

Image modifiée à partir de (Fell and Axmacher, 2011).

IV) Activités oscillatoires et traitement des stimulations multisensorielles

Nous avons vu que la synchronisation des signaux neuronaux, sous forme d'activités oscillatoires dans différentes bandes de fréquences, pourrait être un mécanisme clé pour la sélection et l'intégration des informations dans des réseaux spatialement distribués. Cette hypothèse de corrélation temporelle prédit que la cohérence ou calage de phase des signaux neuronaux permettrait la création **d'une connectivité fonctionnelle** pour le liage de différentes informations. Ce même principe d'intégration par cohérence pourrait servir pour établir des relations entre les différentes modalités sensorielles.

De nombreux paradigmes ont été utilisés pour étudier le rôle des réponses oscillatoires et de la cohérence neuronale dans les processus multisensoriels. La plupart des études ont été menées chez l'Homme. Ces approches ont été utilisées pour étudier différents aspects du traitement multisensoriel : le traitement ascendant de stimuli multimodaux, et leur modulation par l'attention et les mécanismes de mémoire. Des changements spécifiques dans la puissance des réponses oscillatoires ou leur cohérence ont été observés dans de nombreuses études, dont certaines vont être détaillées ci-dessous. Les résultats de l'ensemble de ces études suggèrent que le codage temporel oscillatoire pourrait être primordial pour tous les types d'interactions multisensorielles.

1) Perception multimodale chez l'Homme et modification de puissance et de cohérence des activités oscillatoires

Plusieurs études chez l'Homme ont mis en évidence une augmentation de la puissance des oscillations dans certaines bandes de fréquences au cours du traitement d'une stimulation multimodale. Cette augmentation de puissance au sein d'une aire sensorielle donnée pourrait refléter une intégration plus importante des différentes informations. Nous allons présenter quelques-unes de ces études ici.

Une approche intéressante pour étudier l'intégration multimodale est l'utilisation d'évènements multisensoriels identiques mais qui peuvent mener à des perceptions différentes entre les essais, ou des illusions. Un exemple bien connu est l'illusion d'un flash visuel induite par un son: quand un flash visuel est accompagné de deux signaux sonores « bips », le flash unique est perçu comme étant une série de deux flashes. Plus le nombre de "bips" augmente, plus le nombre de flashes perçus est important. Ce test permet de comparer les réponses neuronales des essais "illusoires" (lorsque plus d'un flash est perçu) avec les essais non illusoires (lorsqu'un seul flash est perçu), tout en gardant les paramètres physiques des stimuli présentés constants. Diverses études se sont intéressées à l'activité dans la bande de fréquence gamma durant cet effet. Par exemple, dans l'étude de (Bhattacharya et al., 2002) une augmentation plus importante de l'activité gamma (activité

supérieure à 30 Hz) dans les aires occipitales est observée pour les essais avec illusion visuelle par rapports aux essais non illusoire (**Figure II-6**).

Le lien entre l'activité dans la bande de fréquence gamma et les perceptions illusoires durant le traitement audio-visuel a également été étudié avec une version modifiée de l'effet McGurk. Certaines études ont montré une augmentation de l'activité gamma (75-78 Hz) pendant la perception illusoire du signal auditif par rapport aux perceptions non illusoires (Kaiser et al., 2005). Ces résultats semblent indiquer que les oscillations dans la bande de fréquence gamma pourraient être impliquées dans l'intégration des différentes stimulations sensorielles, produisant l'illusion.

Plusieurs études chez l'Homme ont aussi montré l'implication des oscillations bêta (généralement comprises entre 15 à 35 Hz) dans le traitement multisensoriel.

Par exemple, dans une étude EEG de Senkowski et collaborateurs (Senkowski et al., 2006), les sujets avaient pour consigne d'appuyer sur un bouton en fonction de l'apparition de la stimulation: auditive, visuelle ou audio-visuelle. Un temps de réaction plus court est en général observé pour les stimulations multisensorielles. Dans la condition audio-visuelle, les auteurs ont observés une puissance plus forte des oscillations bêta évoquées (13-30 Hz) au niveau des aires frontales par rapport aux conditions unisensorielles. Cette augmentation de puissance des oscillations bêta était corrélée aux temps de réaction les plus courts observés pour les stimulations audio-visuelles, suggérant une implication de ces oscillations dans le traitement des stimulations multimodales.

Certaines études chez l'Homme ont montré que **la cohérence** des oscillations entre différentes régions cérébrales semble également augmenter lors du traitement d'une stimulation multimodale. Ces résultats rejoignent les arguments théoriques d'un rôle de la cohérence oscillatoire neuronale dans le transfert des différentes informations sensorielles (Senkowski et al., 2008). L'une des premières études s'intéressant à l'activité oscillatoire en réponse à des stimulations multimodales est celle de Von Stein et collaborateurs (von Stein et al., 1999). Les auteurs ont enregistré l'activité EEG chez 19 sujets sains et déterminé l'amplitude et la cohérence des oscillations durant la présentation d'objets connus, comme une maison, un arbre ou une balle. Les objets étaient présentés de trois manières différentes: une image, un mot parlé (représentation sémantique sonore), ou un mot écrit (représentation sémantique visuelle). Les auteurs ont observé une augmentation de la cohérence des oscillations bêta (13-18 Hz) entre les aires temporales et pariétales. Cette augmentation était commune au trois modes de présentation. Ils ont alors suggéré que l'activité cohérente dans la bande de fréquence bêta pourrait être importante dans le traitement d'informations sémantiques entre les aires temporales et pariétales, indépendamment de la modalité sensorielle de présentation.

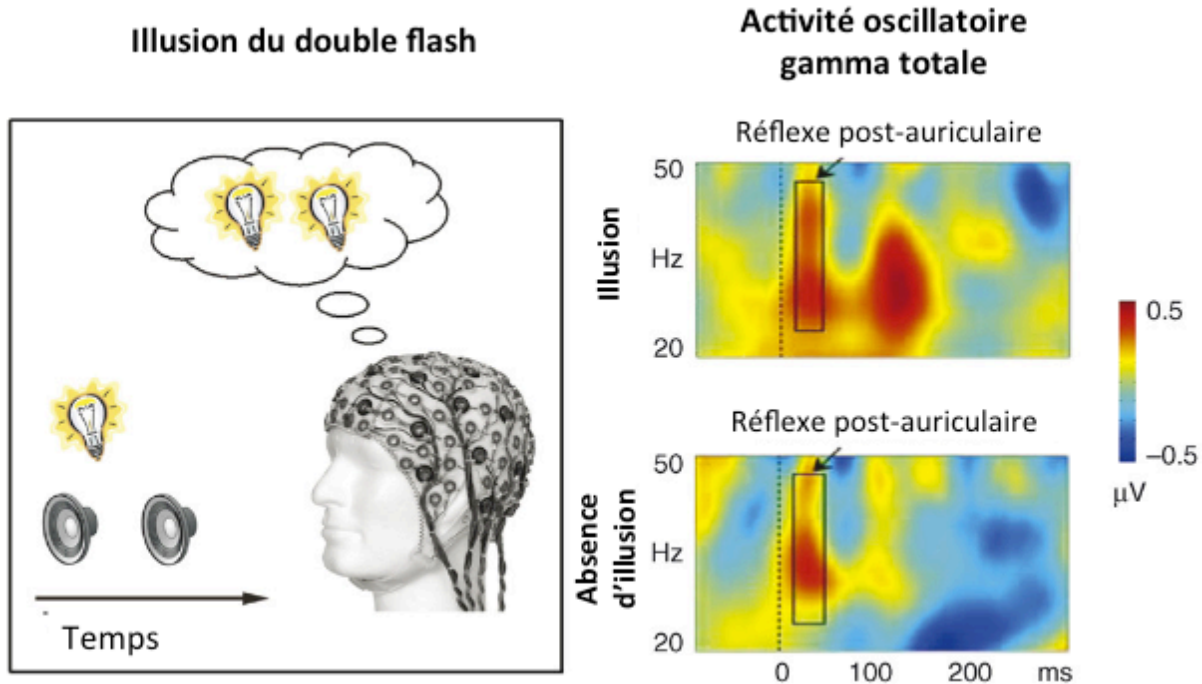


Figure II- 6 : activité gamma induite dans le cortex occipital par l'illusion du double flash.

La partie gauche de cette figure représente l'illusion du double flash. La figure de droite est une représentation temps-fréquence de l'activité oscillatoire pendant les essais avec illusions (deux flashes perçus) et sans illusion (un seul flash perçu). L'activité oscillatoire dans la bande de fréquence gamma (ici 20-50 Hz) dans les régions occipitales est plus importante à 100-150ms après stimulation pour les essais illusoires par rapport aux essais sans illusion. Sur ces représentations temps-fréquence, un burst d'activité est présent dans les deux cas peu après la stimulation et est attribué au réflexe précoce de contraction des muscles post-auriculaires. figure modifiée à partir de (Senkowski et al., 2008).

En somme, l'ensemble de ces données suggère que les modulations de puissance et de cohérence des activités oscillatoires pourraient être d'importants mécanismes pour le liage et l'intégration des informations multisensorielles. Nous avons vu en début de ce chapitre que l'activité oscillatoire du cerveau reflétait les fluctuations de l'excitabilité neuronale, différentes phases de l'activité oscillatoire correspondant à des états de faibles ou hautes excitabilités. Les interactions entre des groupes de neurones peuvent donc être facilitées si leurs phases oscillatoires sont alignées de manière optimale, permettant l'échange d'informations. L'activité synchronisée des neurones peut ainsi donner lieu à des fenêtres temporelles de communication optimale. Une synchronisation des oscillations dans des bandes de fréquences élevées (gamma) serait adaptée à un couplage oscillatoire sur de courtes distances tandis que la synchronisation dans la bande bêta, de fréquence plus basse, semble critique pour le couplage des activités neuronales sur de longues distances (Brovelli et al., 2004; Kopell et al., 2000). Étant donné les distances entre les régions corticales qui traitent les caractéristiques multisensorielles d'un même objet, l'intégration multisensorielle serait plus apte à s'opérer à travers la synchronisation de phase dans une bande de fréquence basse comme le bêta.

Les études chez l'animal existent mais sont beaucoup moins nombreuses. La plupart ont mis en évidence un effet particulier des interactions multisensorielles : **le mécanisme de réinitialisation de phases** (phase reset en anglais). Je vais présenter ce mécanisme dans la partie suivante.

2) Stimulations multimodales et réinitialisation de phase oscillatoire

Plusieurs études ont montré que les phases des différentes activités oscillatoires d'un cortex sensoriel donné pouvaient être réinitialisées par la présence d'une stimulation dans une autre modalité. Ce mécanisme de réinitialisation de phase peut être défini comme le réalignement des phases des oscillations en relation avec un point de référence, ici une stimulation sensorielle d'une autre modalité (Vолоh and Womelsdorf, 2016) **(Figure II-7)**.

La réinitialisation de phase est considérée comme un mécanisme clé sous-tendant les augmentations des réponses neuronales au sein d'une région corticale et les augmentations de cohérence entre différentes régions impliquées dans le traitement des stimulations multimodales.

Lakatos et collaborateurs ont mené une étude chez le singe éveillé, dans laquelle ils ont montré une modulation de l'activité oscillatoire du cortex auditif par des entrées somatosensorielles (Lakatos et al., 2007). Plus précisément, les auteurs ont analysé les effets de la stimulation du nerf médian sur les réponses au son du cortex auditif primaire. Ils ont observé des amplitudes de réponse oscillatoire évoquée plus importantes dans les bandes de fréquences delta (1,3 Hz), thêta (7Hz) et gamma (35 Hz) pour les stimulations bimodales (somatosensorielles et auditives) par rapport aux stimulations unimodales. Leur analyse suggère que cet effet était principalement dû à la réinitialisation de phase des oscillations du cortex auditif par les entrées somatosensorielles **(Figure II-7)**.

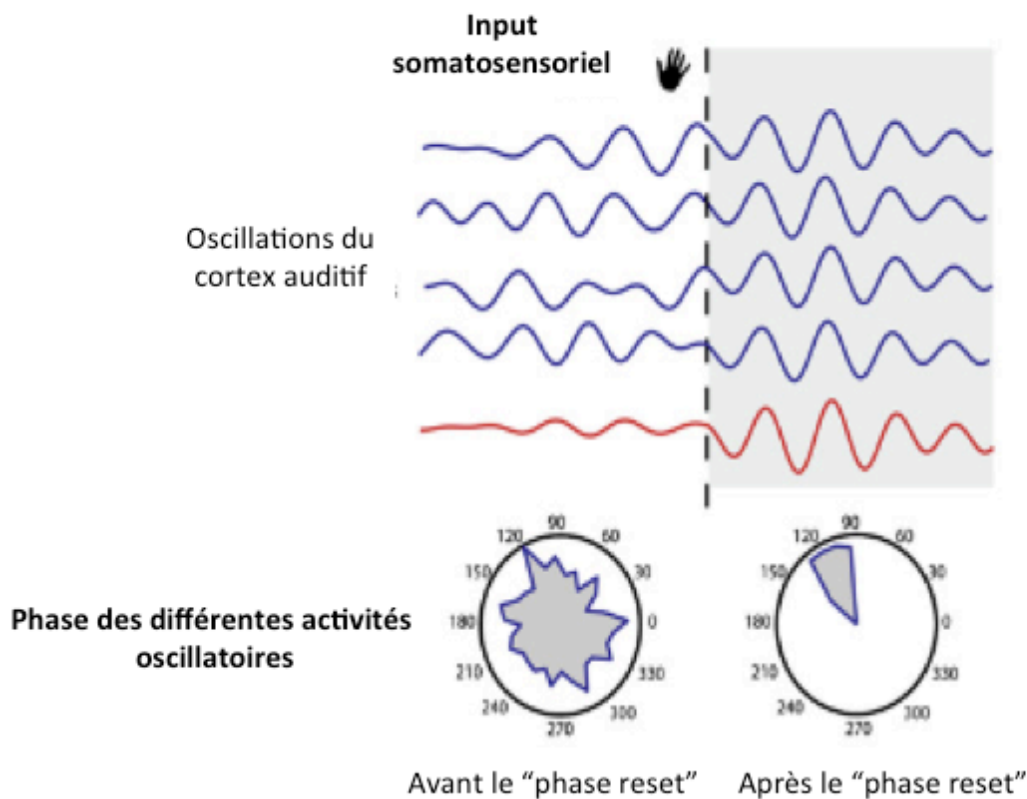


Figure II- 7 : mécanisme de "phase reset" dans les interactions audio-tactiles.

La théorie du "phase resetting" préconise qu'une stimulation sensorielle d'une modalité peut réinitialiser les activités oscillatoires présentes dans un cortex d'une autre modalité. Cela provoque un changement de l'excitabilité de la structure et permettrait une meilleure intégration des stimulations sensorielles.

Dans cet exemple, avant le début de la stimulation somatosensorielle, les différentes phases oscillatoires du cortex auditif primaire sont aléatoirement réparties et leur moyenne (ligne rouge) au travers des différents essais (lignes bleues) est nulle. Néanmoins, la stimulation somatosensorielle réinitialise les phases des différentes activités oscillatoires, qui deviennent alignées les unes par rapport aux autres. Ceci permet une distribution des phases oscillatoires constante et homogène au fur et à mesure des essais. Figure modifiée à partir de (Ghazanfar and Chandrasekaran, 2007)

En d'autres termes, la stimulation somatosensorielle réinitialisait les phases oscillatoires du cortex auditif et les entrées auditives arrivaient alors dans une phase idéale de haute excitabilité neuronale, générant des réponses plus importantes pour la stimulation bimodale.

Une autre étude chez le singe (Kayser et al., 2008) a apporté des éléments en faveur du mécanisme de réinitialisation de phase pour l'intégration multisensorielle dans les aires primaires. Les auteurs ont utilisé des stimulations visuelles et auditives et enregistré les signaux des régions auditives primaires et secondaires chez le singe éveillé. Ils ont montré que les stimuli visuels modulaient l'activité des cortex auditifs primaires et secondaires, à la fois au niveau du PCL et de l'activité unitaire. Cela se traduisait par des augmentations ou des suppressions des réponses neuronales aux stimulations auditives accompagnées de stimuli visuels. Les réponses étaient plus fortes pour les stimulations bimodales lorsque le stimulus visuel précédait la stimulation auditive de 20 à 80 ms. Les auteurs ont ensuite montré que cette augmentation était corrélée avec le fait que les stimulations visuelles réinitialisaient les phases oscillatoires dans les bandes de fréquences lentes (environ 10 Hz) du cortex auditif. Les stimulations auditives arrivaient alors à un stade de haute excitabilité neuronale, générant des réponses plus importantes pour la stimulation bimodale. L'année suivante, une autre étude de Lakatos et collaborateurs chez le singe (Lakatos et al., 2009) a mis en évidence la réciproque : des stimulations auditive peuvent également réinitialiser les phases oscillatoires du cortex visuel primaire; influençant ainsi le traitement des stimulations.

Notons toutefois que le terme « oscillations » dans les études de Lakatos en 2007, dans son commentaire par Ghazanfar et Chandrasekaran en figure II-8, et dans l'étude de Kayser en 2008 est probablement utilisé abusivement : les durées d'activation dans chaque bande de fréquence correspondent à un cycle tout au plus. La réponse est davantage un potentiel dont les variations temporelles correspondent à certaines bandes de fréquence plutôt qu'une véritable oscillation sur plusieurs cycles. Il faut donc comprendre la réinitialisation de phase ici comme une réinitialisation de l'instant du potentiel induit. Les oscillations dans A1 sont en effet extrêmement rares par rapport aux autres systèmes sensoriels.

Ce même mécanisme de réinitialisation de phases pourrait entrer en jeu chez l'Homme pour la compréhension du langage parlé où des stimulations auditives et visuelles sont présentes. Une étude EEG récente (Mercier et al., 2015) va dans ce sens et a mis en évidence un mécanisme de réinitialisation de phases oscillatoires du cortex auditif primaire par des stimulations visuelles. La tâche expérimentale était la suivante: des patients épileptiques doivent répondre le plus rapidement possible à des stimulations unisensorielles (auditives ou visuelles) ou multisensorielles (audiovisuelles) en appuyant sur un bouton. Durant cette tâche de temps de réaction, les auteurs ont enregistré l'activité EEG des régions auditives et motrices des patients. Ils ont pu observer que les stimulations visuelles modifiaient l'activité du cortex auditif en réinitialisant les phases oscillatoires dans les bandes de fréquences basses delta (3-4 Hz) et thêta (5-8 Hz). De plus, durant la période entre la stimulation et la réponse motrice associée, une synchronisation transitoire entre les régions auditives et motrices apparaissait. Cet alignement de phases oscillatoires

dans les régions sensori-motrice était corrélé au comportement : une plus forte synchronisation était associée à des réponses plus rapides pour les stimulations multisensorielles.

Toujours chez l'Homme, (Biau et al., 2015), ont analysé l'activité EEG de participants pendant que ces derniers regardaient un discours pré-enregistré. Ils ont observé que la vision des gestes spontanés de l'orateur réinitialisait les phases oscillatoires des oscillations lentes thêta (5-10 Hz) au niveau des aires frontales et pariétales des auditeurs, et augmentait ainsi la synchronisation entre ces aires. Des stimuli visuels tels que les gestes de l'interlocuteur pourraient donc réinitialiser les phases du cortex auditif et permettre un meilleur traitement des stimulations auditives, résultant en une meilleure compréhension du discours entendu.

Mais la réinitialisation de phase n'est pas uniquement observée dans les aires auditives et visuelles. Récemment, une étude chez le rongeur a montré l'importance de ce mécanisme pour l'intégration de stimuli visuo-tactiles au niveau du cortex somatosensoriel primaire (sieben et al, 2013). Les auteurs ont enregistré le signal de potentiel de champ local dans le cortex somatosensoriel primaire chez des rats anesthésiés. Deux types de stimulations pouvaient être appliquées à l'animal: des stimulations unimodales (correspondant à un flash lumineux ou une déflexion de la vibrisse) et des stimulations bimodales (correspondant à la déflexion de la vibrisse et au flash présentés simultanément). Ils ont montré que les stimulations bimodales engendraient des réponses oscillatoires plus importantes que les stimulations tactiles seules dans une large bande de fréquence (entre 0 et 100 Hz). Ces effets étaient liés à la réinitialisation des phases oscillatoires dans les bandes de fréquences thêta (4-12 Hz), bêta (13-30 Hz) et gamma (31-100 Hz) par les stimulations visuelles.

En somme, le mécanisme de réinitialisation de phase a surtout été observé entre les cortex sensoriels primaires (Lakatos et al, 2007) et pourrait servir à synchroniser les activités oscillatoires dans un réseau de régions cérébrales distribuées. Une synchronisation plus importante des activités neuronales dans les aires primaires faciliterait alors la transmission et l'intégration des informations multisensorielles dans les aires supérieures, résultant en une meilleure perception et des performances comportementales améliorées. Ces résultats sont en accord avec les données que j'ai présentées dans la première partie de l'introduction : les interactions impliquant différentes modalités sensorielles sont déjà présentes au niveau des cortex primaires. Ce type d'interactions corticales à "bas niveau" illustre l'importance du *contexte* dans le traitement du *contenu* sensoriel.

3) Modulation attentionnelle et sémantique des activités oscillatoires observées en réponse à des stimulations multimodales

Nous avons vu dans les chapitres précédents que l'attention et la sémantique des stimulations sensorielles influençaient grandement le traitement de ces stimulations. Nous allons détailler ici ces mécanismes dans le cadre des interactions multimodales.

a) L'effet de l'attention

Chez l'Homme, les effets de l'attention spatiale ont par exemple été étudiés en EEG (Senkowski et al., 2005). Dans cette étude, les sujets devaient porter leur attention sur des stimuli auditifs, visuels ou audio-visuels. Les stimuli multisensoriels attendus évoquaient une activité gamma (environ 45 Hz) plus importante dans les régions frontales que les mêmes stimuli non-attendus. Les auteurs proposent que cette augmentation attentionnelle pourrait être dû à une réinitialisation de phase des oscillations gamma causées par le stimulus attendu. Les processus "top-down" comme l'attention pourrait donc également moduler l'activité oscillatoire cérébrales en modulant les phases des différentes oscillations.

Chez le modèle primate non humain, une étude de Lakatos et collaborateur (Lakatos et al., 2009) a étudié l'influence de l'attention sur les mécanismes de réinitialisation de phases oscillatoires dans le cortex auditif primaire et le cortex visuel primaire. Ils ont montré que des stimulations sensorielles auditives et visuelles pouvaient moduler l'excitabilité corticale des deux cortex primaires en réinitialisant les phases des activités oscillatoires, et que cet effet était en lien avec l'attention de l'animal. Les stimulations attendues réinitialisaient les oscillations dans de multiples bandes de fréquences à la fois dans le cortex auditif primaire et le cortex visuel primaire, alors que les stimulations "ignorées" ne semblaient pas produire cet effet.

L'ensemble de ces données suggère que l'attention à un rôle essentiel dans l'intégration multisensorielle, et que la réinitialisation de phase des différentes activités oscillatoires pourrait également être le mécanisme qui permet une meilleure intégration des stimulations "attendues".

b) L'effet de la correspondance sémantique

Nous avons vu dans le premier chapitre de cette introduction que la correspondance sémantique entre les différentes informations est aussi importante pour les interactions multimodales. Nous présenterons ici quelques études réalisées chez l'Homme, qui montrent une modification des activités oscillatoires suivant la congruence sémantique entre les stimulations sensorielles. Une étude de (Yuval-Greenberg and Deouell, 2007) s'est intéressé à cette question durant le traitement audio-visuel dans une tâche de reconnaissance d'objet. Des sons d'animaux étaient présentés à des sujets, en combinaison avec une image correspondant au même animal ou non. Une plus forte activité gamma

induite (20-50 Hz) a été observée pour les stimuli audio-visuels congruents sémantiquement par rapport aux stimuli non congruents. En revanche, les réponses gamma évoquées n'étaient pas influencées par la congruence des stimulations. Les oscillations gamma induites ne seraient donc pas seulement liées à l'intégration des différents stimuli mais également à **la formation de représentations conceptuelles** d'objets multisensoriels.

Dans une autre étude (Schneider et al., 2008), des paires de stimuli visuels et auditifs sémantiquement congruents ou non étaient présentées en séquence et le stimulus auditif devait être catégorisé. Par exemple, une image de chien était présentée aux sujets, suivie par un son d'aboiement (congruent), ou un miaulement (incongruent). Les réponses oscillatoires gamma évoquées (40-50Hz) par les stimulations auditives étaient augmentées lorsque les stimuli auditifs et visuels étaient congruents par rapport au cas où ils ne l'étaient pas. Cette augmentation d'activité oscillatoire gamma apparaissait principalement dans les régions multisensorielles du cortex temporal.

Ces résultats semblent montrer que la concordance sémantique entre les stimulations sensorielles peut se refléter dans les activités oscillatoires neuronales, une correspondance plus forte entre les différentes stimulations amenant à une synchronisation plus importante des activités neuronales dans les régions multimodales.

En conclusion de ce chapitre, nous avons vu que les interactions multisensorielles sont accompagnées de changements de réponses oscillatoires, qui apparaissent souvent, mais pas toujours, dans la bande de fréquence gamma. Des augmentations de puissance et de cohérence oscillatoires ont été observées à tous les niveaux de traitement de l'information multimodale : les aires primaires, associatives et frontales. L'intégration multisensorielle semble ainsi prendre place de manière complexe, impliquant une organisation temporelle des activités neuronales au sein d'un très large réseau cérébral (Senkowski et al., 2008). Dans le cas de stimulations multimodales l'augmentation de puissance oscillatoire au sein d'une structure sensorielle donnée pourrait refléter une intégration plus importante des différentes informations. Une cohérence augmentée, en particulier dans les bandes de fréquences basses (comme le bêta), semble signaler une communication plus importante entre des aires distantes. Au niveau des aires dites primaires, la réinitialisation des phases oscillatoires par un stimulus sensoriel d'une autre modalité sous-tendrait les augmentations de réponses aux stimulations multimodales. Ces processus peuvent être modulés par des traitements comme l'attention ou la correspondance sémantique entre les différentes stimulations sensorielles. Une attention plus importante portée sur la stimulation ou une congruence entre les différents stimuli sensoriels induisent des activités oscillatoires plus importantes. En ce qui concerne les mécanismes attentionnels, la réinitialisation des phases oscillatoires semble là encore entrer en jeu.

Dans la dernière partie de cette introduction, nous allons nous intéresser à deux systèmes sensoriels en particulier, qui sont au centre de la problématique de cette thèse : le système olfactif et le système auditif.

Chapitre 3: Le son de la rose : interactions entre sons et odeurs

I) Présentation du système olfactif

"Les odeurs ! Premier témoignage de notre fusion au monde » G. Bachelard, La poésie de la rêverie

La perception des odeurs est primordiale pour la plupart des espèces animales. Elle permet aux mammifères d'interagir avec leurs congénères, ou bien d'identifier rapidement un prédateur ou une source alimentaire. Chez l'Homme, l'olfaction joue aussi un rôle important, notamment dans la perception alimentaire. La perte de l'odorat, aussi appelée anosmie, impacte grandement la vie quotidienne des sujets atteints, et est notamment associée avec des troubles de l'humeur (Kohli et al., 2016).

Les odeurs sont traitées par le système olfactif, qui se compose de structures périphériques situées dans les cavités nasales, et de structures centrales. Dans le cadre de cette thèse, je décrirai d'abord brièvement le système olfactif périphérique. Ensuite, je décrirai plus en détail deux structures corticales en particulier: **le bulbe olfactif (BO)**, premier relais cortical des informations odorantes, et **le cortex piriforme (CP)**.

1) Qu'est-ce qu'une odeur ?

Un odorant se compose d'un **ensemble de molécules chimiques** capables d'activer les récepteurs olfactifs de l'organisme étudié. Ces molécules sont volatiles pour les animaux terrestres, et solubles dans l'eau pour les animaux aquatiques. L'olfaction est donc comme la gustation, un sens chimique. Contrairement aux images ou aux sons, la qualité d'une odeur n'est en aucun cas prédite par une grandeur physique continue comme la longueur d'onde pour la couleur d'un objet ou la fréquence pour la tonalité d'un son. La seule dimension accessible est la structure moléculaire des composés odorants et les propriétés physico-chimiques qui en découlent. Les caractéristiques pertinentes seraient par conséquent la taille de la molécule, la nature des groupes fonctionnels qui la composent, ainsi que les relations spatiales entre les éléments de cette structure. Il est cependant difficile de connaître la sensation que va évoquer une odeur en considérant sa seule structure chimique. En effet, des substances qui semblent partager les mêmes propriétés physico-chimiques peuvent pourtant posséder des pouvoirs odorants dissemblables. Pour exemple, deux molécules énantiomères, c'est-à-dire deux molécules qui possèdent exactement les mêmes éléments de structure mais sont images l'une de l'autre dans un miroir, peuvent avoir des odeurs différentes (Laska and Teubner, 1999) **(Figure III-1)**.

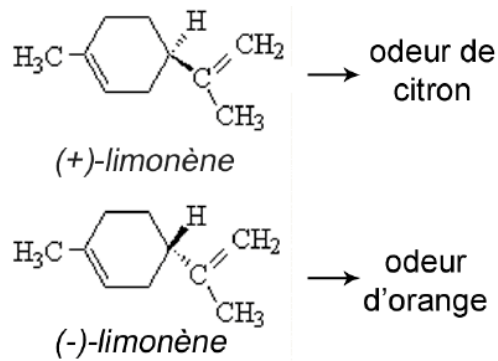


Figure III- 1 : les deux énantiomères du limonène sont à l'origine de deux perceptions olfactives différentes

Enfin, la prise d'information olfactive est un processus sensori-moteur actif. L'échantillonnage d'une odeur s'accompagne souvent d'une orientation de la tête vers la source odorante ainsi que d'une modification de l'activité respiratoire qui peut se traduire par une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires ou de leur fréquence (flairage) (Johnson et al., 2003; Sobel et al., 2001). L'arrivée du stimulus olfactif sur les neurorécepteurs olfactifs est donc modulée par la respiration qui conditionne le nombre d'échantillonnages, leur durée et leur fréquence. **Le traitement de l'information olfactive est donc nécessairement soumis à une importante variabilité.**

2) Anatomie fonctionnelle du système olfactif

a) Le système olfactif périphérique

Lors de l'inspiration, l'air contenant les molécules odorantes pénètre dans les fosses nasales et active **les neurorécepteurs olfactifs (Olfactory NeuroReceptor, ORN)**, insérés dans l'épithélium olfactif. Ces cellules sont responsables de la détection des molécules odorantes présentes dans l'air inspiré et de la génération du signal neuronal qui sera transmis au cerveau. Fragiles et exposés au milieu extérieur, ces neurones se caractérisent par leur renouvellement mensuel, y compris chez l'adulte à l'issue de la différenciation et la maturation des cellules basales. La dendrite apicale d'un ORN porte à son extrémité un renflement appelé bouton olfactif. De ce bouton partent les cils olfactifs, à l'extrémité desquels sont situés les **récepteurs olfactifs (OR)**. Environ dix millions d'ORN sont dénombrés dans l'épithélium olfactif du rongeur (Schoenfeld and Knott, 2004). Chez le mammifère, l'interaction d'un OR avec une molécule odorante initie la réponse cellulaire par l'activation des protéines G (Firestein, 2001), qui permettent la transduction du message odorant en influx nerveux. Les faisceaux des neurorécepteurs olfactifs traversent la lame criblée de l'ethmoïde (une partie perforée de la boîte crânienne) et se projettent sur le BO ipsilatéral au niveau de **la couche glomérulaire**.

Buck et Axel ont en 1991 révolutionné l'étude de la modalité olfactive en découvrant la famille de gènes codant pour les récepteurs membranaires olfactifs (Buck and Axel, 1991). De manière étonnante, ces gènes très conservés au fil de l'évolution sont très nombreux, environ un millier (2% du génome chez le rongeur). Toutefois cela reste un nombre réduit par comparaison à la complexité quasi infinie des molécules odorantes. L'expression des gènes des OR est contrôlée de manière fine afin d'assurer qu'un ORN donné n'exprime qu'un gène codant pour un unique OR (Serizawa et al., 2004). On s'attachera à l'importance fonctionnelle de cette règle « **un neurone – un récepteur** », qui apparaît intuitive : le nombre de molécules chimiques reconnues par un ORN donné en sera restreint. L'expression d'un unique type d'OR par un ORN n'implique cependant pas une réponse à un unique type de molécule olfactive. Un OR donné peut en effet reconnaître plusieurs molécules odorantes avec différentes affinités, et chaque odorant peut activer de multiples OR. Une odeur active donc une combinaison distincte de récepteurs olfactifs, dont la représentation sera discutée plus loin.

Les axones des ORN exprimant le même OR convergent vers un ou deux glomérules du BO avec une convergence très élevée. Ces neurones sont aussi sensibles à la pression, aux changements des flux d'air et présentent par conséquent une activité spontanée, indépendante de toute stimulation odorante (Grosmaître et al., 2007). De ce fait, le BO possède aussi une activité spontanée.

b) Le système olfactif central: présentation du bulbe olfactif et du cortex piriforme

Nous avons vu que la première structure corticale à traiter l'information olfactive en provenance des ORN est le bulbe olfactif (BO). Ces projections se caractérisent par **l'absence de relais thalamique** entre la périphérie et le cortex, contrairement à toutes les autres modalités sensorielles. Le BO envoie ensuite vers les cortex olfactifs des projections glutamatergiques correspondant aux axones des cellules mitrales et à panaches. Ceux-ci se regroupent pour former le tractus latéral olfactif (Lateral Olfactory Tract, LOT). L'ensemble des structures qui reçoivent des afférences en provenance du BO est regroupé sous le terme de **cortex olfactif primaire**. Le cortex olfactif primaire est composé de plusieurs structures: le cortex piriforme, le tubercule olfactif, l'amygdale, le noyau olfactif antérieur, le tenia tecta et le cortex entorhinal latéral (Gottfried, 2006).

Les cortex qui composent les structures olfactives primaires partagent des architectures similaires. Composés de 3 couches, ils reçoivent les afférences du BO au niveau de la couche I (couche plexiforme superficielle). Celles-ci se terminent sur les dendrites des cellules pyramidales ainsi que sur les interneurons locaux.

b) 1. Le bulbe olfactif: premier étage de traitement de l'information olfactive

L'organe olfactif se divise en deux sous-parties distinctes qui traitent en parallèle des informations chimiques différentes. Les composés volatiles sont détectés par les cellules de l'épithélium olfactif, qui projettent sur le bulbe olfactif principal, tandis que les cellules de l'organe voméronasal projettent sur le bulbe olfactif accessoire et détectent des informations chimiques portées par un milieu liquide, comme le sont les phéromones (Mori et al., 1987). Nous nous limiterons au système olfactif principal (**Figure III-2**).

Le BO principal constitue le premier relais du traitement de l'information olfactive. C'est un paléo-cortex organisé en six couches concentriques (de la périphérie vers le centre) : la couche des nerfs olfactifs, la couche glomérulaire, la couche plexiforme externe, la couche des cellules mitrales, la couche plexiforme interne, et enfin la couche des cellules granulaire. Bien qu'il s'agisse de la première structure contactée par les neurones récepteurs olfactifs, nous verrons qu'il n'est pas un simple relais de l'information olfactive mais véritablement un centre d'intégration de cette information.

Au niveau des glomérules, modules fonctionnels situés en pourtour de la structure, les neurorécepteurs contactent les cellules mitrales et à panaches. La couche des cellules mitrales est formée des principaux neurones excitateurs de la structure, qui projettent sur d'autres structures corticales et sous-corticales. Enfin la couche des cellules granulaires contient un grand nombre d'interneurones inhibiteurs qui modulent l'activité des cellules mitrales, formant **la boucle granule-mitrale**.

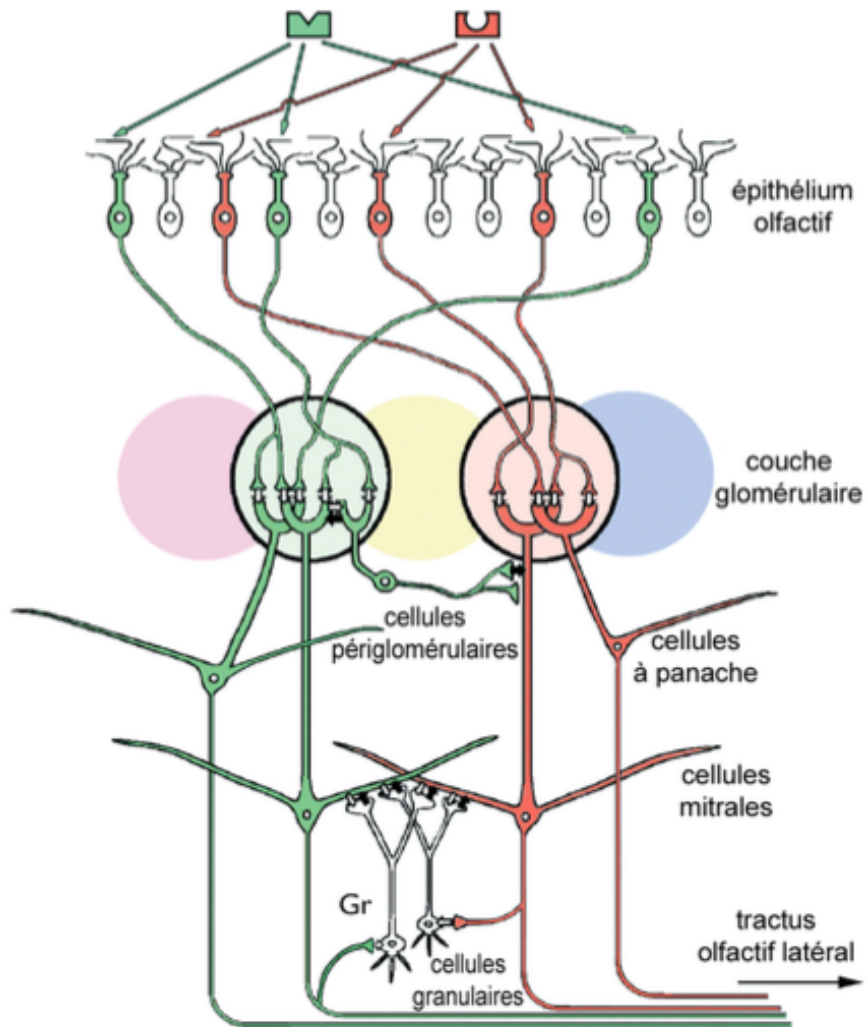


Figure III- 2 : organisation synaptique du bulbe olfactif principal.

*Le BO reçoit les entrées sensorielles depuis les neurones récepteurs de l'épithélium olfactif. Ces derniers contactent les dendrites des neurones relais du BO (Les cellules mitrales et à panache) au niveau de la couche glomérulaire. Les cellules de projections du BO se projettent à leur tour sur les structures du cortex olfactif via le tractus olfactif latéral. Les cellules mitrales forment **des synapses réciproques dendrodendritiques avec deux classes d'interneurones : les cellules périglomérulaires au niveau du glomérule et les cellules granulaires.** Figure de (Martin, 2004).*

b) 2. Le cortex piriforme

Le cortex piriforme (CP) est la zone du cortex olfactif qui reçoit le plus d'afférences du BO. Le CP n'est séparé du monde extérieur que par deux synapses. Il s'agit d'une structure paléocorticale en trois couches. La couche I ou couche plexiforme contient un important système de fibres ainsi que des cellules non-pyramidales. Elle renferme dans sa partie la plus superficielle (Ia) les axones des cellules mitrales du BO, tandis que sa partie plus profonde (Ib) est le siège d'un système de fibres d'associations. Les couches II et III, plus profondes, renferment les corps cellulaires des cellules pyramidales, qui intègrent l'information en provenance du BO, les cellules semi-lunaires et les cellules non-pyramidales. Anatomiquement, l'artère piriforme sépare la structure en deux parties, le CP antérieur, qui reçoit la majorité des projections du BO, et le CP postérieur étroitement connecté avec les régions plus associatives. Le CP est connecté réciproquement avec des structures limbiques (amygdale, cortex enthorinal, cortex perirhinal et hippocampe), le thalamus et le néocortex (Wilson et al., 2006) (**Figure III-3**).

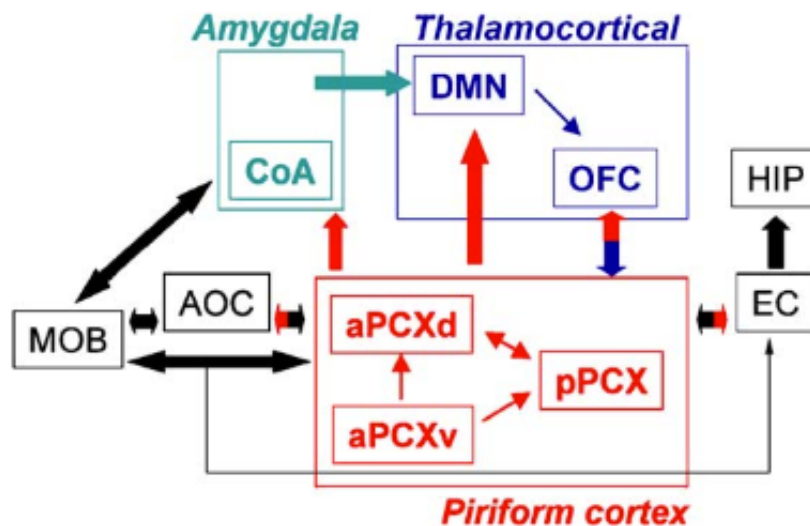


Figure III- 3 : représentation schématique des aires corticales olfactives principales et de leurs connexions.

Pour des raisons de simplification, toutes les régions n'ont pas été représentées dont le tubercule olfactif, l'insula, et le cortex préfrontal.

MOB: bulbe olfactif principal, **AOC:** cortex olfactif antérieur, **aPCXd:** cortex piriforme antérieur dorsal, **aPCXv:** cortex piriforme antérieur ventrale, **pPCX:** cortex piriforme postérieur, **CoA:** noyau cortical de l'amygdale, **DMN:** noyau dorso-médian du thalamus, **OFC:** cortex orbito-frontal, **EC:** cortex entorhinal, **HIP:** hippocampe.

D'après (Wilson et al., 2006).

3) Le codage de l'information olfactive

a) Le codage spatial des odeurs

Nous avons vu dans les premiers paragraphes que la perception olfactive est initiée par la reconnaissance de molécules odorantes par un large répertoire de récepteurs de l'épithélium olfactif, situé dans la cavité nasale. Chaque neurone olfactif sensoriel exprime un seul type de récepteurs olfactif, et chaque récepteur interagit avec une multitude de molécules odorantes. Les neurones exprimant un récepteur donné projettent avec précision sur deux glomérules du BO. Au niveau du BO, chaque odeur active une combinaison unique de plusieurs glomérules, formant une **carte spatiale**. Il existe ainsi une certaine **chimiotope** au sein du BO, c'est à dire une répartition spatiale des réponses dans les glomérules en fonction des groupements chimiques des molécules odorantes. Ces cartes d'activation spatiale sont aussi dépendantes de la concentration des odorants et de la durée de la stimulation olfactive. Ainsi, un même odorant activera plus de glomérules si il est en plus forte concentration ou présent pendant plus de temps (Grossman et al., 2008; Meister and Bonhoeffer, 2001; Rubin and Katz, 1999). Cette activité spatiale ordonnée de glomérules activés doit ensuite être transmise vers les autres structures olfactives.

Mais, alors que le BO est le siège d'un véritable codage spatial des odeurs avec l'établissement d'une carte spatiale odotopique, des études électrophysiologiques et d'imagerie optique ont révélé que chaque odorant active une sous population de neurones distribués au sein du CP, sans aucune préférence spatiale (Stettler and Axel, 2009). De plus, un même neurone de ce cortex peut répondre à de multiples odorants différents. Ainsi, le piriforme écarte la ségrégation spatiale du bulbe et retourne à une organisation hautement dispersée (**figure III-4**).

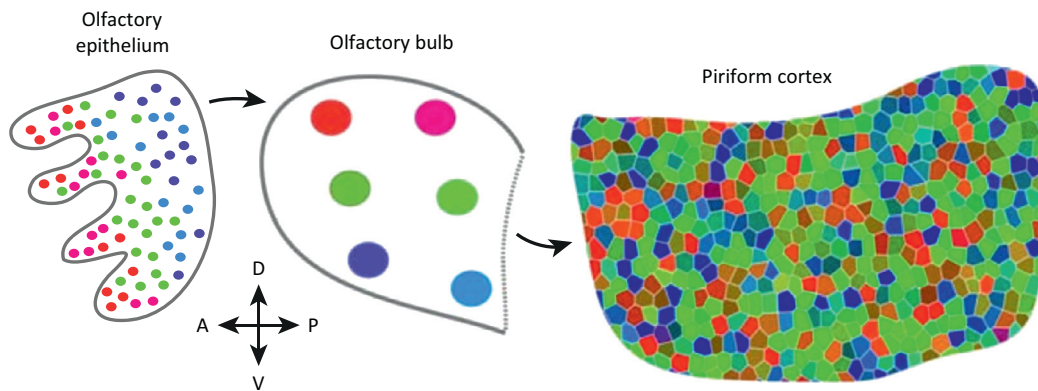


Figure III- 4 : le codage spatiale de l'information olfactive au niveau de l'épithélium olfactif, du BO et du CP.

Les cercles de même couleur au niveau de l'épithélium olfactif représentent les neuro-récepteurs olfactifs exprimant le même récepteur. Au niveau du BO, les neurones récepteurs olfactifs qui expriment le même récepteur projettent tous sur le même glomérule (représenté par les gros cercles de couleurs différentes). Les cellules mitrales et à panaches du BO projettent ensuite de manière diffuse au niveau du cortex piriforme. Les flèches en bas de la figure représentent l'orientation des structures : A: antérieur, P: postérieur, V: ventral, D: dorsal. Figure modifiée à partir de (Bekkers and Suzuki, 2013).

b) Le codage temporel des odeurs

Bien plus que n'importe quel autre système sensoriel, le système olfactif a très tôt été considéré comme oscillatoire (Adrian, 1942; Freeman and Schneider, 1982). Cette spécificité est très certainement due à deux paramètres : la nature du stimulus et l'organisation des aires olfactives. Nous avons vu que la stimulation olfactive est constituée de molécules odorantes, chimiques et volatiles. Ces molécules sont **lentes** à atteindre leur détecteur, comparées à des stimuli physiques rapides comme le son ou la lumière. Elles voyagent avec le flux d'air nasal et sont **dépendantes de notre respiration**. Le début de la stimulation odorante ne peut donc pas être maximal et contrairement aux autres modalités sensorielles, on observe rarement d'activité évoquée dans ce système. L'activité observée correspond plutôt à de l'activité dite **induite**, c'est à dire qui n'est pas calée en phase avec le début de la stimulation olfactive.

De plus, les relais olfactifs centraux (dont le BO et le CP) sont hautement interconnectés, avec un réseau dense de synapses réciproques dendro-dendritique entre les cellules du BO, et de fibres associatives au sein du CP. Cette importante connectivité intra et inter-corticale participe certainement à faire de ce système un réseau très oscillatoire.

Enfin, le pattern d'activation des odeurs dans le système olfactif est à la fois **très distribué dans l'espace et très peu stable dans le temps**. Il se distingue des autres systèmes sensoriels au regard desquels il apparaît relativement « désorganisé ». A ce titre, la synchronisation oscillatoire dans le système olfactif pourrait être fonctionnellement très importante (Martin and Ravel, 2014; Stopfer et al., 1997).

Les enregistrements de potentiel de champ locaux (PCL) montrent que chacun des étages du système olfactif génère des activités oscillatoires, soit de manière spontanée, soit en réponse à des stimulations olfactives. Leur fréquence varie entre 1 et 100 Hz. Nous ferons la distinction entre trois grands régimes oscillatoires :

Une bande d'ondes lentes de fréquence comprise entre 1 et 15 Hz, appelées rythme thêta, une bande d'oscillations bêta s'étendant de 15 à 35 Hz et une bande d'oscillations rapides gamma s'étendant de 40 à 100 Hz.

b) 1. Le rythme oscillatoire thêta (1-15 Hz)

L'olfaction est fortement conditionnée par le rythme respiratoire puisque c'est lui qui détermine la façon dont l'information atteindra les récepteurs olfactifs. Or, les enregistrements du potentiel de champ font apparaître une oscillation de forte amplitude et de faible fréquence (1-15 Hz) dont les variations suivent parfaitement les modulations de la respiration (Briffaud et al., 2012; Gault and Leaton, 1963). Ces oscillations, offrent donc une représentation interne de l'acte sensorimoteur de sniffing, et également de respiration. Par ailleurs, ce rythme est à la même fréquence que le rythme thêta classiquement enregistré dans les structures limbiques comme l'hippocampe ou le cortex entorhinal (Nguyen Chi et al., 2016). L'importance fonctionnelle de ce rythme dans les structures limbiques a été largement décrite (Buzsaki, 2002). Toutefois, son implication

par rapport à la perception olfactive reste très difficile à étudier du fait que, pendant les périodes de flairage actif qui accompagne l'exploration, modulation respiratoire et rythme thêta sont parfaitement corrélés (Kay et al., 2009).

Les deux classes d'activités oscillatoires qui ont le plus attiré l'attention des expérimentateurs, car elles semblent liées aux odeurs et/ou au comportement de l'animal par rapport aux odeurs, sont les oscillations de la **bande gamma** (40-100 Hz) et de la **bande bêta** (définie de 15 à 35 Hz).

b) 2. Les oscillations gamma (40-100 Hz)

Les premiers enregistrements d'oscillations gamma dans le BO ont été effectués il y a plus de 70 ans par Edgar Douglas Adrian (Adrian, 1942). Il a enregistré le PCL du BO chez différents animaux anesthésiés (chats, lapins et hérissons), et a observé deux types d'activités oscillatoires : une activité déclenchée par des stimuli olfactifs (qu'il a appelé "induite") et une autre qui était spontanément présente ("intrinsèque"). La fréquence des oscillations induites variait suivant les différentes expériences, entre 40 et 60 Hz. Adrian a observé que ces oscillations étaient associées avec une augmentation de la décharge des cellules mitrales et à panache (cellules glutamatergiques principales du BO) et a noté une corrélation de ces oscillations avec le rythme respiratoire.

Walter J. Freeman (Freeman and Schneider, 1982; Freeman and Skarda, 1985) a également étudié l'activité oscillatoire gamma (entre 35 et 90 Hz) du BO chez le chat éveillé et le lapin. Il montra, dans la continuité des recherches d'Adrian, que les bouffées d'activité gamma étaient présentes à chaque inspiration et qu'elles étaient corrélées avec le flux d'air qui entrait dans la muqueuse olfactive et activait les neurones sensoriels olfactifs.

La présence de bouffées oscillatoires dans la bande de fréquence gamma est observée dans le système olfactif chez l'animal éveillé, en l'absence de toute stimulation olfactive imposée et plus particulièrement lorsqu'il explore son environnement. Ces oscillations gamma sont très régulières et localisées à la fin de chaque inspiration (**figure III-5**).

L'origine des activités gamma dans le système olfactif est bulbaire (Gray and Skinner, 1988). La section du tractus olfactif latéral, qui interrompt la transmission du signal olfactif en provenance du bulbe vers le piriforme, supprime le gamma dans le CP, mais pas dans le BO (Neville and Haberly, 2003). Ces oscillations seraient générées par le fonctionnement des synapses dendro-dendritiques entre les cellules mitrales (excitatrices) et granulaires (inhibitrices) du BO (**figure III-6**) (Bathellier et al., 2006). Ces interactions réciproques forment une boucle appelée **la boucle granulo-mitrale** (Lepousez and Lledo, 2013; Neville and Haberly, 2003).

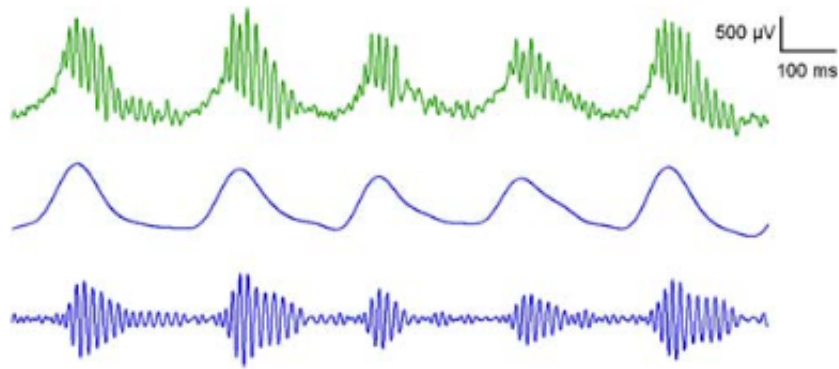


Figure III- 5 : oscillations de PCL gamma et thêta enregistrées dans le BO d'un rat éveillé.

Le signal du haut (trace verte) montre le signal de PCL brut enregistré (1-475 Hz). Le signal du milieu montre le même signal filtré entre 1 et 12 Hz, révélant les oscillations thêta. La trace du bas montre le signal filtré entre 65 et 100 Hz, révélant les oscillations gamma. D'après (Rojas-Líbano and Kay, 2008).

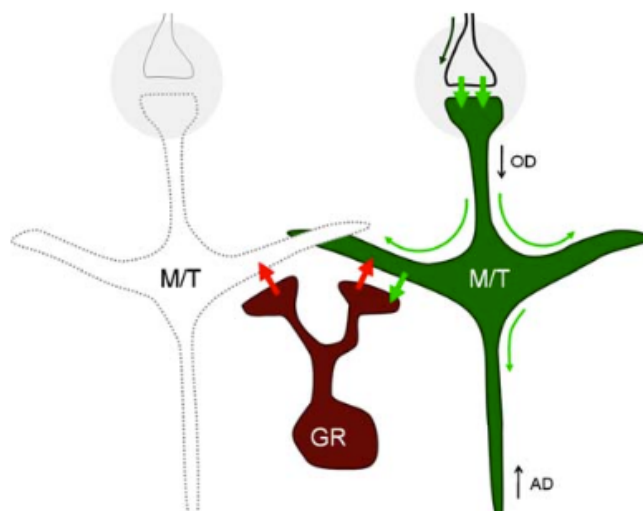


Figure III- 6 : schéma de la boucle granulo-mitrale au niveau du BO.

*Les potentiels d'action en provenance des ORNs arrivent aux glomérules du BO (cercles gris) et excitent (flèches vertes) les cellules mitrales et à panaches (cellules M/T). Cette dépolarisation se propage à travers toute la cellule et provoque l'excitation des cellules granulaires (cellules GR) au niveau de la synapse dendro-dendritique. Cette excitation produit la libération de neurotransmetteurs GABA (flèches rouges), provoquant une inhibition des cellules M/T. **Cette boucle excitation/inhibition entre cellules mitrales et granulaires est à l'origine des oscillations gamma du BO.***

OD et AD: directions antidromiques et orthodromiques. D'après (Rojas-Líbano and Kay, 2008).

Les activités gamma bulbaires sont toutefois modulées par les retours centrifuges : la section du pédoncule olfactif entraîne une diminution de la stimulation des cellules granulaires et se traduit par une augmentation du gamma bulbaire (Martin et al., 2004a).

Les études de Leslie Kay chez des rats et souris en comportement, ont permis de discerner deux différents types d'activité gamma, corrélés avec des états comportementaux différents (Rojas-Líbano and Kay, 2008).

L'activité gamma 1 (65-100 Hz), qui apparaît durant les périodes de sniffing et qui est organisée en bouffées synchronisées avec les cycles d'inspiration.

L'activité gamma 2 (35-65 Hz), qui apparaît durant des comportements particuliers comme le toilettage, ou les états attentifs. Cette activité est absente durant l'échantillonnage de l'odeur. Elle apparaît simultanément dans le bulbe olfactif et le cortex piriforme chez le rat.

Rôle fonctionnel des oscillations gamma: discrimination locale de stimuli sensoriels

Dans les années 1980, Freeman et collaborateurs ont utilisé une matrice de 64 électrodes pour enregistrer le signal EEG à la surface du BO chez le rongeur. Ils ont ainsi pu analyser la distribution spatiale des bouffées gamma induites par une odeur et ce durant ou après un conditionnement appétitif ou aversif à l'odeur (Di Prisco and Freeman, 1985; Freeman and Schneider, 1982). Ils ont observé que les motifs spatio-temporels des bouffées gamma sont relativement indépendants de la présentation de l'odeur mais plutôt liés à sa signification. Ils ont alors proposé que l'activité oscillatoire gamma serait plutôt liée au contexte et aux attentes de l'animal. Ces études sont les premières à avoir considéré le BO comme un élément central actif, permettant la représentation des odeurs, plutôt que comme un simple relais de l'information odorante. Par la suite plusieurs auteurs ont observé que **l'amplitude de ces bouffées gamma augmente surtout lorsque l'animal est dans un état attentionnel élevé** (pour revues, voir (Rojas-Líbano and Kay, 2008) et (Martin and Ravel, 2014)).

Les activités gamma seraient également impliquées dans la discrimination d'odeurs chimiquement proches. Dans le système olfactif des rongeurs, une expérience de Nusser et collègues (Nusser et al., 2001) a mis en évidence le rôle fonctionnel de ces oscillations en utilisant des souris génétiquement modifiées. Ces souris n'exprimaient pas la sous-unité $\beta 3$ du récepteur GABA A (souris $\beta 3^{-/-}$). En comparaison à des animaux contrôles ($\beta 3^{+/+}$), les animaux $\beta 3^{-/-}$ présentaient une augmentation des oscillations gamma dans le BO et une augmentation de l'inhibition synaptique dans la couche des cellules mitrales. En comportement, les animaux mutants avec une activité gamma augmentée montraient de meilleures performances que les contrôles pour discriminer des molécules odorantes proches. Plus récemment, ce rôle des oscillations gamma a été observé durant un apprentissage olfactif chez le rat, dans un **test à deux choix alternatifs** (Beshel et al., 2007). Le test à deux choix alternatifs est un test opérant dans lequel l'animal doit différencier comportementalement deux odeurs en allant chercher la récompense soit à

gauche soit à droite suivant l'odeur présentée. C'est un test dit symétrique : chaque odeur peut être récompensée lorsque la réponse comportementale de l'animal est correcte. Dans l'étude de Jennifer Beshel (2007), le PCL était enregistré dans le BO et le CP pendant que les rongeurs effectuaient cette tâche comportementale. Les auteurs ont observé que, une fois le test appris, l'amplitude des oscillations gamma augmentait en fonction de la difficulté du test et ce uniquement au niveau du BO. En d'autres termes, une fois que les animaux discriminaient correctement les stimuli, les stimulations olfactives évoquaient une activité gamma (60-85 Hz) dont la puissance était très élevée pour les discriminations fines et souvent absente pour des discriminations plus grossières. De plus, la puissance de ces oscillations évoluait durant une même session, augmentant au fur et à mesure des essais, pour ensuite revenir à un niveau basal au commencement d'une nouvelle session. Cette étude a montré que l'activité des oscillations gamma était modulée en fonction du niveau requis de la discrimination.

Or, au début des années 2000, Claire Martin et Nadine Ravel (Ravel et al., 2003) ont obtenu des résultats différents en utilisant un autre test comportemental chez le rongeur : **le test de GO- NO GO**. Ce test est également un test opérant où deux odeurs sont délivrées aléatoirement à l'animal. Mais, contrairement au test à deux choix alternatifs, les stimulations n'ont pas la même valence : une odeur est récompensée positivement (CS+, sucrose), et l'autre n'est pas récompensée ou est associée à un renforcement négatif (CS-, quinine). Initialement, les deux odorants sont neutres pour l'animal et leur échantillonnage ne provoque pas de comportement particulier. Mais au fur et à mesure des sessions de comportement, l'animal apprend à associer chaque odeur à la présence d'une récompense ou non, et adopte un comportement différent en réponse aux stimulations odorantes. La difficulté du test dépend de la proximité qualitative des odeurs utilisées. Durant l'apprentissage d'un test de GO/NO GO, les auteurs ont observé que l'échantillonnage d'une odeur est cette fois associé à une diminution forte et transitoire de l'activité gamma. Cette diminution de puissance des oscillations gamma a été observée chez des animaux naïfs et est amplifiée avec l'apprentissage de la tâche comportementale. Elle est remplacée par l'émergence d'une activité oscillatoire dans la bande de fréquence bêta (15-40 Hz). Cette étude a montré pour la première fois lors d'une tâche opérante, que l'activité dominante de type gamma lorsque l'animal est au repos, est remplacée par une activité oscillatoire bêta lorsque l'animal échantillonne l'odeur. L'apprentissage d'un test de discrimination olfactif de type GO/NO GO amplifie ce pattern d'activité (**Figure III-7**). Ce changement de dynamique oscillatoire entre les fréquences gamma et bêta est caractéristique de l'échantillonnage de l'odeur chez l'animal éveillé et a été rapporté dans de nombreuses études au niveau du BO (Chery et al., 2014; Lepousez and Lledo, 2013; Martin et al., 2004b) et du CP (Martin et al., 2006).

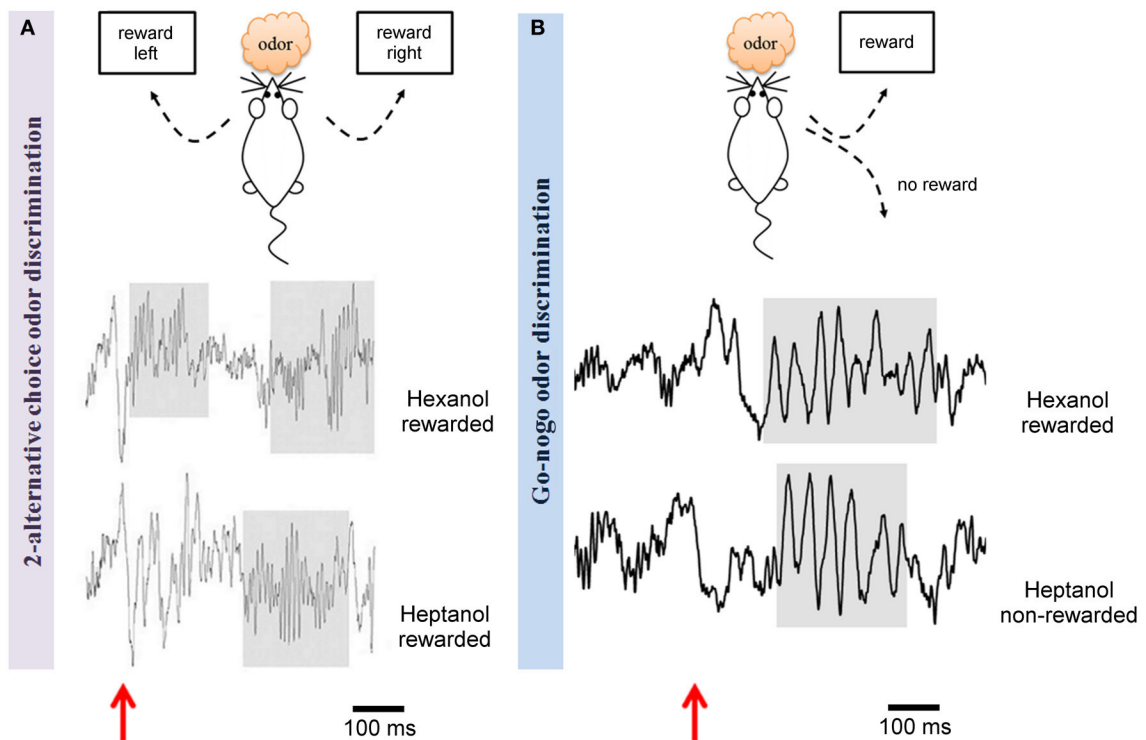


Figure III- 7 : la discrimination d'odeurs dans deux tests comportementaux différents induisent des rythmes oscillatoires distincts au niveau du BO.

Les deux tests comportementaux, le test de GO/NO GO (B) et le test à deux choix alternatifs (A), sont schématisés sur la figure du haut. La principale différence entre les deux est que dans le test à deux choix alternatif, les deux odeurs utilisées sont récompensées, tandis que dans le test de GO/NO GO, une odeur n'est pas récompensée (ici, l'heptanol). Dans les deux cas, la même concentration d'odeurs était utilisée.

Les figures du bas montrent des exemples de signaux brut de PCL, enregistrés au niveau du BO, après apprentissage des différents tests. Les flèches rouges représentent le début de l'odeur. Les encadrés gris sur les différents signaux de PCL montrent que dans le test à deux choix alternatif, les odeurs évoquent une activité oscillatoire dans la bande de fréquence gamma (65-85 Hz). Tandis que dans le test de GO/NO GO, l'échantillonnage des odeurs est associé avec une activité oscillatoire plus lente, dans la bande de fréquence bêta (15-40 Hz). **Il est important de noter ici que les deux odeurs, récompensée et non récompensée, évoquent des oscillations bêta dans le test de GO/NO GO.** D'après (Martin and Ravel, 2014).

b) 3. Les oscillations bêta (15-35 Hz)

Les oscillations dans la bande bêta se caractérisent par une fréquence comprise entre 15 et 35 Hz en fonction du modèle et de la condition anesthésiée ou éveillée (Kay et al., 2009; Neville and Haberly, 2003). Les activités bêta émergent au sein du BO (Adrian, 1942) et des cortex olfactifs (Vanderwolf and Zibrowski, 2001) de manière spécifique à la présentation de l'odeur, et n'apparaissent pas en activité spontanée, contrairement aux oscillations gamma.

Même si l'origine des oscillations bêta reste à ce jour moins bien connue que celle du gamma, l'interaction entre le BO et le CP semble indispensable à leur expression (Martin et al., 2006). Ainsi, contrairement aux oscillations gamma, générées localement au sein du BO, les oscillations bêta semblent plutôt émerger des interactions bulbe-piriforme et requièrent une connectivité intacte entre ces structures.

La puissance de ces oscillations augmente avec l'apprentissage d'une odeur, dès que l'odeur a acquis un sens comportemental chez l'animal. Cet effet de l'apprentissage est observé dans de nombreuses structures associées aux traitements de l'information olfactive (le BO, le CP, le cortex entorhinal et l'hippocampe) et pour une grande variété de paradigmes expérimentaux, suggérant un rôle de ces oscillations dans l'**apprentissage** et la **mémorisation** d'une odeur.

Rôle des oscillations bêta dans le circuit cognitif

La présence ou non des oscillations bêta semble dépendante du test comportemental et de la stratégie cognitive employée pour le résoudre. Dans Le test de GO/NO GO, plusieurs études ont montré une augmentation de la puissance du bêta durant l'apprentissage, et ce indépendamment de la valence des stimulations (les odeurs récompensées et non récompensées (CS+ et CS-) (Martin et al., 2004b, 2006). De plus, il semble que les oscillations bêta **dépendent de la nature chimique de l'odeur**. Des odeurs distinctes évoquent des oscillations bêta d'amplitudes différentes, indépendamment du fait qu'elles soient ou non récompensées (Martin et al., 2004b). Ces données montrent que les oscillations bêta transmettraient certaines caractéristiques des odeurs et reflèteraient également **la signification de l'odeur acquise pendant l'apprentissage**.

Nous avons déjà rencontré le test à deux choix alternatifs qui, contrairement au test de GO/NO GO, est symétrique. Ce test semble être plus complexe à apprendre pour les rongeurs; les animaux progressent plus lentement et ont une performance finale en général plus faible que pour le test de GO/NO GO (Martin and Ravel, 2014). Dans l'étude de Beshel et collaborateurs qui a utilisé ce test (Beshel et al., 2007), des oscillations bêta sont également observées dans le BO et le CP durant les premières sessions d'apprentissage, mais elles disparaissent progressivement (Kay and Beshel, 2010).

Comment expliquer ces différences d'activités oscillatoires entre les deux tests comportementaux de GO/NO GO et de deux choix alternatifs ?

Une possibilité serait que les oscillations bêta et gamma correspondraient à différents procédés cognitifs relatifs à l'odeur. Le rythme bêta pourrait être nécessaire durant l'acquisition d'une discrimination, afin de fixer un large réseau de structures cérébrales distantes nécessaires au codage de l'odeur. Les oscillations gamma seraient nécessaires lorsque la résolution du test comportemental requière une discrimination sensorielle plus fine. Cette modification d'activité oscillatoire permettrait un traitement plus rapide et efficace de l'odeur, avec moins de dépense énergétique.

L'hypothèse que les rythmes bêta et gamma soient deux mécanismes distincts prenant place à différents moments d'un apprentissage est en accord avec l'idée proposée par Engel et Fries (Engel and Fries, 2010). L'activité oscillatoire bêta dominerait lorsque des traitements descendants (top down) de l'information sont majoritaires, tandis que l'activité gamma reflèterait plutôt le traitement local ascendant (bottom-up) des entrées sensorielles. De plus, les oscillations bêta, de fréquence relativement lente, signent le plus souvent la synchronisation à distance entre le BO et les autres structures corticales (Chapuis et al., 2009; Gourévitch et al., 2010; Martin et al., 2004b). Elles permettent des interactions sur de longues distances (Kopell et al., 2000). La puissance des oscillations bêta augmente spécifiquement pour les odeurs apprises, et retombe au début de chaque présentation de nouvelles odeurs. Si l'apprentissage est continué après le critère, la puissance du bêta diminue en fonction du surentrainement (Martin et al., 2007). Cependant, une fois la discrimination achevée, si les animaux sont mis au repos et non testés pendant une longue période (d'une semaine à un mois), les oscillations bêta apparaissent plus fortes que jamais. Cet effet est observé après un conditionnement appétitif ou aversif (Chapuis et al., 2009; Martin et al., 2004b). Toutes ces observations suggèrent que le rythme bêta serait nécessaire pour lier ensemble les éléments d'un large réseau cérébral, contribuant ainsi à la construction d'une **mémoire des informations olfactives**.

Les oscillations gamma, au contraire, reflèteraient le traitement local des stimulations. Elles sont associées avec l'état basal d'un réseau olfactif limité au BO et à la partie antérieure du CP. Cette activité de base pourrait être modulée en puissance durant un apprentissage olfactif selon les conditions expérimentales (**Figure III-8**).

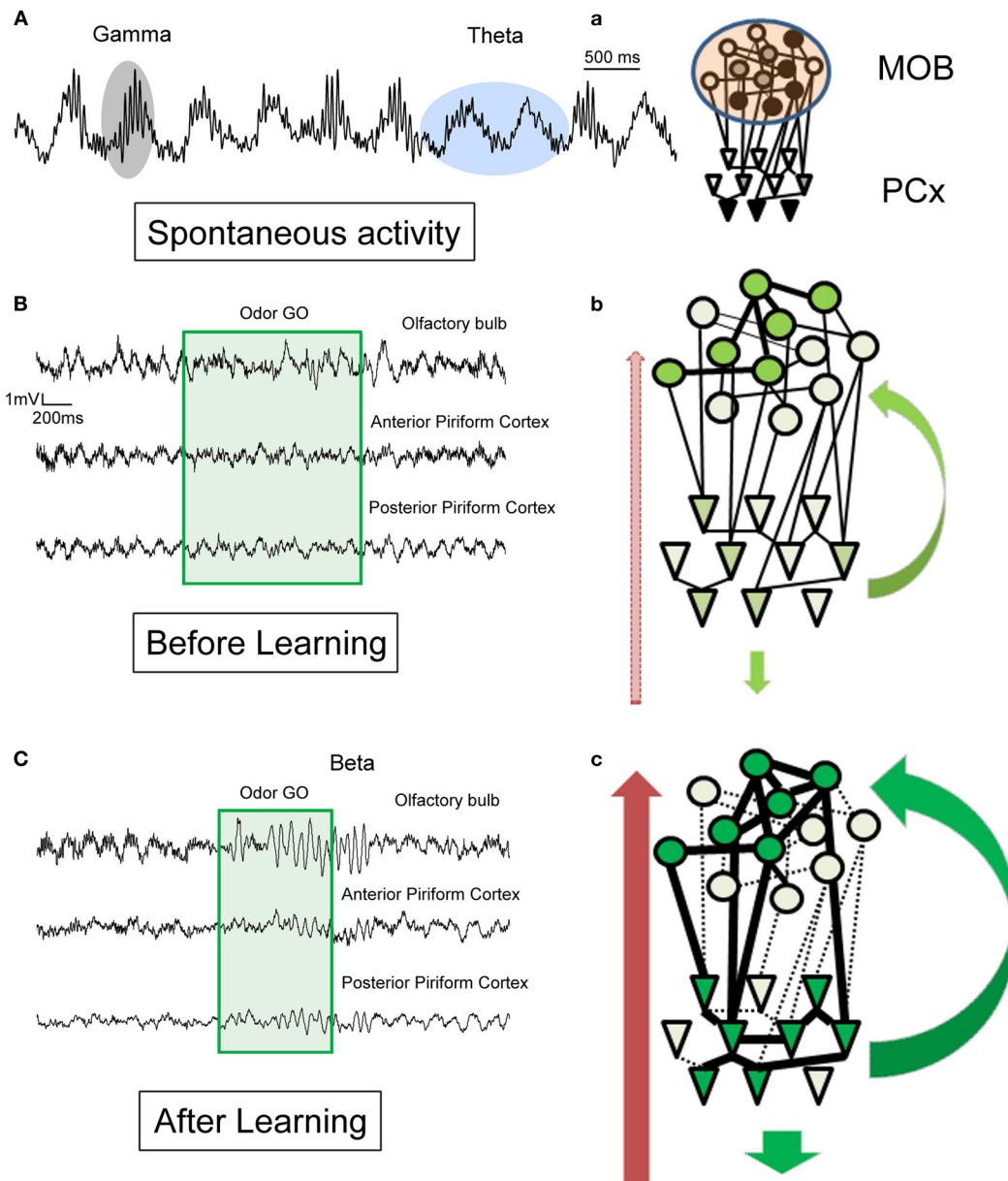


Figure III- 8 : modification des activités oscillatoires bêta et gamma au niveau du BO et du CP pendant l'apprentissage d'un test de GO/NO GO

Les figures A, B, C montrent des exemples de signaux de PCL au sein du BO en absence de stimulation olfactive (A), et au sein du BO et du CP antérieur et postérieur avant (B) et après (C) un apprentissage olfactif de type GO/NO GO. Les figures a à c correspondent aux représentations schématiques du réseau BO-PC et des modulations centrifuges. Le niveau de neuro-modulation est représenté par la flèche rouge à gauche. Le niveau de feedbacks corticaux est représenté par la flèche verte sur la droite. **En l'absence d'odeur**, les deux structures sont dominées par des activités oscillatoires thêta et gamma (A et a). L'activité gamma est transmise du BO vers le CP. **Avant l'apprentissage**, durant l'échantillonnage de l'odeur, l'activité gamma est réduite (B). Il n'y a pas de réelle coordination du réseau (b). **Durant l'apprentissage** (C), l'échantillonnage de l'odeur est associé à une activité oscillatoire bêta. Les cellules mitrales du BO et pyramidales du CP renforceront leurs connexions (c), résultant en un transfert plus rapide et efficace de l'information olfactive. Cette coordination est sous l'influence de feedback corticaux et de fibres neuromodulatrices. D'après (Martin and Ravel, 2014).

c) Un codage multisensoriel des odeurs au sein du cortex piriforme

Le CP est un cortex hautement connecté de par les relations entre ses subdivisions antérieure et postérieure, et aussi ses nombreuses connexions avec d'autres régions corticales. Plusieurs études anatomiques ont ainsi montré que ce cortex reçoit des informations provenant de différentes modalités sensorielles. Il reçoit par exemple des projections du cortex auditif primaire (Budinger et al., 2006), du cortex gustatif (Maier et al., 2015) et même de la rétine (Pickard and Silverman, 1981). De plus, il établit des connexions réciproques avec le cortex périrhinal (Agster and Burwell, 2009; Burwell and Amaral, 1998), qui est un cortex multisensoriel. Cette importante connectivité intra et inter corticale supporte l'idée que son rôle serait celui d'un **cortex associatif**, capable de construire une perception d'un "**objet odorant**" à partir des nombreux composés chimiques qui le composent (Johnson et al., 2000). Plusieurs auteurs ont ainsi postulé que le CP serait une véritable structure de **mémoire olfactive**, optimisée pour le stockage de la représentation des odeurs et capable de les reconnaître en les comparant à des représentations internes mémorisées (Bekkers and Suzuki, 2013; Illig and Haberly, 2003). Un tel mécanisme semble particulièrement important en olfaction: dans l'environnement, il est rare qu'un stimulus olfactif ait exactement les mêmes composés, avec exactement les mêmes proportions, et ils apparaissent souvent dégradés ou bruités. Ainsi, aucune rose n'a exactement la même odeur, mais le CP serait capable de s'affranchir de ces variations pour construire un percept unique de "rose". Ce mécanisme permettrait une certaine stabilité dans la représentation d'un "objet" olfactif (Barnes et al., 2008).

Cette mémoire des odeurs au sein du CP serait multimodale. En effet, de plus en plus d'études montrent que **le CP est un cortex multisensoriel**, influencé par plusieurs modalités différentes. Une étude de Gottfried (2003) a par exemple montré que la perception olfactive chez l'Homme est fortement influencée par des indices visuels. Dans cette étude, les sujets participaient à un test de détection olfactif, dans lequel des odeurs et des images étaient délivrées ensembles ou séparément. Les auteurs ont mis en évidence une facilitation de la détection des odeurs lorsque des indices visuels congruents étaient présentés en même temps (Gottfried and Dolan, 2003). Dans la même optique, une étude plus ancienne avait montré une influence de la couleur sur l'identification d'une odeur: des sujets identifiaient plus rapidement et correctement une odeur de cerise lorsqu'elle était présentée dans un liquide de couleur rouge comparé à sa présentation dans un liquide clair (Zellner et al., 1991). Des interactions entre olfaction et vision interviennent donc pour faciliter et améliorer la détection et l'identification des odeurs. Le CP semble être impliqué dans de telles interactions multisensorielles odeur-vision (Voir chapitre 1, Partie IV, 4), études de Gottfried et al., 2004; Karunanayaka et al., 2015). Le CP est d'ailleurs capable d'acquérir très rapidement une association entre une image et une odeur (Karunanayaka et al., 2015) : une seule présentation d'une paire odeur-image peut induire une activité du CP lorsque seul l'indice visuel est présenté. Mais la vision n'est pas la seule modalité capable d'influencer le CP. Adrienn Varga et Daniel Wesson (Varga and Wesson, 2013) ont montré que 29% des neurones du cortex piriforme antérieur ont des **réponses évoquées au son**

chez la souris. Il est également influencé par des informations gustatives. L'équipe de Don Katz a montré que certains neurones du cortex olfactif étaient activés en réponse à des stimulations gustatives (Maier et al, 2012). Et, récemment, la même équipe a montré que la perception olfactive est influencée par l'activité du cortex gustatif (Maier et al, 2015) : lorsque le cortex gustatif est inactivé chez des rats, les animaux sont incapables de reconnaître des odeurs précédemment apprises. Enfin, d'autres auteurs ont mis en évidence que l'activité de ce cortex était modulée par les informations tactiles (Ye et al., 2012).

En résumé, s'il a longtemps été considéré comme une aire olfactive primaire, le cortex piriforme remplit plutôt des fonctions traditionnellement observées dans les cortex associatifs. C'est un cortex multisensoriel, capable de répondre à des stimulations de plusieurs modalités. Il détecte et apprend les corrélations entre des informations purement olfactives et un large répertoire d'informations comportementales, cognitives et contextuelles (Gire et al., 2013a; Gottfried, 2010; Haberly, 2001). Ce cortex serait un véritable lieu de **mémoire multimodale liée aux odeurs** et contribuerait à la construction d' "**objet**" odorant (Gottfried et al., 2004b) (**figure III-9**).

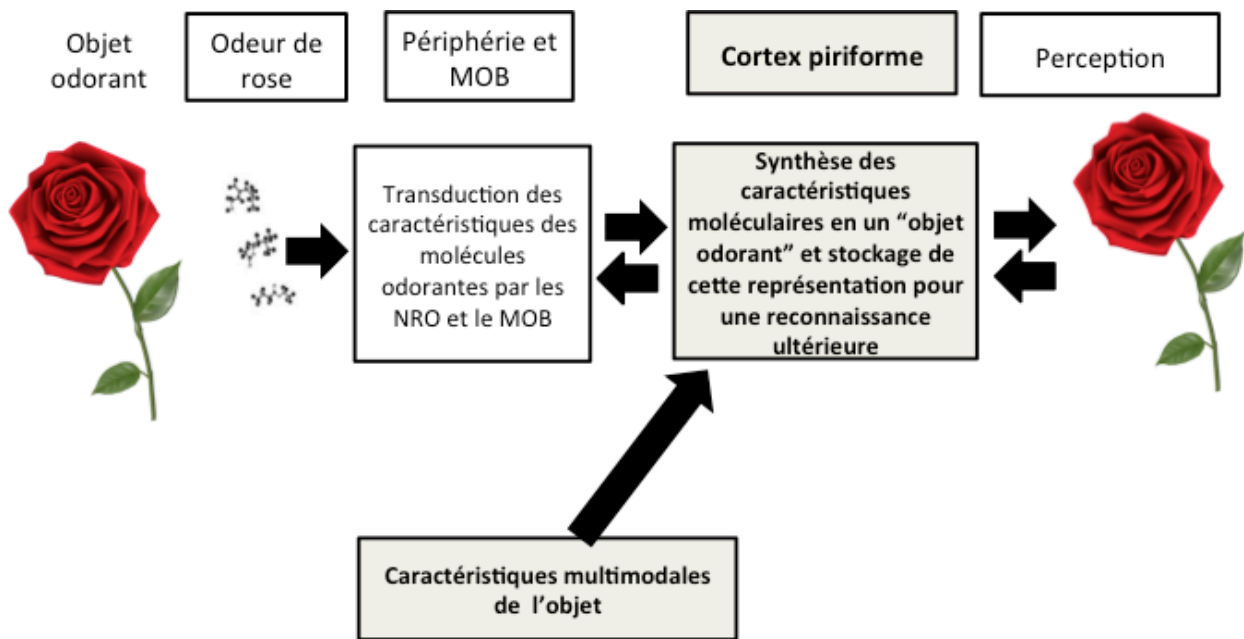


Figure III- 9 : rôles hypothétiques du cortex piriforme dans la perception des odeurs

Le cortex piriforme synthétiserait les caractéristiques concomitantes des molécules odorantes, extraites par les neurones récepteurs olfactif (NRO) et le bulbe olfactif (MOB), en un objet odorant unique. Cette synthèse implique une plasticité synaptique et permettrait aux combinaisons de molécules odorantes familières d'être rapidement traitées et identifiées comme des objets odorants. Ces objets possèdent certainement des caractéristiques multimodales, également prises en compte par le système. Le cortex olfactif serait également capable de moduler l'information d'après les précédentes représentations de l'objet, stockées en mémoire, et l'état comportemental du sujet. Figure modifiée à partir de (Wilson et al., 2006).

II) Présentation du système auditif

La perception auditive remplit un grand nombre de fonctions diverses :

- Elle nous informe sur notre environnement et les objets qui nous entourent très rapidement. Nous pouvons par exemple entendre le son des voitures avant de les voir.
- Elle nous alerte sur la proximité, la localisation et la direction des sources sonores. La rapidité des réponses auditives aux indices acoustiques facilite, par exemple, l'orientation précoce de la tête et du corps.
- Elle nous permet également de reconnaître les différentes sources sonores. On parle de signature acoustique de la source. Nous reconnaissons ainsi les voix ou même les pas de personnes connues.
- Nous pouvons citer son rôle primordial pour la communication chez la plupart des espèces animales. Chez l'Homme, malgré la prédominance de la vision, une large part des communications se fait par l'intermédiaire du système auditif.
- Enfin d'un point de vue culturel, ce système est également primordial dans la perception et l'appréciation de stimulations sonores complexes comme la musique.

Pour ces raisons et bien d'autres, l'audition constitue un sens particulièrement important.

1) Qu'est-ce qu'un son ?

Un son apparaît à la suite d'une perturbation du milieu aérien ; il en résulte de rapides fluctuations de la pression qui se propagent sous la forme d'une onde. Comme tous les phénomènes ondulatoires, les ondes sonores se caractérisent par quatre paramètres principaux : la forme de l'onde, sa phase, son amplitude (généralement exprimée en décibels ou dB) et sa fréquence (exprimée en cycle par seconde ou hertz, Hz). Ces vibrations aériennes ont un effet sur le système auditif humain si leur fréquence est comprise entre 20 et 20.000 Hz. Au-dessous de 20 Hz on obtient des infrasons et au-dessus de 20.000 Hz des ultrasons non perçus par l'homme. Toutes les espèces ne sont pas sensibles à la même gamme de fréquences. Beaucoup de petits mammifères sont sensibles à de très hautes fréquences, mais pas aux basses fréquences. Certaines espèces de chauves-souris, par exemple, sont sensibles à des sons atteignant 200 kHz, mais leur limite inférieure est aux alentours de 20 kHz, c'est à dire la limite supérieure de l'audition normale des jeunes enfants. Un son peut ne comporter qu'une seule fréquence, mais la plupart des sons de l'environnement sont composés d'un ensemble de fréquences qui constitue le spectre (Livre "Neurosciences", édition de Boeck, Purves et al., 2008). La plupart des sons de l'environnement sont compris entre 30 et 90 décibels d'intensité. Les sons inférieurs à 30 dB n'attirent pas l'attention car ils sont masqués par des sons plus forts. On ne trouve des niveaux supérieurs à 90 dB que dans la vie professionnelle (industrie, armée, artisanat...) et dans les activités de loisirs (chasse, musique, sports mécaniques). Des sons supérieurs à 120 dB sont extrêmement dangereux pour l'oreille humaine.

Le système auditif transforme les ondes sonores en activité nerveuse. C'est un système complexe avec une partie périphérique importante et composée de l'oreille externe, l'oreille interne, plusieurs structures du tronc cérébral et enfin du corps genouillé médian du thalamus. Les axones du corps genouillé médian gagnent ensuite la première structure corticale auditive, le cortex auditif primaire (A1), puis des structures auditives plus associatives. Dans le cadre de cette thèse, je décrirai très brièvement le système auditif périphérique, et ensuite le cortex auditif primaire.

2) Anatomie fonctionnelle du système auditif

a) le système auditif périphérique

La structure de l'oreille est généralement décrite en trois parties : externe, moyenne et interne. La partie externe assure la réception du signal. Elle est composée du pavillon dont la forme permet de capter et de concentrer les vibrations qui seront acheminées à travers le canal auditif vers l'oreille moyenne. Cette dernière constitue un appareil de transmission composé du tympan et des osselets. La membrane du tympan oscille sous l'effet des fluctuations de l'onde acoustique dans le conduit auditif. Le signal est alors amplifié et transformé en vibrations mécaniques qui provoquent le mouvement des trois osselets : le marteau, l'enclume et l'étrier. Le mouvement de l'étrier transmet les vibrations à la fenêtre ovale de la cochlée dans l'oreille interne.

L'oreille interne est composée de l'appareil vestibulaire, organe de l'équilibre, et de la cochlée. Cette dernière est la structure responsable de la transformation du signal sonore physique en un signal physiologique. Elle est composée d'un canal osseux enroulé sur lui-même en contact avec l'étrier au niveau de la fenêtre ronde. Ce canal est subdivisé en trois compartiments : la rampe vestibulaire et la rampe tympanique (remplies de périlymphe) et le canal cochléaire. La rampe tympanique et le canal cochléaire sont séparés par la membrane basilaire, sur laquelle repose l'organe de Corti. Cet organe contient les cellules ciliées responsables de la transduction du signal. Schématiquement, les vibrations du tympan transmises à la fenêtre ovale provoquent un mouvement de va-et-vient de la périlymphe qui déforme le canal cochléaire et fait vibrer les fibres élastiques de la membrane basilaire. La vibration de la membrane basilaire excite l'organe de Corti (et donc les cellules ciliées) situé à son contact. Il en résulte une traduction du message vibratoire en influx nerveux. L'influx nerveux transite ensuite par le nerf auditif pour être transmis aux centres auditifs cérébraux où il va être décodé et interprété.

La propriété fondamentale de la cochlée est que la distance de propagation d'une onde sonore dans les rampes tympanique et vestibulaire dépend de sa fréquence. Les sons à haute fréquence se propagent peu, et induisent une déflexion maximale de la membrane basilaire proche de la base de la cochlée. A l'inverse, les sons de basse fréquence se

propagent plus loin et induisent une déformation maximale de la membrane basilaire proche de l'apex de la cochlée. L'amplitude de la déformation étant proportionnelle à la quantité de neurotransmetteur libérés, on voit que la cochlée agit comme un filtre découpant le son en bandes de fréquence (Bear et al., 1996; Nobili et al., 1998). Cette organisation spatiale correspondant à l'organisation en fréquence du stimulus est nommée **tonotopie**, et est une propriété conservée tout au long des voies auditives principales.

b) Les relais sous corticaux

Le nerf auditif projette sur le noyau cochléaire ipsilatéral. Au-delà du noyau cochléaire, les voies auditives se dispersent et l'information auditive est analysée dans plusieurs noyaux localisés dans le tronc cérébral (complexe olivaire, lemnisque latéral). L'anatomie des voies auditives sous corticales est décrite en détail dans le livre de (Huijzen et al., 2008). Toutes ces voies convergent vers le colliculus inférieur où elles forment des synapses sur les cellules relais. Une vision répandue est que le rôle des différentes voies en amont du colliculus consiste à séparer les différentes informations extraites du signal acoustique et à les traiter de manière parallèle, avant de les réunifier au niveau du colliculus inférieur. Cette extraction concerne avant tout les indices liés à la détection de sources sonores (Bear et al., 1996; Grothe et al., 2010; Huijzen et al., 2008; Irvine, 1992). Les projections du colliculus inférieur ciblent principalement le corps genouillé médian du thalamus, dernier relais sous-cortical de l'information auditive. Ce dernier projette sur le premier relais cortical de l'information auditive: le cortex auditif primaire **(A1) (Figure III-10)**. Le système auditif permet le traitement de l'information auditive très rapidement: il faudra moins de 20 millisecondes pour que les ondes sonores captées au niveau de l'oreille externe soient transmises au cortex chez l'humain (Liegeois-Chauvel et al., 1991), et une dizaine de millisecondes chez le rat.

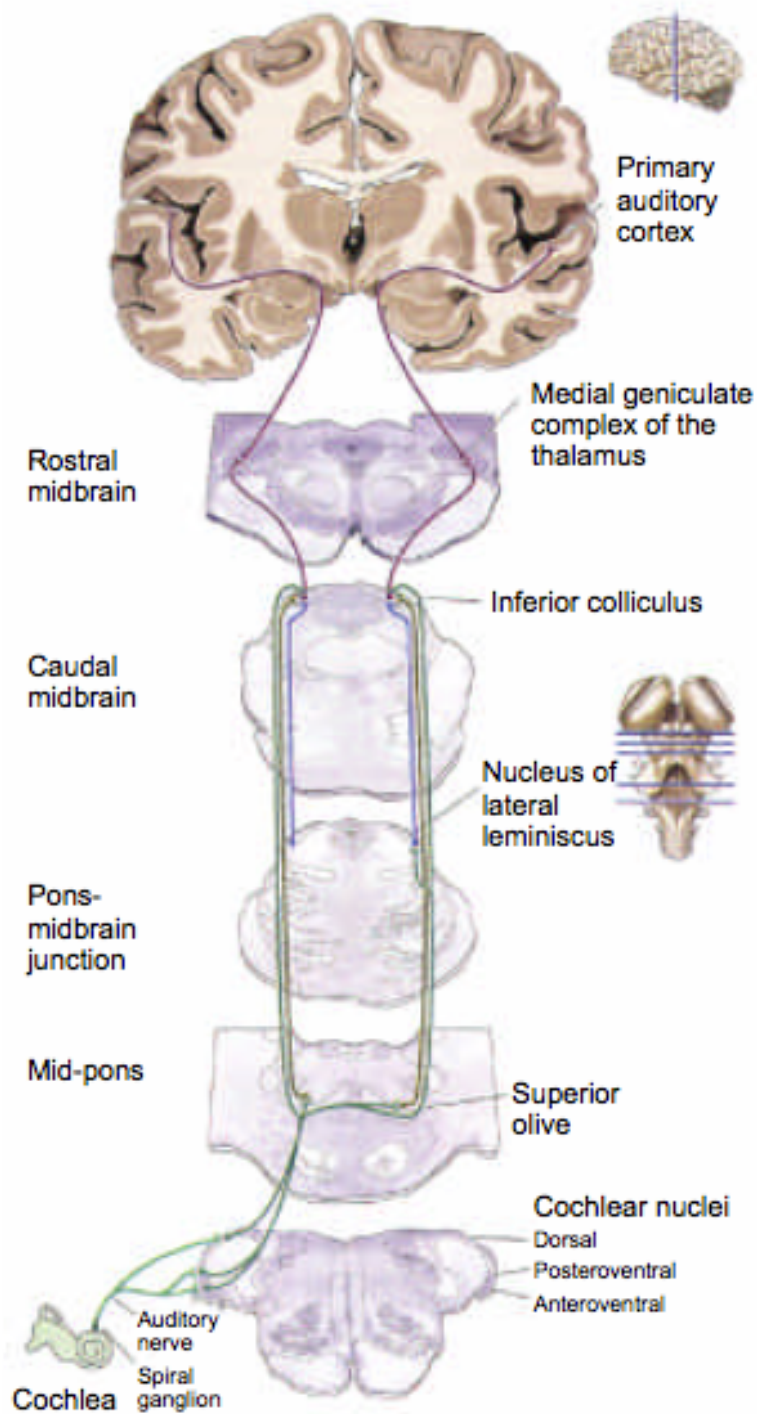


Figure III- 10 : présentation des voies auditives ascendantes.

D'après (Purves et al., 2001)

c) Le cortex auditif primaire

Le cortex auditif est localisé au niveau temporal, et est subdivisé en plusieurs aires corticales suivant des critères anatomiques et physiologiques. Le nombre d'aires identifiées est extrêmement variable suivant l'espèce étudiée : on en dénombre six chez la gerbille (Thomas and López, 2003) treize chez le chat (Lee and Winer, 2005), et jusqu'à douze ou plus chez le macaque (Kaas and Hackett, 1998). Chez le rat, le modèle utilisé dans cette thèse, une importante controverse existe sur leur nombre précis puisqu'entre 1988 et 2007, plusieurs études sont arrivées à des conclusions différentes. Il y aurait une (Sally and Kelly, 1988), trois (Shi and Cassell, 1997) ou cinq (Polley et al., 2007) aires auditives chez cet animal. Dans tous les cas, chez l'ensemble des mammifères étudiés à ce jour, on distingue un cœur d'aires primaires (en général deux) organisés tonotopiquement au centre (core), et des aires secondaires organisées en ceintures autour (belt, parabelt). De ce fait, il n'est pas possible de parler du « cortex auditif » comme d'un tout, mais plutôt comme d'une collection d'aires anatomiquement connectées entre elles, certaines étant topographiquement organisées et d'autres non.

La plus grande aire primaire se nomme A1. A1 reçoit les informations auditives en provenance du corps genouillé médian du thalamus. C'est un cortex classique, composé de 6 couches. Antérieurement à A1 une zone plus réduite présentant une tonotopie inverse est présente chez le rat, comme chez bon nombre de mammifères (chat, cobaye), l'aire auditive antérieure (anterior auditory field ou AAF en anglais) (Rutkowski et al., 2002). Dorsalement, un certain nombre d'aires non-tonotopiques mais auditives, présentant notamment des latences de réponses plus longues et une moindre sélectivité fréquentielle, sont décrites. Ces aires auditives secondaires reçoivent des projections provenant du corps genouillé médian ainsi que du pulvinar, et sont connectées de façon réciproque avec les aires auditives primaires. Ces dernières envoient majoritairement leurs projections sur les aires auditives secondaires et envoient également des projections feedbacks vers différentes structures du mésencéphale et du thalamus. De plus, des études de traçage neuronal ont montré que A1 est connecté avec des nombreuses régions sensorielles, incluant le cortex piriforme, le cortex occipital et le cortex somatosensoriel, ainsi que des régions associatives, dont le cortex pariétal et le cortex périrhinal (Budinger et al., 2006; Burwell and Amaral, 1998; Falchier et al., 2002) (**Figure III-11**). Nous avons vu dans la première partie de cette introduction que le cortex auditif primaire n'est pas seulement le premier lieu cortical de traitement de l'information auditive, c'est aussi un lieu de convergence multimodale, capable de réagir à des stimulations de modalités différentes (Schroeder and Foxe, 2005).

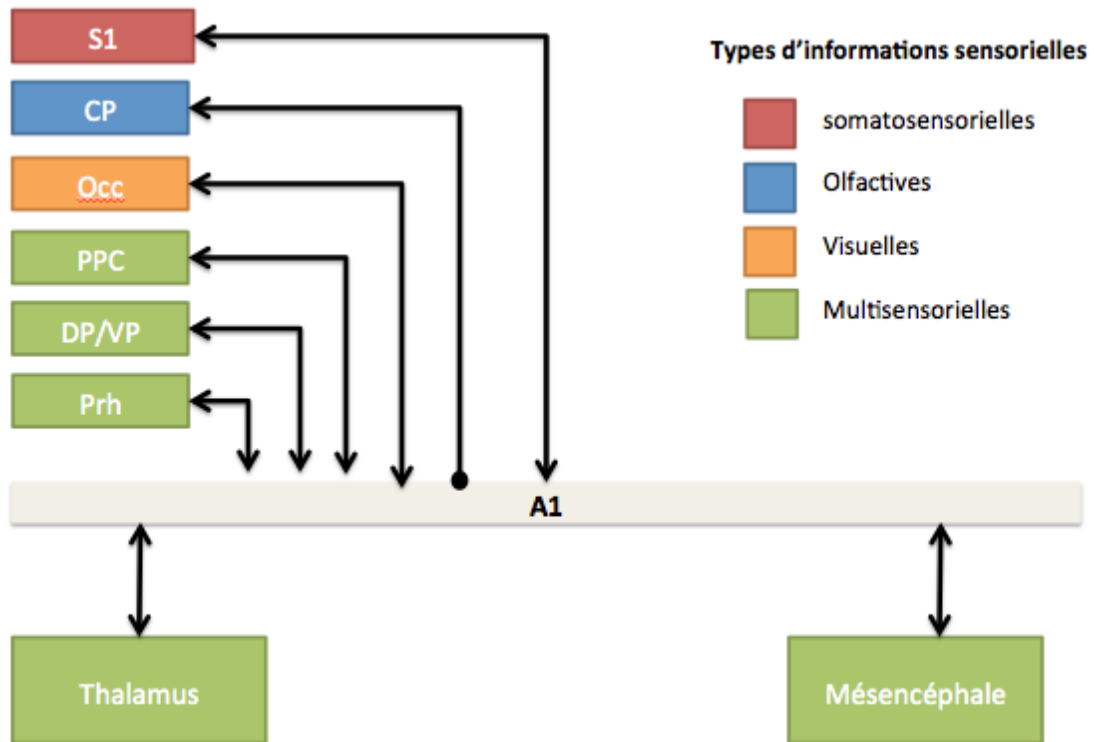


Figure III- 11 : connexions multimodales du cortex auditif primaire.

A1: cortex auditif primaire, S1: cortex somatosensoriel primaire, CP: cortex piriforme; Occ: cortex occipital, PPC: cortex pariétal postérieur, DP/VP: cortex pariétal ventral/dorsal, Prh: cortex périrhinal. Il est important de noter ici que A1 projette sur le CP, mais que le CP n'envoie pas de projections vers A1. Figure modifiée à partir de (Budinger et al., 2006).

3) Le codage de l'information auditive

a) codage spatial

L'organisation spatiale des neurones de A1 forme **une carte tonotopique** : les hautes fréquences sont représentées au niveau antérieur du cortex tandis que les basses fréquences sont représentées au niveau postérieur (Kilgard and Merzenich, 1999). Il y a donc un véritable codage spatial de l'information auditive (**figure III-12**).

b) le codage temporel

Il existe également un codage temporel de la réponse au son. Dans chaque partie du système, certains neurones ont la capacité de synchroniser leur fréquence de décharges de potentiels d'action avec les variations temporelles du stimulus. C'est le principe de « calage de phase » ou « phase locking ».

Pourtant, lorsque l'on enregistre l'activité de PCL du système auditif, ce dernier apparaît de prime abord beaucoup moins oscillatoire que le système olfactif que nous venons de voir. Cela pourrait être dû au fait que le cortex auditif possède déjà un code neuronal temporel avec le "phase locking". L'activité oscillatoire pourrait alors s'avérer moins importante pour le codage et l'organisation temporelle des informations sonores. Néanmoins, de plus en plus d'études chez l'Homme et l'animal mettent en évidence la présence d'activités oscillatoires au sein du cortex auditif. Lorsqu'elles sont présentes, ce sont surtout les oscillations gamma, induites ou évoquées, qui sont observées. Mais contrairement au système olfactif, ces oscillations gamma n'apparaissent pas en bouffées, elles durent moins longtemps et en général apparaissent sur quelques cycles seulement. Un autre point d'importance que j'aimerais souligner ici, est que la dénomination "gamma" des oscillations du cortex auditif couvre une bande de fréquence généralement beaucoup plus large et bien moins délimitée en fonction des études (pouvant aller de 20 à 150 Hz suivant les auteurs), que celles observées au niveau du système olfactif.

Les oscillations gamma au niveau du cortex auditif seraient dues aux interactions avec le thalamus (Brett and Barth, 1997).

Dans cette partie, je détaillerai d'abord les études de l'activité oscillatoire du système auditif chez l'Homme, puis j'aborderai les études chez les modèles animaux.

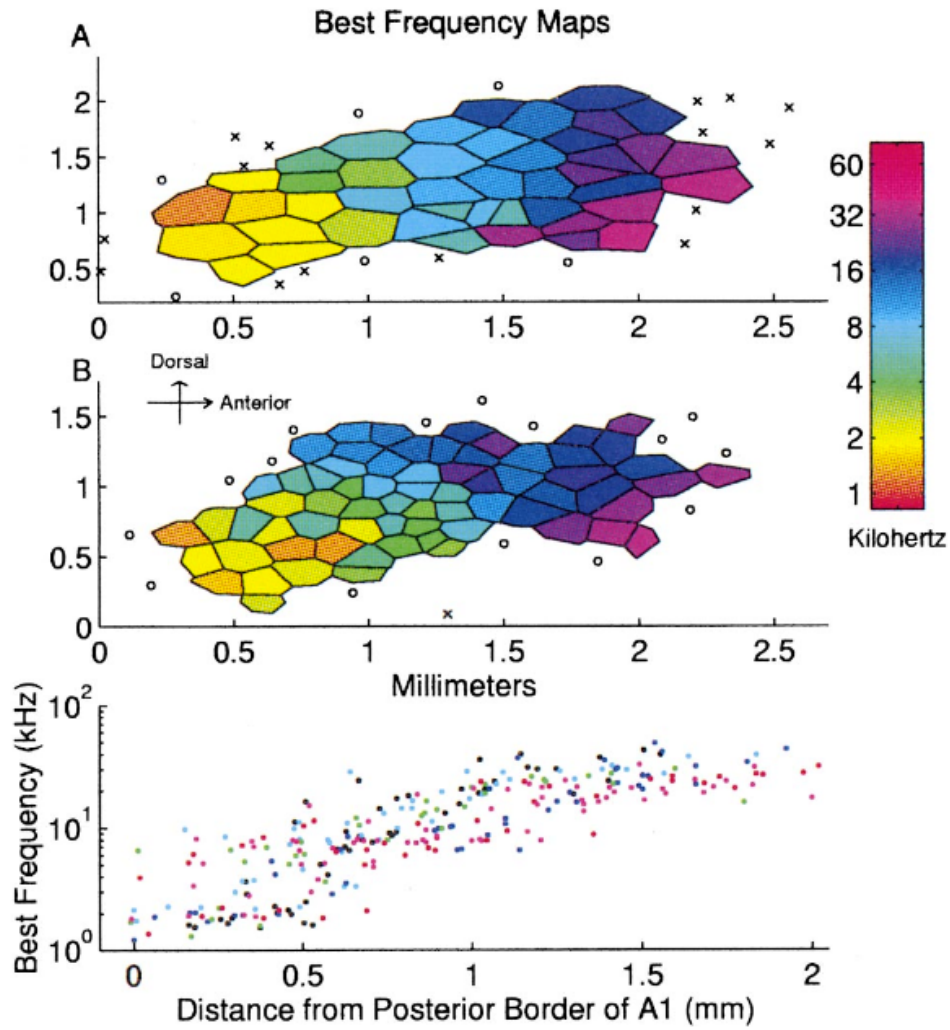


Figure III- 12 : représentations de cartes tonotopiques du cortex auditif primaire de deux rats adultes.

L'échelle de couleur représente chaque fréquence préférentielle en fonction des sites d'enregistrements chez deux animaux (A et B). Les sites marqués par des ronds ou des croix ne répondaient pas aux stimulations sonores. D'après (Kilgard and Merzenich, 1999).

b) 1. études chez l'Homme

Chez l'Homme, de nombreuses études ont montré la présence d'oscillations gamma dans le cortex auditif durant l'écoute de sons simples. Une critique commune à presque toutes les études suivantes est que la technique EEG utilisée ayant une résolution spatiale limitée, ces oscillations sont souvent décrites dans la zone temporelle mais ne sont pas nécessairement dans A1. D'autre part, les durées d'oscillations sont souvent faibles (un ou deux cycles), ce qui peut questionner l'existence réelle d'oscillations stationnaires. En parcourant la littérature, nous garderons à l'esprit ces réserves, qui rappellent que le cortex auditif est en tous les cas intrinsèquement moins oscillatoire que les aires olfactives par exemple.

Deux types de réponses oscillatoires gamma peuvent être déclenchées par une stimulation auditive: **une réponse gamma évoquée et une induite** (Bertrand and Tallon-Baudry, 2000).

La réponse gamma évoquée (environ 40 Hz) a été décrite pour la première fois dans la modalité auditive en réponse au son (Pantev et al., 1991; Ribary et al., 1991). Cette réponse est transitoire, elle est généralement observée dans les premières 100 ms suivant un stimulus auditif et elle est calée en phase avec le début de la stimulation.

Ce gamma "évoqué" a été interprété comme une résonance naturelle des fréquences du cerveau, et est considéré comme la superposition des composants évoqués précoces et transitoires par la stimulation sonore.

La réponse gamma induite a aussi été observée en EEG chez l'Homme. Ces oscillations ne sont pas calées en phase avec le stimulus auditif. Comme nous l'avons vu au chapitre II, selon les hypothèses de représentation de l'objet ("Object representation hypothesis") et de liage perceptif ("perceptual binding hypothesis"), ces oscillations gamma induites correspondraient au mécanisme neuronal permettant à différentes aires corticales, impliquées dans le traitement de différents composants d'un même objet, d'interagir ensemble (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999).

En accord avec cette hypothèse dans le système auditif, les résultats de Bidet-Caulet et collaborateurs (Bidet-Caulet et al., 2008) ont montré que les oscillations gamma induites (50-90 Hz) enregistrées en intra-cranial chez l'Homme au niveau du gyrus temporal supérieur, sont plus fortes lorsque deux sons sont groupés ensemble et perçus comme un même son complexe.

L'activité oscillatoire du système auditif a aussi été observée en réponse à des sons complexes comme la parole. Concernant ces stimuli particuliers, différents rythmes seraient liés à différentes représentations (phonèmes, syllabes, mots) (Hyafil et al., 2015). Certaines études ont permis de mettre à jour des synchronisations dans la bande gamma associées à la compréhension de la parole ou à d'autres mécanismes comme la perception d'objets auditifs cohérents (Knief et al., 2000), ou la distinction entre mots et non mots (Pulvermüller et al., 1996). Mais l'activité gamma n'est plus la seule à être observée.

En effet, certaines études ont montrés que lors de l'écoute de sons complexes, les changements d'activités oscillatoires les plus prononcés apparaissaient aux alentours de 4 Hz, correspondant au rythme thêta. Certains auteurs proposent que ces rythmes lents serviraient de guide acoustique pour signaler le rythme des syllabes (Zion Golumbic et al., 2012). Il a été récemment proposé qu'un couplage entre les oscillations lentes (thêta) et rapides (gamma) interviendrait dans la perception du langage et permettrait la combinaison hiérarchisée des phonèmes au sein des syllabes (Giraud and Poeppel, 2012). Hyafil et collaborateurs (Hyafil et al., 2015) ont utilisé des modèles pour explorer cette théorie. Leurs simulations coïncident avec les résultats expérimentaux et ont montré que le rythme thêta encoderait les syllabes dans le langage parlé, tandis que le rythme gamma encoderait plutôt les caractéristiques spécifiques de chaque phonème. Ainsi, ces deux rythmes fonctionneraient ensemble, permettant d'établir des séquences de phonèmes constituant chaque syllabe, nécessaires pour la compréhension du langage.

b) 2. Études chez l'animal

Chez l'animal, la littérature est plus conflictuelle concernant l'existence de rythmes oscillatoires au sein du cortex auditif. Les mêmes réserves sur la durée généralement très courte des « événements » oscillatoires s'appliquent également ici. Les premières études qui ont rapporté des oscillations gamma en réponse au son ont été réalisées chez l'animal anesthésié (Barth and MacDonald, 1996; Cotillon and Edeline, 2000; Delano et al., 2008). Mais ces oscillations n'étaient pas retrouvées chez l'animal éveillé (Cotillon-Williams and Edeline, 2003). Étant donné que le stimulus auditif possède déjà une dimension temporelle intrinsèque, les auteurs suggèrent que l'activité oscillatoire ne serait pas nécessaire à la perception auditive. Cependant, ces dernières années un nombre grandissant d'études a montré à l'inverse la présence d'oscillations gamma induites et évoquées par des stimulations sonores chez l'animal éveillé. Les différences de résultats pourraient être dû à l'utilisation de tests comportementaux différents ainsi que différentes méthodes d'analyses. Nous allons détailler quelques une de ces études ici.

Récemment, des oscillations gamma ont pu être observées chez l'animal éveillé pour différentes espèces et conditions expérimentales. Par exemple, Vianney-Rodrigues et collaborateurs (Vianney-Rodrigues et al., 2011), ont enregistré le signal de PCL de A1 chez des rats éveillés, durant une écoute passive de sons. Ils ont observé des oscillations évoquées par les stimulations auditives dans les bandes de fréquences basses (30–70 Hz) et hautes du gamma (90–150 Hz). Chez le singe (Steinschneider et al., 2008) ont montré une augmentation des oscillations en réponse aux sons dans une bande de fréquence beaucoup plus élevée (130-210 Hz). Medvedev et Kanwal (2008) ont, quant à eux, observé des oscillations évoquées (20-100 Hz) dans A1 en réponse à des vocalisations (sons "sociaux" utilisés par les animaux pour communiquer) chez la chauve-souris éveillée. Ces auteurs ont pu montrer que les oscillations gamma observées n'étaient pas des harmoniques des sons de vocalisations. Ils proposent que cette activité oscillatoire

permettrait le groupement perceptif des caractéristiques acoustiques d'un son complexe au sein d'une population locale de neurones. Elle pourrait ainsi avoir un rôle dans la reconnaissance d'événements sonore complexes.

Les oscillations gamma auditives semblent aussi modulées par les états comportementaux d'attention et d'éveil (Lakatos et al., 2004). Lakatos et collaborateurs ont enregistré le PCL du cortex auditif chez des chats. Les animaux étaient engagés dans une tâche de conditionnement appétitif simple, dans laquelle un stimulus visuel ou un stimulus auditif était suivi par une récompense alimentaire. Lorsque l'attention des animaux était dirigée sur un indice auditif, la puissance de l'activité gamma (20-80 Hz) du cortex auditif augmentait. Cependant, il n'y avait pas d'augmentation de puissance lorsque l'attention était dirigée sur l'indice visuel. Les auteurs concluent que l'augmentation de puissance du gamma est spécifique de la modalité et peut être attribuée à l'attention sélective.

Les oscillations gamma "induites" du cortex auditif ont également été impliquées dans des processus de mémoire (Jeschke et al., 2008). Les auteurs ont étudié les oscillations gamma induites et évoquées dans un apprentissage de type GO/NO GO chez la gerbille. Les animaux devaient discriminer un stimulus auditif "cible" de trois autres stimulations sonores. L'activité gamma induite était maximum pour le stimulus cible et se développait au fur et à mesure de l'apprentissage, suggérant une importance fonctionnelle de ces oscillations dans les processus cognitifs.

Plus récemment, les chercheurs Drew Headley et Norman Weinberger ont enregistré l'activité de PCL dans A1 lors d'un conditionnement de peur aversif chez le rat, au cours duquel un son prédit l'apparition d'un choc électrique (Headley and Weinberger, 2011, 2013). Les résultats montrent une augmentation progressive de la puissance des oscillations au cours des séances de comportement, spécifiquement dans la bande de fréquence gamma (autour de 60Hz). Cette augmentation est d'autant plus forte qu'elle est enregistrée dans des sites corticaux codant pour la fréquence du son utilisée pour la stimulation. De plus, les auteurs ont comparé la puissance des oscillations gamma induites par le stimulus conditionné durant une session, avec la réponse comportementale de peur (mesure de la bradycardie conditionnée) de la session suivante (24 heures après). Les résultats obtenus montrent que plus les oscillations gamma étaient importantes le premier jour, plus la bradycardie conditionnée était importante le jour suivant. En d'autres termes, la puissance des oscillations gamma induites par le son durant la première session de conditionnement prédit l'amplitude de la réponse comportementale conditionnée le lendemain. Cependant, cet effet prédictif des oscillations sur la réponse comportementale n'est plus valable pour les sessions suivantes: le gamma du jour 2 ne prédit pas le comportement du jour 3. Selon les auteurs, la dynamique des prédictions gamma sur le comportement suit le décours temporel de l'apprentissage de l'association son/choc. L'apprentissage prend place le premier jour, atteignant son asymptote le jour 2, et n'évolue plus après. Ces résultats suggèrent que l'influence des oscillations gamma sur les processus mnésiques dans le cortex auditif est restreinte à l'acquisition des associations.

En conclusion de cette partie, la présence d'activité oscillatoire dans le cortex auditif semble plus controversée que dans le système olfactif : c'est un système qui apparaît moins oscillatoire au premier abord. Cependant, diverses études récentes ont montré l'importance du rythme gamma dans la représentation et le traitement de stimulations sonores simples et complexes, mais également leur implication dans des processus de mémoire et d'attention.

Les systèmes olfactif et auditif, bien qu'organisés différemment, sont anatomiquement reliés. Le cortex auditif primaire envoie des projections sur le CP (Budinger et al., 2006), et ces deux structures projettent sur le cortex périrhinal (Agster and Burwell, 2009). Ce dernier pourrait permettre la synthèse des informations auditives et olfactives et serait donc important pour l'étude des interactions entre ces deux sens (**figure III-13**). Dans la partie suivante de ce chapitre, nous allons étudier plus en détails le rôle de ce cortex dans les interactions multimodales.

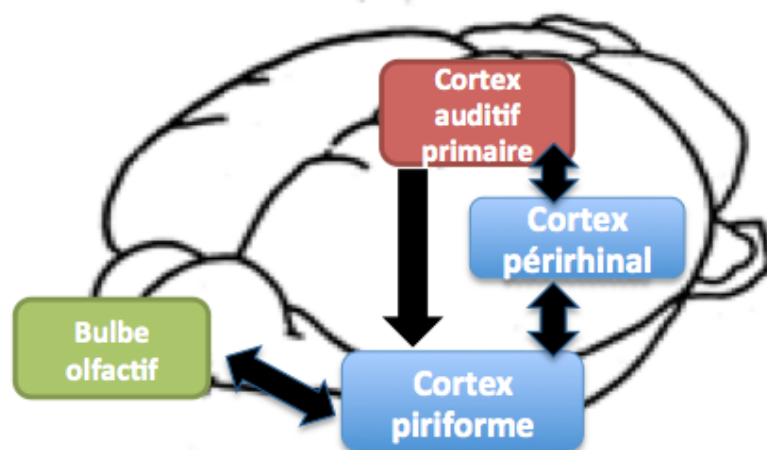


Figure III- 13: liens anatomiques entre les systèmes olfactif et auditif

Figure réalisée d'après (Agster and Burwell, 2009, 2009; Budinger et al., 2006; Furtak et al., 2007).

III) Le cortex périrhinal : un cortex associatif pour le son et l'odeur ?

Le cortex périrhinal (**Prh**) est une structure du lobe temporal. Chez le rat, ce cortex entoure le premier tiers postérieur du sillon rhinal. Il est bordé ventralement par le cortex entorhinal et dorsalement par le cortex auditif et le cortex extrastrié (Burwell et al., 1995). Au sein du réseau cortical, le cortex périrhinal établit un lien majeur entre les aires sensorielles associatives, la formation hippocampique, et l'amygdale. Chez toutes les espèces étudiées, il est actuellement bien admis qu'il s'agit d'un **cortex associatif multimodal** (Agster and Burwell, 2009; Burwell and Amaral, 1998). D'une part, des études anatomiques ont montré qu'il est interconnecté avec de nombreuses aires corticales associées à presque toutes les modalités sensorielles (Murray and Richmond, 2001) (**Figure III-14**). D'autre part, de nombreuses études comportementales chez différentes espèces animales ont montré qu'il était impliqué dans la **mémoire associative et la mémoire de reconnaissance à long terme** (Goulet and Murray, 2001; Taylor et al., 2006). Il serait essentiel pour associer les différents traits sensoriels d'un même objet, comme par exemple sa signature acoustique, son odeur ou sa forme (Murray and Richmond, 2001; Unal et al., 2012).

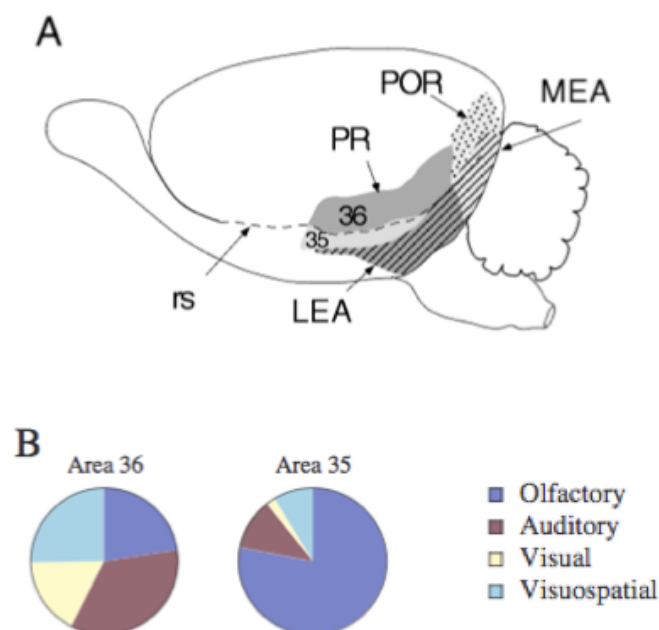


Figure III- 14 : le cortex périrhinal est un lieu de convergence de plusieurs modalités sensorielles.

La figure A est une représentation schématique d'une vue latérale du cerveau de rat. Le cortex périrhinal (PR) est représenté en gris et comprend les aires 35 et 36. Le cortex postrhinal (POR) est représenté en gris tacheté. Le cortex entorhinal est représenté en gris rayé, avec sa subdivision latérale (LEA) et médiale (MEA). "rs" : sulcus rhinal. La figure B représente la proportion des inputs appartenant à différentes modalités sensorielles qui arrivent au périrhinal (aires 35 et 36). Figure modifiée à partir de (Burwell and Amaral, 1998).

La majorité des études sur le rôle du cortex Prh sont des études lésionnelles. Certaines, réalisées chez le rongeur, ont montré qu'il était essentiel pour l'association entre un stimulus conditionné et un choc électrique dans une tâche de conditionnement aversif. Une étude de (Herzog and Otto, 1997) a mis en évidence que des lésions du cortex Prh chez des rats, effectuées avant le conditionnement, entraînaient une diminution des réactions de peur (freezing) au stimulus conditionné utilisé (ici une odeur). Ces données suggèrent que le Prh est un composant important permettant l'association entre l'indice olfactif et le choc. Les mêmes résultats ont été obtenus lorsque le stimulus conditionné utilisé était une séquence de sons discontinus (Bang and Brown, 2009).

Le rôle direct du Prh dans la reconnaissance d'objets multisensoriels a été confirmé un peu plus tard chez le rat (Jacklin et al., 2016; Winters and Reid, 2010). Les auteurs ont, dans un premier temps, mis au point un test comportemental permettant de vérifier que des rongeurs sont capables d'identifier des objets à travers différentes modalités sensorielles : le test de reconnaissance d'objets intermodale ("crossmodal object recognition test "en anglais, ou CMOR). Pendant la première phase de ce test, les animaux étaient placés dans une enceinte en forme de Y. Ils devaient explorer un nouvel objet positionné à l'extrémité des deux branches de l'enceinte. Cette première partie se déroulait dans l'obscurité et les animaux utilisaient donc leur sens tactile pour explorer l'objet. La seconde partie se déroulait une heure après cette phase d'exploration en condition de luminosité normale. Des barrières transparentes étaient placées devant l'objet précédemment utilisé et un objet nouveau. Cette fois, les animaux ne pouvaient plus les explorer tactilement mais devaient utiliser leur vision. Les auteurs ont mesuré le temps d'exploration des différents objets et ont montré que les rats exploraient davantage le nouvel objet. Ils sont donc capables de reconnaître l'ancien objet en comparant les informations précédemment mises en mémoire de la représentation tactile de l'objet, aux informations visuelles. Or, dans cette étude, des animaux lésés au niveau du cortex Prh ou du cortex pariétal postérieur n'étaient plus capables d'effectuer cette reconnaissance d'objet intermodalité (de la modalité tactile vers la modalité visuelle). Ces cortex joueraient donc un rôle primordial dans **la représentation et la mémoire multimodale des objets à long terme**.

Dans une autre étude, la même équipe a montré que le cortex Prh seul pouvait être suffisant pour le stockage de la représentation multisensorielle des objets (Jacklin et al., 2016). Toujours chez des rats, ils ont utilisé une version légèrement modifiée du test comportemental "CMOR ", en rajoutant une phase de pré-exposition multisensorielle : 24 heures avant la première phase du test, les rongeurs étaient pré-exposés à l'objet et pouvaient l'explorer visuellement et tactilement. Dans ce nouveau paradigme, des lésions du cortex pariétal postérieur n'affectaient pas les performances de reconnaissance des animaux, mais l'intégrité du cortex Prh était primordiale. Lorsque les animaux explorent l'objet dans sa forme multimodale, le cortex Prh permet l'association entre les caractéristiques tactiles et visuelles de l'objet, créant ainsi une représentation multisensorielle de ce dernier. Cette représentation multimodale Prh-dépendante serait ensuite réactivée dans les phases suivantes du test, lorsque seule une partie des

informations sensorielles (par exemple tactile) est présente. L'ensemble de ces résultats suggère que l'expérience passée d'un objet (multisensorielle ou non) détermine le circuit impliqué dans sa mise en mémoire. Le cortex Prh semble central dans ce mécanisme (Reid et al., 2012).

Cette aire associative est intéressante pour notre étude car il y a de fortes chances qu'elle soit impliquée dans le traitement de l'association entre un son et une odeur chez le rat. Des études anatomiques ont en effet mis en évidence des connections directes entre ce cortex et le cortex piriforme, le cortex entorhinal et le cortex auditif primaire (Burwell and Amaral, 1998; Agster and Burwell, 2009).

IV) Les interactions multisensorielles entre sons et odeurs : état de l'art

1) Études chez l'Homme

Les interactions entre les odeurs et les sons sont très peu étudiées à l'heure actuelle. Pourtant elles font partie intégrante de notre vie quotidienne : le son d'une cafetière est indissociable de l'arôme de café, l'odeur de l'océan nous évoque le son des vagues, et des crépitements associés à une odeur de fumée nous alerteront sur un éventuel danger. Un autre exemple important dans lequel les interactions sons et odeurs sont omniprésentes peut être la prise alimentaire : en mangeant nous découvrons non seulement les odeurs des différents aliments par les voies orthonasales et rétronasales, mais également les sons accompagnant le processus de mastication. Une série d'études comportementales chez l'Homme menées par Charles Spence a ainsi démontré que des indices auditifs pouvaient influencer notre jugement sur la qualité d'un aliment comme sa fraîcheur (Zampini and Spence, 2004) ou notre perception de son goût (Crisinel and Spence, 2009). Au-delà de la perception alimentaire, d'autres études comportementales ont étudié les effets de différents sons sur la perception des odeurs. Seo et Hummel (2011) ont mené deux expériences dans lesquelles ils ont étudié l'effet d'une stimulation auditive sur l'agrément et l'intensité des odeurs. Dans leur première expérience, ils ont trouvé qu'une stimulation olfactive (par exemple l'odeur du café) est plus appréciée lorsqu'elle est associée à un son congruent (dans le même exemple, un son d'une personne buvant un café) par rapport à un son incongruent. Dans la deuxième, les participants écoutaient des sons plaisants ou désagréables juste avant la présentation d'une odeur. Le résultat de cette expérience montre que la valence hédonique du son est transférée à la modalité olfactive et influence donc l'évaluation des odeurs (Seo and Hummel, 2011).

Plus récemment et dans la continuité de ce résultat, Seo et collègues (Seo et al., 2013) ont montré que des sujets sont capables d'associer rapidement des odeurs à certaines musiques de fond, et que ces musiques de fond (par exemple, des chants de Noël) peuvent augmenter l'appréciabilité et l'identification de certaines odeurs. Dans cette étude, les participants appréciaient ainsi davantage l'odeur de cannelle lorsqu'elle était présentée avec un chant de Noël en fond sonore.

2) Études chez l'animal

Si les études sur les interactions entre sons et odeurs sont rares chez l'Homme, elles sont encore moins nombreuses chez l'animal. Pourtant, ces interactions apparaissent plus encore primordiales dans de nombreux comportements : la détection d'un prédateur, la recherche de nourriture ou encore les interactions sociales. Nous avons déjà évoqué les études majeures sur les interactions entre sons et odeurs chez le rongeur, mais nous allons les détailler davantage ici.

D'abord, nous pouvons rappeler l'étude anatomique de Budinger et collaborateurs (Budinger et al., 2006), qui a montré des connexions directes entre les systèmes olfactif et auditif chez la gerbille : le cortex auditif primaire envoie des projections sur le cortex piriforme. Ces entrées auditives sur le CP semblent fonctionnelles. L'étude de Varga et Wesson (2013) a en effet montré que 29% des neurones du cortex **piriforme antérieur** avaient des réponses au son chez la souris. Par ailleurs, Wesson et Wilson avait déjà mis en évidence des réponses au sons dans une autre structure olfactive: **le tubercule olfactif** (Wesson and Wilson, 2010). Cette étude a montré que le tubercule olfactif répondait à certaines fréquences de sons, mais était aussi le siège d'une véritable intégration multisensorielle audio-olfactive, avec des réponses supra-additive ou suppressive de certains neurones en réponses à la présentation simultanée d'un son et d'une odeur. **Aucune réponse au son n'a cependant été observée au niveau du bulbe olfactif.** Au niveau du CP et du tubercule, la majorité des cellules répondant au son étaient « fréquences sélectives », c'est à dire répondant significativement à une fréquence donnée. Cette apparente sélectivité supporte l'idée que les entrées auditives qui arrivent dans le cortex olfactif, proviennent directement de l'aire auditive primaire (Varga and Wesson, 2013).

Une dernière étude que je souhaite détailler est celle de Cohen et collaborateurs (2011). Les auteurs ont enregistré l'activité unitaire des neurones de A1 chez des souris femelles anesthésiées gestantes, et exposées à l'odeur de souriceaux. Ils ont montré que l'odeur des souriceaux induisait des effets divers sur l'activité spontanée et évoquée des neurones de A1 (augmentation ou diminution du taux de décharges). Par exemple, certains neurones ne répondaient significativement à aucun son quand l'animal était en présence d'air pur, mais montraient des réponses robustes pour ces mêmes sons durant la présentation de l'odeur de nouveaux nés. Ce mécanisme permettrait d'augmenter les réponses neuronales aux

vocalisations des souriceaux. Les auteurs ont également observé que cet effet de l'odeur sur l'activité neuronale de A1 semblait dépendant de l'expérience. Il a été observé uniquement chez des femelles ayant interagi préalablement avec des souriceaux, gestantes ou non. Cette interaction audio-olfactive au niveau de A1 apparaît lente. Seule une longue exposition (plusieurs dizaines de secondes) à l'odeur des souriceaux induisait un changement évident dans l'activité de décharge des neurones. Les modifications de réponses neuronales en présence de l'odeur apparaissaient au bout de plusieurs dizaines de secondes, et disparaissaient après plusieurs minutes. La nature lente de cette interaction suggère qu'il n'y ait pas de projection directe des centres olfactifs sur A1. Cette étude est la première à avoir montré un effet direct d'une odeur particulière sur l'activité du cortex auditif primaire.

Toutes ces études chez l'animal suggèrent que les bases anatomiques existent pour le développement de relations fortes entre olfaction et audition.

Problématique de la thèse :

Nous percevons le monde dans lequel nous vivons grâce aux informations collectées par nos différents sens. Chaque modalité sensorielle nous donne ainsi un point de vue unique sur ce monde : la couleur d'une rose, par exemple, ne peut être perçue que par le système visuel. Cependant, les interactions entre nos sens sont constamment présentes dans notre quotidien et nous percevons notre environnement simultanément avec nos différents organes sensoriels. Malgré cela, nous n'avons pas l'impression d'un monde morcelé, fait de sensations indépendantes, mais au contraire d'un monde où les objets et les événements, sont cohérents.

De nombreuses expériences ont mis en évidence l'importance des interactions multisensorielles dans la perception. S'il était dans un premier temps nécessaire de comprendre comment chaque sens fonctionne de manière séparée, il semble maintenant nécessaire de comprendre comment les différents systèmes sensoriels intègrent les éléments séparés d'un objet pour former un percept unifié. Ce problème s'apparente à celui du liage perceptif ("binding problem"), à l'échelle de l'ensemble de nos sens. Nous avons vu dans ce chapitre d'introduction que les activités oscillatoires pourraient permettre d'organiser temporellement l'activité des différents systèmes sensoriels, pour l'échange et l'intégration des informations nécessaires aux interactions multimodales.

Les interactions entre sons et odeurs sont au cœur de cette thèse. Peu étudiées, elles apparaissent pourtant importantes pour de nombreux comportements chez l'Homme et l'animal. D'un point de vue théorique, l'étude de ces deux systèmes au mode de fonctionnement opposé est également intéressante. Nous avons vu que le système auditif traite un signal physique en temps réel avec des activités calées en phase avec le début de la stimulation sonore. Le système olfactif apparaît en comparaison moins précis dans le temps. L'arrivée de l'odeur au niveau de la muqueuse est plus lente, dépendante des caractéristiques chimiques des odorants et sous l'influence de la respiration. L'activité liée à la stimulation olfactive nécessiterait un temps d'intégration plus long. Ces deux systèmes sont aussi organisés différemment. Le système auditif possède une régionalisation qui correspond à l'organisation en fréquence du stimulus. Cette tonotopie est retrouvée à tous les étages du traitement de l'information jusqu'au cortex auditif primaire. Si le bulbe olfactif possède également une organisation spatiale, cette chimiotopie ne correspond pas directement aux caractéristiques des stimuli et n'est pas conservée au niveau du cortex piriforme. De plus, c'est un système sensoriel à part compte tenu de l'absence de relais thalamique entre la périphérie et le cortex.

Dans ce contexte, la problématique de mon travail de thèse était la suivante : **Comment le cerveau parvient-il à combiner et intégrer les informations en provenance de deux sens très différents et qui activent des aires cérébrales distantes ?**

Notre hypothèse de travail est que les oscillations neuronales pourraient permettre la communication entre ces deux systèmes et seraient nécessaires à l'apprentissage et au traitement d'une association entre un son et une odeur. Nous nous sommes intéressés à un réseau de structures chez le rat, comprenant les aires sensorielles primaires, A1 et B0, mais également des régions associatives, le cortex piriforme et le cortex périrhinal, impliquées dans l'apprentissage et le traitement des sons et des odeurs.

Le but de mon travail de thèse était de répondre à différentes questions, liées à la problématique de départ:

- 1) En absence d'association, une odeur peut-elle moduler l'activité du cortex auditif primaire ? Un son peut-il moduler l'activité du bulbe olfactif ?
- 2) Est-ce que des oscillations neuronales sont impliquées dans le traitement d'informations sensorielles entre des aires cérébrales distantes ? Quelles sont les caractéristiques de ces oscillations ?
- 3) Lors d'une association son-odeur pertinente pour le rat, peut-on mettre en évidence un réseau fonctionnel qui implique les aires sensorielles primaires auditive et olfactive (le B0 et A1) et associative (le cortex piriforme et le cortex périrhinal) ?
- 4) À quel niveau s'expriment les mécanismes de plasticité dans l'établissement d'un tel réseau ? Observe-t-on une modification du traitement des informations uni et bi-modales au sein de ces régions après apprentissage ?

Différentes étapes étaient nécessaires pour le bon déroulement de ce projet. Aucune tâche d'apprentissage entre les modalités olfactives et auditives n'existait à notre connaissance au début de ma thèse. Une première partie de mon travail a donc consisté à la mise en place une tâche comportementale permettant l'apprentissage d'une stimulation multimodale entre un son et une odeur chez le rat. Ensuite, nous avons enregistré l'activité de potentiel de champ local dans les différentes régions d'intérêt chez des animaux implantés, et ce tout au long de leur apprentissage de la tâche multisensorielle. Enfin, une dernière étape consistait à trier et analyser les signaux de potentiels de champ locaux recueillis, afin de mettre en évidence un éventuel changement de l'activité oscillatoire au cours de l'apprentissage. Je détaillerai l'ensemble de ces étapes et leurs résultats dans les parties suivantes du manuscrit. Une première partie sera consacrée au comportement. Je présenterai dans un premier temps les méthodes utilisées pour la mise en place d'une tâche multisensorielle entre un son et une odeur chez le rat. Dans la seconde partie je présenterai l'évolution, au cours de l'apprentissage de cette tâche, du potentiel de champ local dans les différentes aires enregistrées.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Partie 1 : conception d'une tâche multisensorielle entre un son et une odeur

I) Pré-requis

Dans notre étude il était nécessaire d'avoir une tâche de comportement qui réponde à plusieurs besoins :

i) que les animaux apprennent que la stimulation multisensorielle avait une signification différente par rapport aux stimulations unisensorielles présentées séparément; **nous pouvions alors être certains qu'ils traitent l'information « multisensorielle »** ;

ii) étudier les différents changements d'activités neuronales dans les aires d'intérêt **pendant toutes les étapes de l'apprentissage** d'une nouvelle association multimodale entre un son et une odeur ;

iii) échantillonner précisément différentes périodes de temps, avec notamment un début et une fin précise de la période de stimulation. Ceci n'est pas forcément évident pour une stimulation olfactive, compte tenu de la nature même du stimulus.

Il me semble important de souligner ici qu'il n'existait, au début de ma thèse, aucun protocole de comportement permettant l'étude des interactions entre son et odeur chez l'animal éveillé. La plupart des études sur les interactions multisensorielles impliquant les odeurs ont en effet été réalisées chez l'Homme (voir notamment les études de Gottfried pour les interactions odeurs-vision (Gottfried and Dolan, 2003) ou de Spence (Spence, 2015) pour les interactions odeur-gout). Et le peu d'études réalisées chez l'animal ont été menées sous anesthésie (Cohen et al., 2011; Varga and Wesson, 2013; Wesson and Wilson, 2010). Nous avons donc dû faire face à de nombreux problèmes techniques, résolus au fur et à mesure, avant de parvenir à une tâche comportementale satisfaisante pour notre étude. Je tenterai d'en faire un résumé ici. **Pour que notre tâche soit considérée comme multisensorielle, différents paramètres étaient à prendre en compte :**

- **La congruence spatiale des stimulations odeur et son:** les deux stimuli doivent être délivrés à peu près au même endroit.

- **Leur congruence temporelle :** les deux stimulations doivent être perçues dans la même fenêtre temporelle par les animaux. Nous avons vu dans le chapitre d'introduction que la simultanéité des deux stimulations n'est pas nécessaire, c'est leur recouvrement temporel qui est important.

- **Et enfin, la correspondance sémantique entre les stimulations.** Nous avons choisi d'associer un son et une odeur neutres (artificiels) pour les animaux, c'est à dire qu'ils n'avaient jamais rencontré auparavant. Cela nous permet d'étudier les modifications induites par l'apprentissage d'une nouvelle association.

Les différentes tâches comportementales que nous avons testées au cours de ma thèse sont toutes des variantes d'un test comportemental classiquement utilisé pour étudier le système olfactif du rat : le **GO/NO GO**. C'est ce test que je vais présenter dans la partie suivante.

II) Description du GO/NO GO classique

Nous avons déjà vu le principe du test de GO/NO GO dans le chapitre III de l'introduction. Nous allons cependant le présenter plus en détail dans cette partie.

Le GO/NO GO est un test de comportement opérant, c'est l'animal lui-même qui initie une stimulation sensorielle en plaçant son museau dans un port. Généralement 2 stimuli (mais cela peut être davantage) sont présentés : l'un renforcé et l'autre non renforcé ou pénalisé. Avant le début du test, les rats sont soumis à une période d'**habituat**ion où ils découvrent le dispositif expérimental et apprennent à associer le fait de placer leur museau dans un port (port à odeur par exemple) avec la délivrance d'une récompense dans la mangeoire. Après cette période d'habituat

ion, la **phase de test** peut débuter. Prenons l'exemple d'un GO/NO GO où les animaux doivent distinguer deux odeurs. Pendant la phase de test, ces deux odeurs peuvent être présentées aléatoirement lorsque l'animal place son museau dans le port à odeur. L'odeur appelée « **GO** » sera récompensée (par une boulette de sucre par exemple) si, à la suite de cette stimulation et avant un certain délai (fixé par l'expérimentateur), l'animal présente son museau dans le port à récompense. Si l'animal dépasse le délai fixé pour aller visiter le port à récompense, il recevra une punition. L'attente est aversive pour les rongeurs, cette punition peut être, par exemple, un délai de temps supplémentaire avant de pouvoir déclencher un nouvel essai. L'odeur dite « **NO GO** » ne sera pas récompensée. L'animal recevra au contraire une pénalité de temps s'il n'attend pas le délai fixé et visite le port à récompense (**Figure IV-1**). Les délais durant lesquels les animaux doivent ou ne doivent pas visiter le port à récompense, et la durée des pénalités sont arbitraires, et fixés par l'expérimentateur avant le début du test. Au fur et à mesure des séances, le rongeur apprend à mettre son museau dans le port à récompense lorsque la stimulation GO est présentée, et à inhiber ce comportement pour celle NO GO. Il y a ainsi une dissociation claire du comportement de l'animal en fonction de la stimulation perçue, à la fin de l'apprentissage.

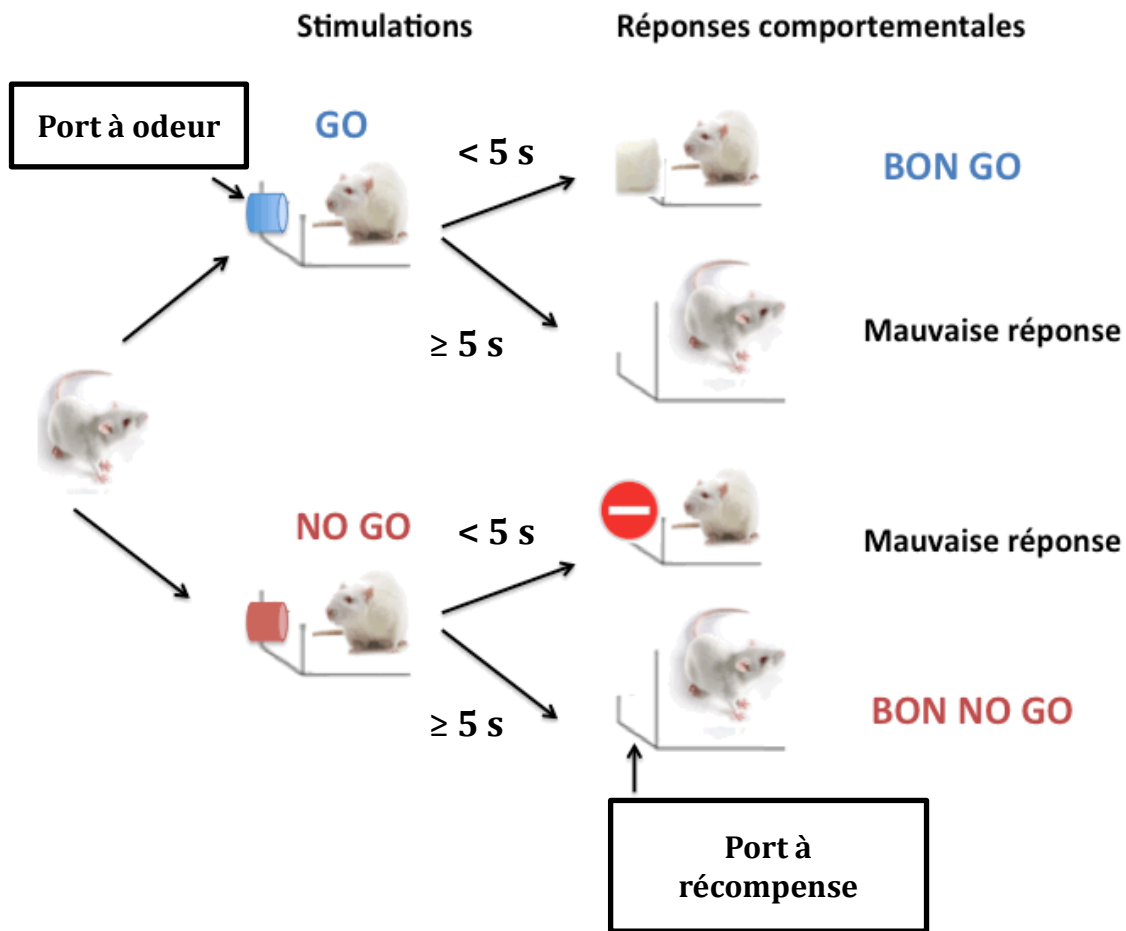


Figure IV- 1: schéma typique du test comportemental de GO/NO GO avec une valeur seuil (arbitraire) de 5s

Dans cet exemple, suite à l'échantillonnage du stimulus GO, le rat doit visiter le port à récompense en moins de 5 s pour obtenir une boulette de sucre et l'essai est alors considéré comme un « bon Go ». Dans le cas contraire, une pénalité de 20 s est appliquée, au cours de laquelle l'animal ne peut pas déclencher un nouvel essai. Si l'animal échantillonne l'odeur NO GO, il doit attendre au moins 5 s sans visiter le port à récompense. En cas de mauvaise réponse (i.e la visite du port malgré l'absence de renforcement), une pénalité de 20 s est également appliquée.

La latence de la réponse comportementale, qui correspond à la durée entre le moment où l'animal déclenche une stimulation et celui où il place son museau dans le port à récompense, permet de distinguer différentes phases d'apprentissage (**Figure IV-2**) :

- Une première phase, où les animaux sont **débutants**. Les latences pour les stimulations GO et NO GO sont confondues. Les stimulations n'ont aucune signification et leur présentation n'est suivie d'aucun comportement spécifique. Souvent les animaux continuent simplement l'exploration de l'enceinte.
- Une phase dite « **intermédiaire** », dans laquelle les rongeurs commettent encore un grand nombre d'erreurs, mais commencent à différencier les deux stimulations GO et NO/GO. Les latences commencent à être différenciées.
- Enfin, une phase où les animaux sont **experts**. Ils atteignent le critère comportemental et ne commettent pratiquement plus d'erreurs. Les latences des deux stimulations sont complètement différenciées.

Le conditionnement de type GO/NO GO a été choisi pour notre étude parce qu'il offre la possibilité de déterminer différentes phases d'apprentissage pour l'analyse des signaux électrophysiologiques chez des animaux implantés, et ainsi de pouvoir corrélérer l'activité du potentiel de champ local avec le comportement. Autre avantage : c'est l'animal lui-même qui va déclencher une stimulation en mettant son museau dans le port à odeur. Contrairement à un GO/NO GO classique, les tâches comportementales que j'ai mises au point consistent à présenter **un son, une odeur ou l'association des deux**. La difficulté est beaucoup plus importante pour l'animal, il ne s'agit plus de discriminer simplement des odeurs mais de comprendre que l'association de deux stimulations sensorielles n'a pas la même valence que les mêmes stimulations présentées séparément.

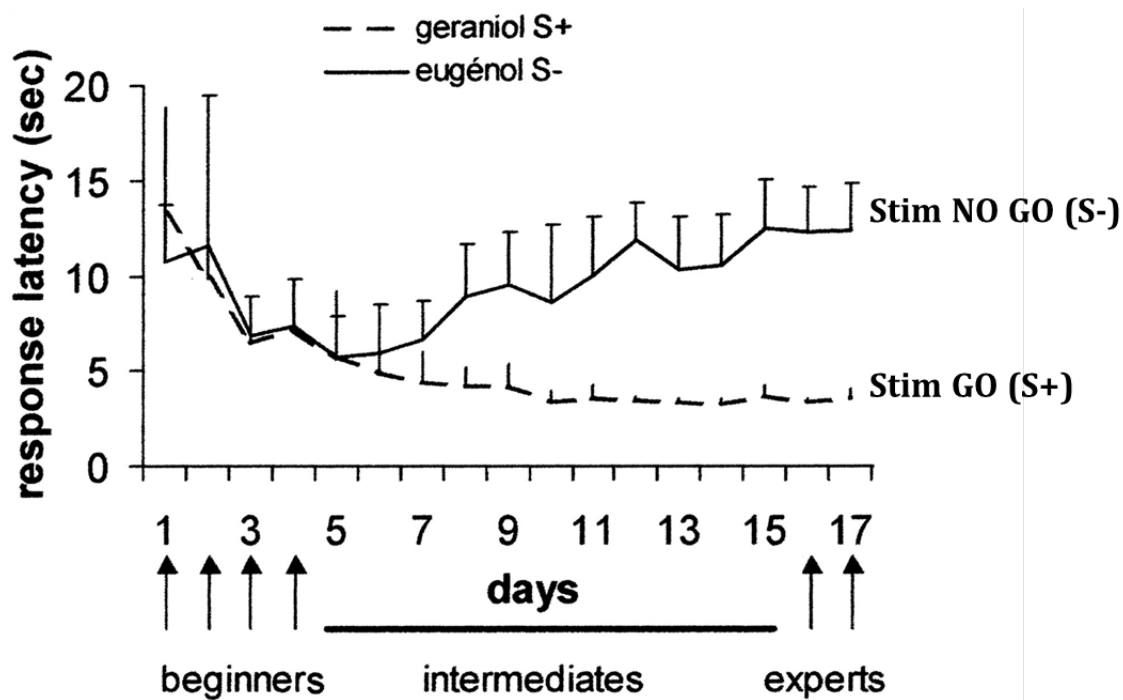


Figure IV- 2: exemple de courbes de latences pour un test de GO/NO GO impliquant 2 odeurs le géraniole (odeur GO) et l'eugénol (odeur NO GO).

Figure modifiée à partir de (Martin et al., 2004b).

On y distingue clairement les différentes phases d'apprentissage des animaux:

- **débutants** (jours 1 à 5) : les latences entre les deux stimulations GO et NO GO sont très proches
- **intermédiaire** (jours 5 à 15) : les courbes de latences commencent à se différencier, cependant les animaux n'ont toujours pas atteint le critère de réussite du test
- **experts** : les animaux ont atteint le critère de réussite de la tâche comportementale et les courbes de latences pour les stimulations GO et NO GO sont complètement différenciées.

III) Mise au point d'une tâche comportementale multisensorielle entre son et odeur : points communs entre tous les protocoles testés

L'objectif final était de mettre au point un protocole GO/NO GO consistant à amener efficacement l'animal à différencier **un son ou une odeur seule de l'association des deux**. Nous avons testé l'efficacité de plusieurs protocoles, qui reposent tous sur le dispositif expérimental suivant.

1) Animaux et conditions d'hébergement

L'ensemble de mes expériences de thèse ont été réalisées sur des rats mâles Wistar adultes, âgés de 6 semaines à leur arrivée avec un poids d'environ 250g et en provenance des laboratoires Janvier et Charles-Rivers. Les animaux sont placés dans une animalerie conventionnelle agréée située dans le même bâtiment que l'IMNC. Une période d'acclimatation de deux semaines est respectée avant le début de toute manipulation de l'animal. Les rongeurs sont maintenus à un cycle nocturne-diurne de 12h-12h et à une température de 22°C. L'eau et la nourriture sont distribuées ad libitum, sauf pendant la période de test comportemental, durant laquelle la portion alimentaire des animaux est réduite : les animaux reçoivent alors une quantité de leur nourriture habituelle d'environ 5g/jour/100g de masse corporelle afin d'obtenir une réduction de poids corporel qui ne dépasse pas 15%.

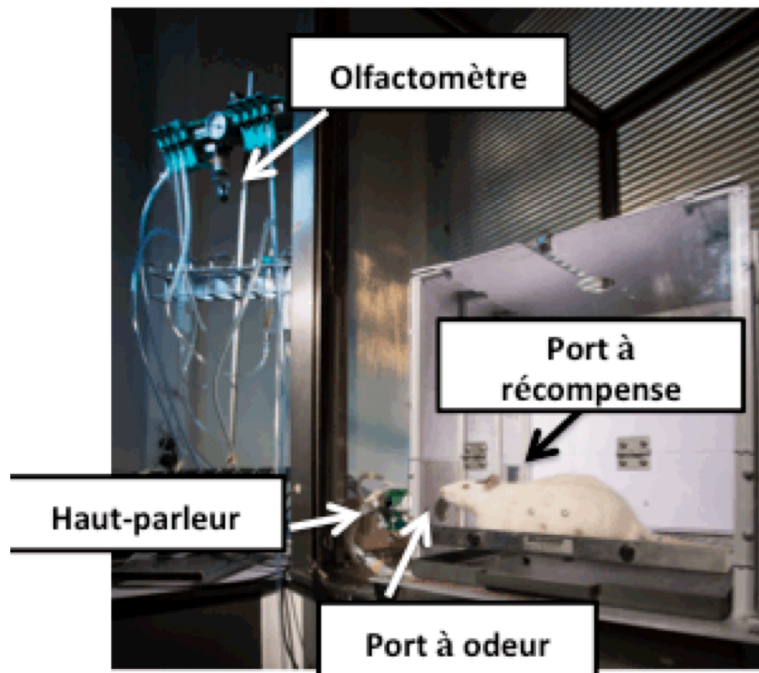
2) Description du dispositif expérimental

a) La cage de comportement

L'enceinte expérimentale dans laquelle est placé l'animal consiste en une boîte rectangulaire de 50 x 25 cm, et de 30 cm de hauteur (Habitest, Coulbourn, Etats-Unis). Elle contient un **port à odeur** sur un de ses cotés, couplé à un dispositif de détection optique, qui permet au rat de déclencher lui-même la stimulation olfactive, auditive, ou multisensorielle lorsqu'il présente son museau.

Sur la même paroi de la cage mais de l'autre côté est placée **la mangeoire (ou port à récompense)**, surmontée par un dispositif pouvant délivrer des boulettes de sucres de 20 mg (BioServ, USA). L'ensemble des capteurs et effecteurs est contrôlé par ordinateur avec une interface programmable (logiciel GraphiState, Coulbourn Etats-Unis). Le temps précis d'occurrence de chaque événement est enregistré. La cage de comportement est placée dans une cage de Faraday (**Figure IV-3**).

A.



B.

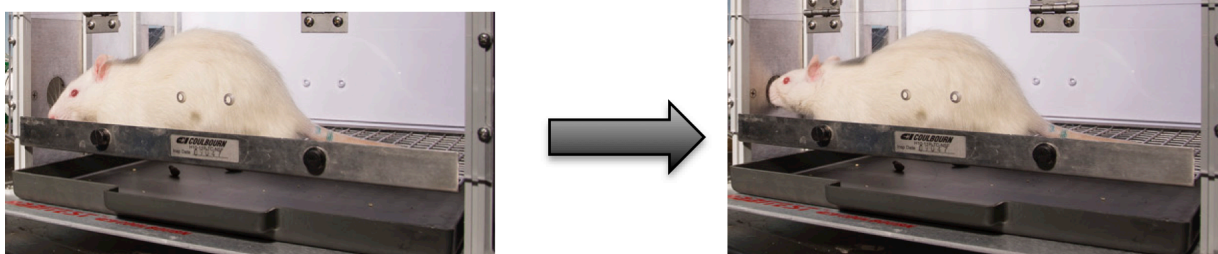


Figure IV- 3 : photographies du dispositif de comportement

A. Photographie du dispositif expérimental de comportement. La cage comportementale est située à l'intérieur d'une cage de Faraday. A l'extérieur se trouvent l'olfactomètre, qui permet de délivrer des odeurs et le haut-parleur pour la délivrance des sons. Le même dispositif a été utilisé chez les animaux implantés et non implantés.

B. Les photographies présentent un rat dans le dispositif expérimental se dirigeant vers le port à odeur, puis plaçant son museau dans le port pour recevoir une stimulation sensorielle au cours d'une séance de test.

b) La stimulation olfactive

Afin de contrôler finement l'arrivée de l'odeur, nous avons utilisé un olfactomètre modifié à partir d'un système de perfusion (ValveBank II, AutoMate Scientific, E-U). Le système expérimental comporte un compresseur, dont la pression de sortie est réglée par un manomètre, et un ensemble de seringues en verre facilement lavables. Dans ces seringues, on place des rectangles de papiers filtre imprégnés d'un volume de 50 μ L de solution d'odeur pure diluée dans de l'huile minérale. L'huile minérale ainsi que l'ensemble des odeurs pures sont achetées sous forme liquide à Sigma Aldrich et diluées à la demande au laboratoire. Ce dispositif permet d'introduire l'odeur dans un flux d'air désodorisé sans changement de pression. La sortie de chaque seringue est contrôlée par une valve, dont l'ouverture et la fermeture sont pilotées par ordinateur avec le logiciel de comportement (GraphicState). En dehors de la période de stimulation, de l'air pur passe de manière continue dans le port à odeur, permettant d'évacuer l'odeur résiduelle possible entre deux essais.

L'odeur utilisée devait être une odeur neutre, sans signification préalable pour l'animal, et non irritante. Dans un premier temps, nous avons choisi le butyraldéhyde, mais nous lui avons finalement préféré l'hexanal, qui nous a paru moins irritante. L'odeur est diluée à 3% dans de l'huile minérale. 50 μ L de solution diluée sont déposés sur un papier filtre qui est ensuite inséré dans le système de perfusion. La durée de l'odeur est fixée à 1,3 secondes.

Lorsque l'on souhaite étudier les interactions entre deux modalités sensorielles comme le son et l'odeur ici, le délai entre ces deux modalités est important à considérer. Plus des stimulations sensorielles seront proches dans le temps et l'espace, plus elles auront de chance d'être associées par le cerveau. Nous devons donc connaître le délai qui permettait à l'odeur de parvenir au niveau du port à odeur après ouverture de la valve de l'olfactomètre. Pour cela, nous avons mesuré le débit d'air en sortie du tuyau allant de l'olfactomètre au port à odeur (environ égale à 1,9 L/min), et son rayon r (égale à 2,4 mm) ainsi que sa longueur L (47 cm), ce qui nous donne un temps d'arrivée d'air au port à odeur de **270 ms**, avec la formule

$t = V/Q$ où t correspond au temps, V au volume du tuyau ($L \cdot \pi \cdot r^2$) et Q au débit. Ainsi, lorsque la valve de la seringue contenant l'odeur s'ouvre au niveau de l'olfactomètre, l'air contenu dans cette seringue met environ 270 ms pour parvenir jusqu'au port à odeur de la cage de comportement. Nous en avons conclu que la majorité des molécules odorantes arrivent dans le port environ 300 ms après déclenchement de la stimulation olfactive. Nous devons tenir compte de ce délai pour les stimulations auditives et multisensorielles.

c) La stimulation auditive

Le son est délivré par un haut-parleur situé à proximité de l'enceinte de comportement, au niveau du port à odeur, **permettant une proximité spatiale des deux stimulations**. Cet haut-parleur est lui aussi piloté par le logiciel de comportement. Le son choisi est une séquence de créneaux carrés de 50 ms de **bruit blanc** séparés par un intervalle de 150 ms. L'avantage du bruit blanc est qu'il permet de s'affranchir de la tonotopie du cortex auditif primaire car il contient toutes les fréquences et active donc l'ensemble du cortex auditif primaire. Cela permet donc également de minimiser l'influence de la localisation de l'électrode dans ce cortex. La durée du son est fixée à 1 seconde. Son intensité est de 70 dB SPL.

Contrairement à l'odeur, qui met un certain temps à parvenir au niveau du port, la délivrance du son est instantanée. Pour avoir une homogénéité temporelle entre les stimulations olfactives et auditives, nous avons introduit un délai de 300 ms entre le moment où le rat active le port à odeur et le déclenchement du son. Ainsi, lorsque l'animal déclenche une stimulation auditive en plaçant son museau dans le port à odeur, il y a d'abord ouverture d'une valve contenant de l'air pur, et 300 ms après, déclenchement du bruit blanc. L'animal ne peut donc pas se baser sur des indices temporels pour différencier les deux stimulations.

d) La stimulation multisensorielle

Le même son et la même odeur sont associés, avec un délai de 300ms entre les deux. Lorsque le rat déclenche ce type de stimulation, il y a d'abord ouverture de la valve contenant l'odeur, suivie 300 ms plus tard par le déclenchement du bruit blanc. L'odeur et le son arrivent ainsi à peu près en même temps lorsque le rat déclenche cette stimulation, respectant les principes de proximité temporelle du multisensorielle.

e) Description d'une séance comportementale classique

Avant le début de chaque test comportemental, les animaux sont habitués à être manipulés par l'expérimentateur (environ 15 minutes par jour pendant une semaine) et à recevoir quelques boulettes de sucre dans leur cage. En effet, les rats sont particulièrement néophobes et goutent difficilement une nourriture qu'ils ne connaissent pas, même restreints.

Le déroulement du conditionnement comporte deux phases : l'habituation puis la tâche d'apprentissage. La phase d'habituation restera la même quel que soit le protocole de comportement adopté par la suite. Le but de cette première phase est d'habituer les animaux au dispositif et au contexte (manipulations par l'expérimentateur, cage de comportement), et de leur apprendre les « règles du jeu ». Les animaux, en restriction alimentaire, sont tout d'abord habitués à placer leur museau dans le port à odeur afin

obtenir une boulette de sucre dans la mangeoire. Au cours des premiers essais, la distribution des boulettes de sucre est faite manuellement. Ensuite, l'animal apprend à placer sa tête dans la mangeoire pour obtenir sa récompense. Il apprend ainsi à initier lui-même la délivrance de la boulette de sucre. Après la réalisation de 20 bons essais (l'animal active le port à odeur et prend le renforcement dans la mangeoire), les rats peuvent entrer en phase d'apprentissage. Chaque rat effectue une séance de 30 minutes maximum par jour. A titre indicatif, la phase d'habituation dure deux à trois séances chez des rats non implantés, mais peut durer plus d'une semaine chez des rats implantés.

f) Analyses des données comportementales

Les données comportementales sont analysées avec le logiciel Matlab 2015a (Mathworks). Nous obtenons pour chaque séance de comportement un fichier texte comportant les temps (le début de la séance correspondant au temps 0 ms) associés à la détection du museau du rat au sein du port à odeur et du port à renforcement. A partir de ces données, **la latence** de la réponse est calculée pour chaque essai en soustrayant le temps d'une visite du port à récompense à celui de la visite du port à odeur qui la précède. Une moyenne de latences est calculée pour chaque type d'essai possible (son, odeur, odeur et son) au cours d'une même séance. En reportant ces valeurs de latences moyennes pour les 3 types d'essai séparément, on obtient la courbe des latences moyennes en fonction des sessions pour chaque animal. Les premiers tests comportementaux ont été réalisés chez des animaux non implantés. Dans ce cas, seules les courbes de latences étaient utilisées pour étudier le comportement.

Je présenterai dans les parties suivantes les différents protocoles d'apprentissage testés pendant mon stage de master 2, puis pendant mes deux premières années de thèse.

IV) Essais de protocoles d'apprentissage d'une association son et odeur (master 2)

J'ai eu la chance d'effectuer mon stage de master 2 au sein du même laboratoire et sur le même sujet. Pendant ce stage de 6 mois, j'ai pu mettre au point les premiers ajustements nécessaires pour notre tâche et effectuer les premiers tests d'un GO/NO GO associant un son et une odeur.

1) Test initial d'un GO/NO GO son et odeur - méthodes

L'un des premiers apprentissages que nous avons testé consistait à présenter au rat une odeur seule, un son seul, ou l'association des deux. Les 3 stimulations étaient introduites en même temps dès le jour 1 de test. Le son seul (**S**) et l'odeur seule (**O**) constituaient les « NO GO » (délivrés dans 50 % des cas, soit 25% pour le son et 25% pour l'odeur), l'association son et odeur (**OS**), quant à elle, constituait le « GO » (délivré dans 50% des cas). Les trois stimulations étaient présentées aléatoirement au cours de la séance. Les stimulations OS signalaient la présence du renforcement : suite au déclenchement d'une stimulation, les animaux pouvaient obtenir une récompense dans les 10 secondes suivant l'échantillonnage. Dans le cas contraire, l'essai était considéré comme mauvais et une pénalité de 20 secondes était appliquée, au cours de laquelle aucune stimulation ne pouvait être déclenchée. Les animaux devaient donc attendre 20 secondes pour déclencher une nouvelle stimulation. Les stimulations O et S signalaient l'absence de renforcement. Après échantillonnage, les animaux devaient attendre 10 secondes sans visiter la mangeoire. Dans le cas contraire, une pénalité de 20 secondes était appliquée. Quatre types d'essai étaient donc possibles en fonction du choix de l'animal : un bon GO, un mauvais GO, un bon NO GO et un mauvais NO GO. Chaque rat testé effectuait une séance quotidienne de 30 minutes.

2) Test initial d'un GO/NO GO son et odeur - résultats

Au total, 4 animaux ont été testés. L'odeur choisie était le butyraldéhyde, dilué à 3% dans de l'huile minérale. Les quatre rats ont atteint le critère de réussite de la phase d'habituation en 3 ± 1 sessions (moyenne \pm écart types (STD)). Cependant, aucun des animaux n'a atteint le critère de réussite du test, fixé à 80% de bonnes réponses (bons GO et bons NO GO), au bout d'une semaine de conditionnement. L'étude de la moyenne des latences pour le rat 02 pour les différentes stimulations GO et NO GO, au cours des différentes sessions, nous donne une bonne indication sur la progression de l'apprentissage et de la difficulté de cette tâche (**figure IV-4**). Sur ce graphique, on peut observer que l'apprentissage de l'animal semble se dérouler en deux phases. D'abord, une phase « débutant » lors des 2 premières sessions, lors desquelles il ne distingue pas clairement les trois stimulations. Ensuite, on observe une deuxième phase au cours de laquelle le rat comprend que la stimulation O- n'est pas récompensée. La latence moyenne augmente donc pour cette stimulation. Il comprend très rapidement que la stimulation OS+ est récompensée mais ne semble pas réussir à s'inhiber à la stimulation S-. Les latences de ces stimulations sont très faibles et restent très proches tout au long des différentes sessions. Les trois autres rats testés ont montré un comportement similaire à celui-ci et ne seront pas détaillés.

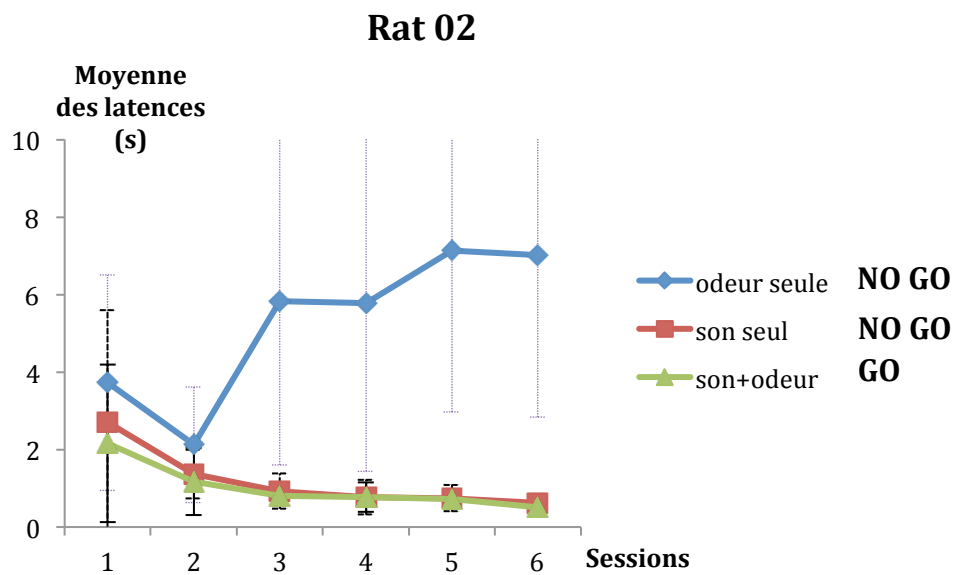


Figure IV- 4: graphique des courbes d'apprentissages pour le premier test comportemental pour le rat 02.

*Dans un cas où l'animal comprendrait parfaitement le test, les latences pour les 2 stimulations seules S et O devraient avoisiner les 10 secondes (durée maximum d'un essai), tandis que les latences pour les stimulations OS devrait être les plus rapides. Ici, on voit bien que l'animal associe la stimulation multisensorielle à la récompense et l'odeur seule à un NO GO. **Cependant, il ne semble pas parvenir à s'inhiber au son seul.** Il ne parvient pas à faire la distinction entre les stimulations S et OS.*

3) Test initial d'un GO/NO GO son et odeur – conclusions

Au début de mon stage de master 2, nous n'avions pas conscience de la difficulté d'un tel conditionnement. Nous pensions que les rats atteindraient rapidement le critère, avec des performances similaires à celles obtenues pour des GO/NO GO classiques confrontant deux odeurs. C'est pourquoi nous n'avons pas persévéré lorsque nous avons vu que les rats ne montraient aucun signe d'apprentissage au bout d'une semaine de conditionnement. Ils semblaient avoir atteint leur plateau de performance.

Les animaux n'ont pas réussi à atteindre le critère de la tâche d'apprentissage. L'analyse des courbes de latences pour les différentes stimulations nous permet d'expliquer cet échec. Si les rongeurs associent rapidement l'odeur seule à un NO GO et l'association OS à un GO, ils ne parviennent pas en revanche à s'inhiber au son seul. Il semble qu'ils ne distinguent pas les stimulations où le son est présenté seul de celles où il est accompagné de l'odeur. A l'époque nous avons émis l'hypothèse que l'initiation du son déclenchait un comportement réflexe conditionné chez le rat, extrêmement rapide et stéréotypé. L'animal sentait l'odeur mais se basait uniquement sur le son pour aller ou non chercher la récompense. Il ne traitait pas les 3 stimulations sensorielles de manière équivalente, mais associait plutôt l'absence de son (O) à une absence de récompense et la présence du son (S ou OS) à la présence du renforcement.

4) Un autre protocole GO/NO GO son et odeur testé

Nous avons ensuite utilisé un protocole plus complexe avec deux sons (S1 et S2) et deux odeurs (O1 et O2). Quatre combinaisons étaient possibles : S1 associé à O1, S1 associé à O2, S2 associé à O1 et enfin S2 associé à O2. Seules les combinaisons S1/O1 et S2/O2 étaient récompensées, les autres combinaisons constituant des NO GO. L'animal ne pouvait plus se baser sur une modalité seule pour décider de son comportement. Mais ce protocole était encore plus complexe et les rongeurs n'ont pas montré de signes d'apprentissage au bout de deux semaines de conditionnement.

5) Vers un protocole final en deux phases

Finalement, en fin de stage nous avons choisi de revenir à un protocole plus simple, avec un son et une odeur, mais en modifiant les stimuli récompensés pour ne pas créer de réflexe conditionné. Dans ce protocole, les stimuli O et S sont récompensés (stimulations GO), l'association des deux (OS) en revanche, constitue le NO GO. De plus, le conditionnement est réalisé en deux phases. Dans la première phase, seules les stimulations O+ et OS- sont présentées. Au début le son est donc toujours associé à l'odeur et n'est jamais récompensé. Les animaux apprennent donc à s'inhiber au son. **Le son seul (S+) n'est introduit que dans la deuxième phase du test.** Au cours de cette deuxième phase, les animaux doivent apprendre à discerner les trois stimulations. Lors du stage, nous avons eu le temps de tester seulement la première phase de ce test comportemental, mais les résultats obtenus

étaient encourageants. Ce protocole a permis d'inhiber l'activité stéréotypée des animaux au son, et de s'assurer que les animaux sentent l'odeur avant d'initier un comportement. La première partie de ma thèse a consisté à tester ce protocole dans sa globalité chez des animaux non implantés. Dans la suite, nous appellerons ce **protocole P1**.

V) Évaluation du protocole P1 de la tâche comportementale chez des animaux non implantés

Le dispositif expérimental et les stimulations sensorielles sont les mêmes que ceux présentés plus haut.

1) Méthodes

Avant le début du test, les rats sont soumis à une période d'habituation où ils découvrent le dispositif expérimental et apprennent à associer le fait de placer leur museau dans le port à odeur avec la délivrance d'une boulette de sucre dans la mangeoire. L'habituation dure deux sessions de 30 minutes en moyenne. Ensuite le test peut débuter. **Le conditionnement se déroule en deux phases (Figure IV-5).**

Phase 1 : 2 stimuli sont présentés aléatoirement avec une probabilité de 50% : l'odeur seule (O+, GO) ou la combinaison odeur+son (OS-, NO GO). Dans le premier cas (O+), si le rat va mettre son museau dans la mangeoire, c'est une bonne réponse (=bon GO), il sera récompensé par une boulette de sucre et pourra procéder à un nouvel essai dix secondes après le premier. S'il ne met pas son museau dans la mangeoire au bout de 5 secondes, c'est une mauvaise réponse, et il recevra 20 secondes de pénalité après la fin de l'essai. Il devra donc attendre 20 secondes avant de pouvoir recommencer le test. Dans le second cas (OS-), si l'animal met son museau dans la mangeoire en moins de 5 secondes, c'est une mauvaise réponse, il recevra une pénalité et devra attendre 20 secondes avant de pouvoir recommencer un nouvel essai. S'il ne va pas dans la mangeoire au bout de 5 s, c'est une bonne réponse (= Bon NO GO), il ne recevra pas de pénalité et il pourra réinitialiser un nouvel essai au bout de 10 secondes. **Cette première phase est considérée réussie lorsque l'animal atteint 70% de bonnes réponses (bons GO et bons NO GO).** Ce critère a été choisi parce qu'il nous semblait nécessaire que les rats commencent à inhiber leur réponse pour la stimulation OS-, mais continuent malgré tout à faire des mauvais NO GO, afin d'éviter qu'ils ne s'inhibent totalement à la présence du son.

Phase 2 : un stimulus son seul (S+, GO), récompensé, est ajouté aux deux premiers. Les 3 stimuli sont présentés aléatoirement avec une probabilité de 50% pour la combinaison OS-, 25% pour O+, et 25% pour S+. Le critère de réussite de cette phase est 80% de bonnes réponses sur l'ensemble d'une session (bons GO et bon NO GO) avec au minimum 70% de bonnes réponses pour chaque type de stimulations (Bons GO O+ et S+, et bon NO GO OS-).

Le test est terminé lorsque l'animal testé a atteint le critère sur deux sessions consécutives.

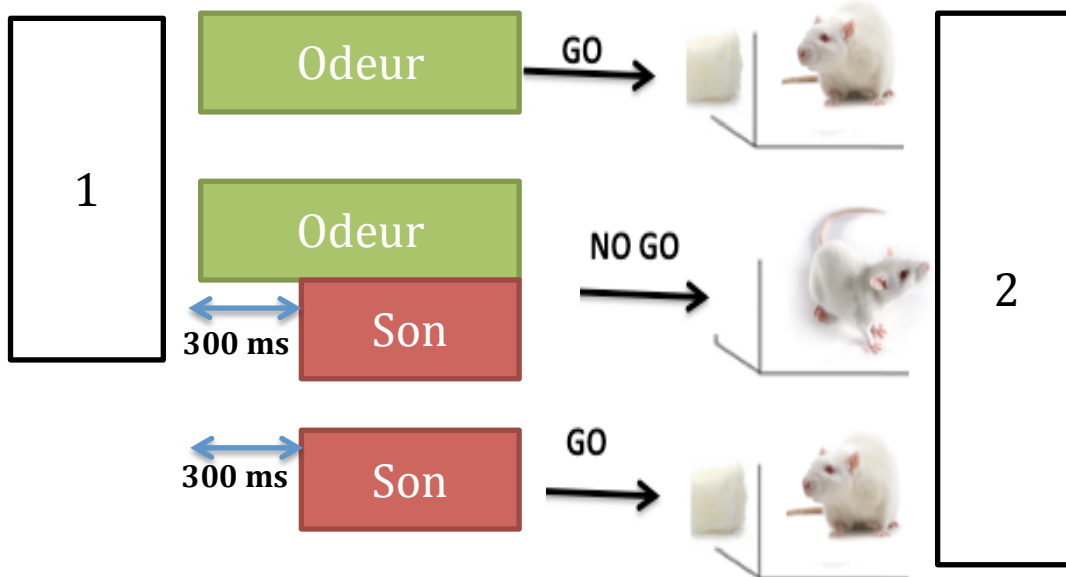


Figure IV- 5: protocole comportemental P1 GO/NO GO utilisé pendant la première partie de la thèse

Le test se déroule en deux phases. Phase1 : les stimulations odeurs (GO – récompensée) et odeur+son (NO GO – non récompensée) sont présentées ; Phase 2 : la stimulation son (GO – récompensée) est ajoutée.

2) Résultats obtenus chez des animaux non implantés

Cinq animaux ont pu être testés. Cependant, un animal (rat X3) a été retiré de l'étude : il ne faisait pratiquement rien à l'intérieur de la cage de comportement, même après plusieurs sessions. Les quatre animaux restant ont atteint le critère de réussite de la **phase d'habituation** en 3 ± 1 sessions. L'ensemble de ces rats a atteint le critère de la **phase 1** au bout de deux à trois sessions. Au total, 3 rats sur 4 ont atteint le critère de la **phase 2**, au bout de 15 à 25 sessions. Comme précédemment, L'étude de la moyenne des latences pour les différentes stimulations GO et NO GO, au cours des différentes sessions, nous donne une bonne indication sur la progression de l'apprentissage et de la difficulté de cette tâche (**figure IV-6**, rats X1, X2, X4 et X5).

Lors de la phase 1 du test, l'odeur seule est rapidement identifiée comme un stimulus GO avec des temps de latences très courts dès les premières sessions, de $1,6 \pm 0,5$ secondes en moyenne. De même la stimulation OS- semble rapidement identifiée à un NO GO, avec des latences beaucoup plus longues, de $4,8 \pm 2,4$ secondes en moyenne. **Au début de la phase 2 du test**, les temps moyens de latences pour les stimulations O+ et OS- sont conservés. Le son seul est d'abord considéré comme un NO GO, avec des temps de latences relativement longs, et proches de ceux observés pour les stimulations OS.

Au bout de plusieurs sessions, **les animaux X1, X4 et X5 atteignent un stade intermédiaire** dans lequel la courbe de latences moyennes pour les stimulations S+ est séparée de celle correspondant à la stimulation OS-. Cependant, à ce stade, les temps de latences des stimulations S+ sont encore supérieurs à ceux observés pour les stimulations O+ et le pourcentage de bonnes réponses est encore loin du critère. Les animaux commencent à différencier les trois stimulations, sans pour autant parvenir au critère de réussite. Ainsi, dans le cas du rat X5 par exemple, le stade intermédiaire débute lors de sa sixième session et s'étale sur au moins 3 sessions consécutives. A titre indicatif, les moyennes des latences sur ces 3 sessions sont de $4,6 \pm 1,3$ s pour la stimulation OS-, $2,8 \pm 2,2$ s pour la stimulation S+ et $1,1 \pm 0,5$ s pour O+. **Le rat X2** n'a jamais atteint le stade intermédiaire, il n'a pas réussi à distinguer clairement les stimulations S et OS.

Les animaux sont considérés comme **experts** lorsqu'ils atteignent le critère de réussite du test, alors fixé à 80 % de bonnes réponses sur l'ensemble d'une même séance. A ce stade, les latences moyennes pour les stimulations S+ et O+ sont très proches et très courtes, tandis que les latences pour les stimulations OS- sont beaucoup plus longues. Ainsi, sur les deux dernières sessions des animaux X1, X4 et X5, les temps de latences moyens sont de $1,3 \pm 0,3$ s pour O+ , $5,6 \pm 1,8$ s pour OS-, et $1,6 \pm 0,2$ s pour le S+.

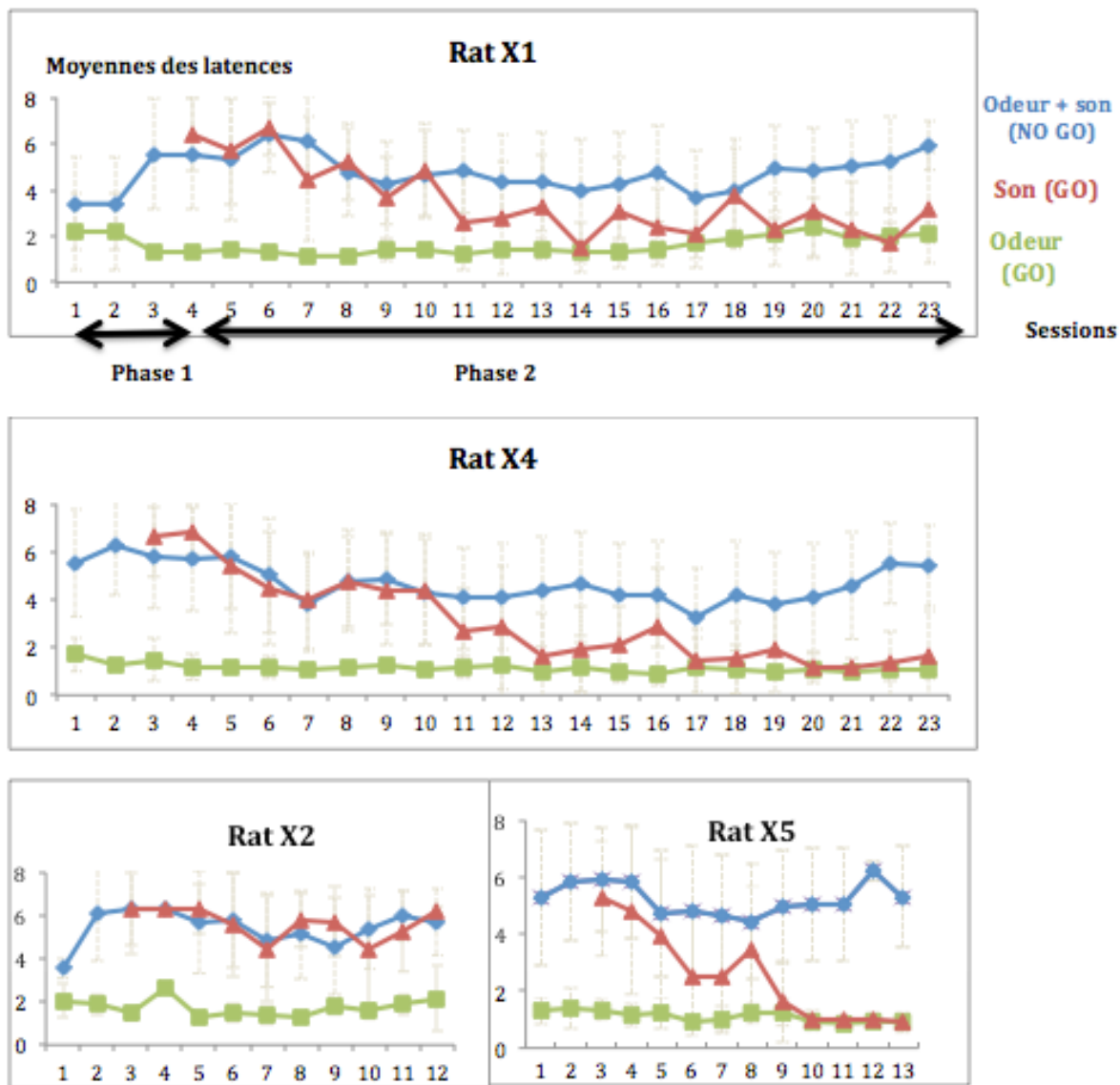


Figure IV- 6 : latences moyennes en fonction des différentes sessions chez les rats non implantés.

Le son seul est introduit au début de la phase 2 du test comportemental.

3) Conclusion de l'essai du protocole P1 chez des rats non implantés

3/4 des animaux testés ont atteint le critère de réussite de cette tâche comportementale. Nous avons donc atteint notre objectif: à la fin de l'apprentissage, la majorité des animaux différencient clairement les stimulations unisensorielles (O+ et S+) des stimulations multisensorielles OS-.

En somme, ces résultats comportementaux nous montrent que:

- l'apprentissage d'une tâche multisensorielle entre un son et une odeur est difficile chez le rongeur. Un des animaux testés n'a jamais atteint le critère. Pour les autres, la réussite du test nécessitait environ une vingtaine de sessions d'apprentissages. En comparaison, un GO/NO GO classique impliquant deux odeurs différentes est généralement appris par les animaux au bout d'une dizaine de sessions (Martin et al., 2004b).
- La première partie de la tâche, où seule les stimulations O et OS sont présentées, est rapidement acquise par les animaux. La difficulté du test semble être la seconde partie, où les trois stimulations sont présentes, et plus particulièrement la distinction entre les stimulations OS et S.

A la suite de ce test comportemental, nous avons utilisé les animaux ayant réussi la tâche pour examiner différents paramètres : la rétention de la tâche, et différents délais entre le son et l'odeur pour la stimulation multisensorielle.

4) Rétention de la tâche

Nous avons testé les 3 animaux X1, X4, X5 deux mois après leur dernière séance de comportement (**Figure IV-7**). Les trois rats ont atteint le critère de réussite de la tâche comportementale lors de cette unique session de rappel. Le temps de latence moyen de l'ensemble des animaux pour la stimulation O+ était de $1,1 \pm 0,2$ s; pour la stimulation S+ de $1,4 \pm 0,6$ s, et pour la stimulation OS- de $5,2 \pm 2,1$ s. **Une fois apprise, les animaux se souviennent donc de la tâche sur le long terme.**

A la suite de ce test de rétention, les mêmes animaux ont été testés sur la même tâche, mais avec différents délais entre l'odeur et le son pour la stimulation multisensorielle.

5) Evaluation d'un délai adéquat entre le son et l'odeur pour la stimulation multisensorielle

Nous avons choisi un délai de 300 ms entre le son et l'odeur pour la stimulation multisensorielle, afin de s'assurer d'une part que les animaux reçoivent l'odeur à peu près en même temps que la stimulation sonore, et d'autre part que c'est bien l'association de ces deux modalités qui déclenche le comportement des animaux. Ce délai a été choisi sur des critères physiques dû à notre installation (voir la partie sur la description du dispositif expérimental, stimulation olfactive). Nous ne pouvons cependant pas écarter l'idée que certaines molécules odorantes arrivent avant 300 et nous avons voulu nous assurer que ce délai était le délai idéal pour la plupart des animaux. A la suite du test de rappel présenté

ci-dessus, nous avons testé deux différents délais entre l'odeur et le son: 200 ms, puis 100 ms (**Figure IV-7**). Chaque délai a été testé sur deux sessions successives. Nous avons ensuite analysé les performances comportementales des animaux en regardant les latences moyennes pour les différentes stimulations.

a) Résultats pour le délai de 200 ms

Les performances comportementales se dégradent pour les trois animaux testés mais les courbes de latences pour les stimulations sont clairement séparées, indiquant qu'ils distinguent les trois stimulations. Cependant seul un des animaux a réussi à atteindre le critère de réussite du test (rat X5).

Pour le rat X1 le temps de latence moyen pour la stimulation S+ était de $3,7 \text{ s} \pm 2 \text{ s}$, de $5,9 \pm 0,4 \text{ s}$ pour la stimulation OS-, et de $1,8 \pm 1,5 \text{ s}$ pour la stimulation O+.

Pour le rat X4, ces temps étaient de $3,2 \pm 1,8 \text{ s}$ pour la stimulation S+, de $4,2 \pm 2,1 \text{ s}$ pour la stimulation OS- et de $1,1 \pm 0,3 \text{ s}$ pour la stimulation O+.

Enfin pour le rat X5, ces temps étaient de $1,4 \pm 0,2 \text{ s}$ pour la stimulation S+, et de $5,4 \pm 1,5 \text{ s}$ pour la stimulation OS- et de $1,1 \pm 0,5 \text{ s}$ pour la stimulation O+.

b) Résultats pour le délai de 100 ms

Les animaux ne sont plus capables de discerner les stimulations S+ des stimulations OS-. Les temps de latences pour ces 2 types de stimulations sont très proches et les pourcentages de bonnes réponses au test largement diminués pour la stimulation S+. Aucun des 3 rats testés n'a atteint le critère.

Pour le rat X1 le temps de latence moyen pour la stimulation S+ était de $5,1 \pm 1,1 \text{ s}$, de $5,7 \pm 0,7 \text{ s}$ pour la stimulation OS-, et de $1,5 \pm 0,1 \text{ s}$ pour la stimulation O+.

Pour le rat X4, ces temps étaient de $4,3 \pm 1,2 \text{ s}$ pour la stimulation S+, de $4,4 \pm 1,5 \text{ s}$ pour la stimulation OS- et de $1,3 \pm 1,5 \text{ s}$ pour O+.

Enfin pour le rat X5, ces temps étaient de $4 \pm 2,4 \text{ s}$ pour la stimulation S+, et de $5,1 \pm 1,4 \text{ s}$ pour la stimulation OS- et de $1,4 \pm 0,9 \text{ s}$ pour la stimulation O+.

c) Conclusion

Le délai entre le son et l'odeur est critique pour la réussite du test. Le délai de 300 ms est celui qui permet les meilleurs résultats comportementaux sur l'ensemble des animaux. C'est ce délai que nous avons donc choisi de garder pour la suite de l'étude.

La suite de ma thèse consistait à enregistrer l'activité électrophysiologique chez des animaux implantés avec des électrodes de potentiels de champ local (PCL), tout au long de leur apprentissage de la tâche comportementale.

Moyennes des latences (s)

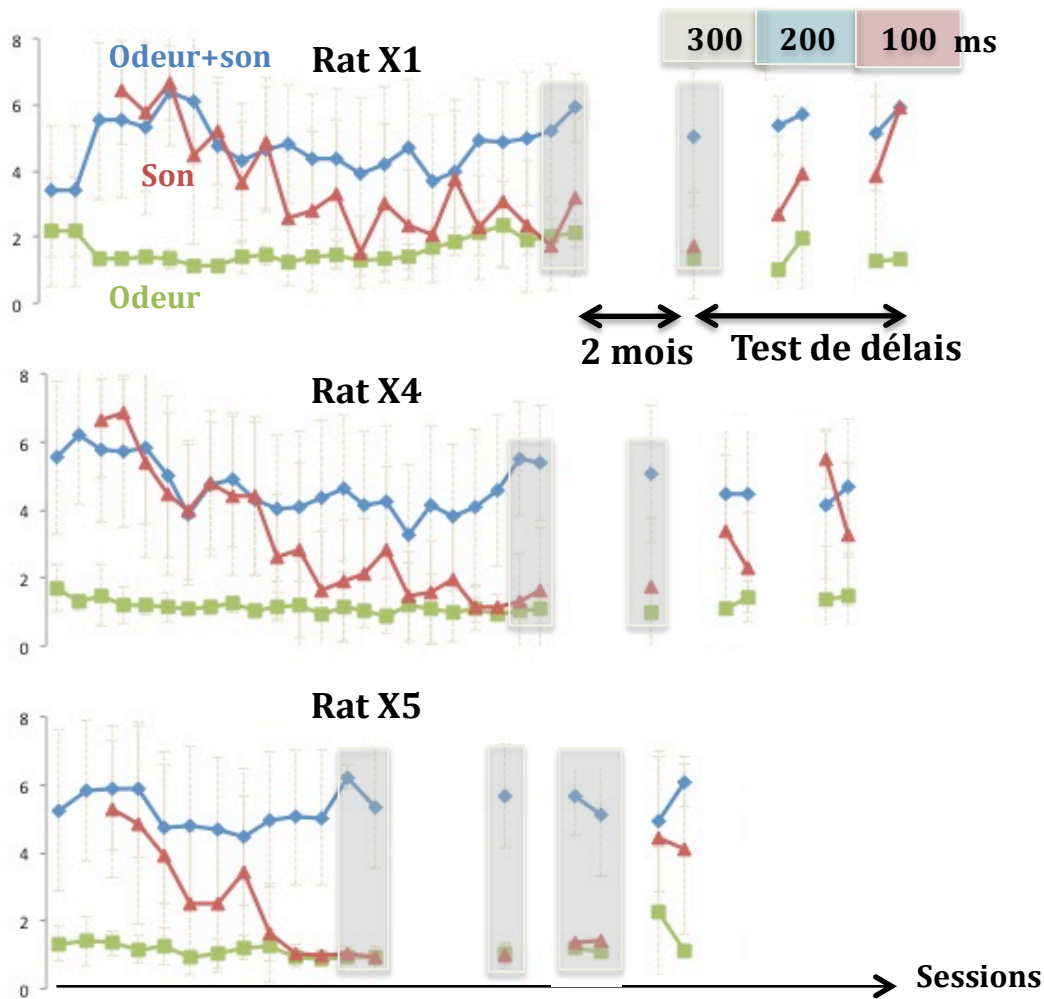


Figure IV- 7 : Test de rétention et de différents délais entre l'odeur et le son pour la stimulation OS

Latences moyennes par session pour les différentes stimulations OS- (en bleu), S+ (en rouge) et O+ (en vert), pour les rat X1, X4 et X5. La zone grisée représente les sessions où les animaux ont atteint le critère de réussite du test (fixé dans ce cas à 80% de bonnes réponses totales, avec au moins 70% de bonnes réponses pour chaque type de stimulation).

Partie 2: enregistrements d'activité de PCL multisites dans une tâche multisensorielle entre un son et une odeur

A leur arrivée au laboratoire, les animaux bénéficient de deux semaines d'acclimatation à l'animalerie. Ensuite la chirurgie d'implantation des électrodes de potentiel de champs local (PCL) est pratiquée. Des électrodes sont implantées au niveau du bulbe olfactif (BO), du cortex piriforme (CP), du cortex auditif primaire (A1) et du cortex périrhinal (Prh). Après l'opération, les animaux sont maintenus au chaud et surveillés pendant la durée du réveil. Ils bénéficient ensuite d'une période de récupération de deux semaines avant expérimentation, période pendant laquelle ils sont surveillés quotidiennement et pesés. Le test comportemental peut alors débuter.

Il nous est apparu pendant le master 2 et le début de thèse que la durée de l'apprentissage du protocole P1 était trop longue pour des animaux implantés, et affaiblissait le nombre d'animaux exploitables par lot expérimental. Cette longue durée d'apprentissage semble due à la difficulté des animaux à distinguer entre les stimulations OS- et S+. Nous avons alors considéré une variante du protocole P1, appelée par la suite protocole P2 (Figure IV-8): seules les **stimulations OS- et S+** sont présentées en phase 1 du test, et la stimulation O+ est introduite en phase 2. Le protocole P2 est donc une inversion des stimulations S+ et O+ en phases 1 et 2. Nous verrons que cela améliore les performances de l'apprentissage. **En conséquence, nous avons étudié les deux protocoles P1 et P2 sur des animaux implantés.**

Je présenterai les méthodes et résultats issus de chacun de ces protocoles dans les parties suivantes. L'implantation des animaux est cependant similaire pour ces deux protocoles.

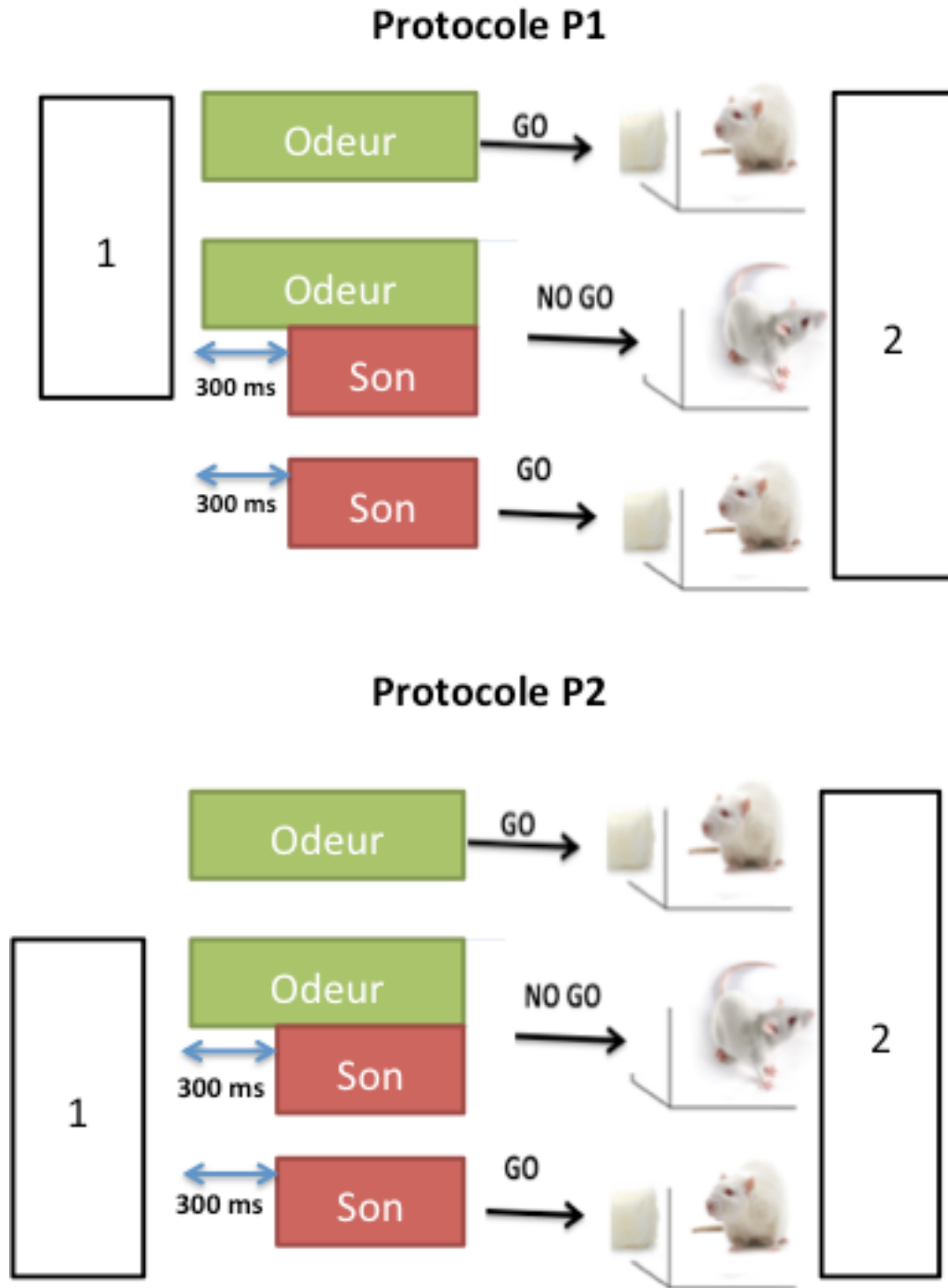


Figure IV- 8 : illustration des protocoles P1 et P2 utilisés chez les animaux implantés.

Ces tests sont divisés en deux phases 1 et 2. Dans le test P1, la première phase consiste à présenter uniquement les stimulations O+ et OS-. La stimulation S+ est introduite en phase 2. Tandis que dans le test P2, la première phase consiste à présenter uniquement les stimulations S+ et OS-. La stimulation O+ est introduite en phase 2.

I) Méthodes de chirurgie d'implantation des électrodes de PCL

Les animaux sont anesthésiés grâce à une injection intra-péritonéale d'équithésine, un mélange d'hydrate de chloral et de pentobarbital sodique (3mL/kg de poids de l'animal). L'injection de l'anesthésiant est répétée en moyenne toutes les heures ou dès que le rat présente des réflexes. Nous avons eu recours à cet anesthésiant après avoir rencontré de nombreux problèmes d'anesthésie en début de stage de master 2. L'implantation des électrodes nécessite une chirurgie de plusieurs heures. Or le mélange pourtant classique kétamine / xylazine que nous avons tout d'abord utilisé provoquait un grand nombre de décès par insuffisance respiratoire immédiatement après injection ou au bout de quelques heures. Avec l'équithésine nous avons eu un taux de réveil plus élevé. Lorsque l'animal est endormi, les poils sont rasés autour du site de l'incision et la peau est désinfectée à l'aide d'une solution antiseptique (Bétadine). Après la vérification de l'absence de réflexes, les rats sont placés sur un appareil stéréotaxique. La température corporelle est maintenue à 37°C pendant toute la durée de l'opération grâce à un tapis chauffant équipé d'une sonde rectale et permettant la régulation de la température. Des injections sous cutanée d'anesthésique local (lidocaïne) sont pratiquées autour de la zone d'incision. La peau du crâne est ensuite retirée et la surface de l'os est nettoyée des tissus qui lui sont reliés. On peut alors repérer les différentes structures recherchées en utilisant des coordonnées fournies par l'atlas stéréotaxique (Paxinos et al., 2009).

Nous avons retenu les coordonnées suivantes en prenant le Bregma comme référence. Pour le bulbe olfactif (BO) : 8,5 mm en antérieur, 1,5 mm en latéral, environ 3 mm de profondeur ; pour le cortex piriforme antérieur (CP) : 2,2mm en antérieur, 4 mm en latéral ; environ 7 mm de profondeur ; le cortex périrhinal (Prh) : 3,5 mm en postérieur, 5 mm en latéral, angle de 14°, environ 7,4 mm de profondeur et enfin, pour le cortex auditif primaire (A1) : 5 mm postérieur au Bregma, 4 mm en dorso-ventral le long de l'os. A1 se situe en position latérale du crâne de l'animal, et pour l'atteindre il est nécessaire de décoller les muscles accolés à l'os.

Le crâne est ensuite percé au niveau du point de coordonnée à l'aide d'une fraise de dentiste montée sur une petite perceuse à main. Un trou pour la vis de l'électrode de terre est effectué en arrière du crâne, au plus proche du cervelet et du côté controlatéral aux électrodes. 2 autres vis sont insérées dans l'os pour assurer un maintien suffisant de l'implant en ciment dentaire par la suite. Le crâne est ensuite séché et enduit d'une colle dentaire (Super Bond, C&B) qui permettra de renforcer la stabilité de l'implant. Les électrodes sont des fils d'acier de 125µm de diamètre serties à un petit connecteur (Plastic One, Phymep). Dans le BO, le CP et A1, le placement des électrodes jusqu'à la structure cible dans l'axe dorso-ventral est basé sur les signaux électrophysiologiques enregistrés tout au long de la descente. Au niveau du BO, une électrode bipolaire est implantée. Pendant la chirurgie, elle est utilisée pour stimuler électriquement le réseau afin de repérer le CP. Une fois l'électrode du BO en place, elle est solidarifiée à l'os du crâne avec un ciment acrylique dentaire. On descend alors lentement l'électrode dans le CP en stimulant électriquement le

BO [250 μ A pendant 0,1 ms, 1 Hz] jusqu'à voir apparaître une inversion du potentiel évoqué signe que l'on a atteint la couche pyramidale du CP (**figure IV-9**). L'électrode du Prh est descendue avec un angle de 14° vers l'extérieur. L'électrode de A1 est descendue avec un angle de 45° environ, afin de pénétrer dans le cortex. Pour trouver ce dernier, on utilise le même son que celui présenté pour la tâche comportementale : une séquence de créneaux carrés de 50 ms de bruit blanc séparés par un intervalle de 150 ms. Le bruit blanc contient toutes les fréquences avec la même intensité, et permet donc d'activer l'ensemble de A1. De cette façon, on s'affranchit de la tonotopie de ce cortex et l'on pourra enregistrer des réponses neuronales au son quel que soit l'emplacement de l'électrode (**figure IV-9**). Quand un potentiel évoqué en réponse au son est visualisé, l'électrode peut être cimentée au crâne de l'animal. Cette électrode est située latéralement, sa cimentation est délicate et il faut attendre que le ciment soit entièrement sec avant de positionner l'électrode dans le connecteur. Lorsque toutes les électrodes sont positionnées, elles sont insérées dans un connecteur et solidarisées avec du ciment dentaire. A la fin de toutes ces étapes, un implant en ciment dentaire est construit, reliant l'ensemble des électrodes et le connecteur à l'os crânien. Après l'opération, les animaux sont maintenus au chaud et surveillés pendant la durée du réveil. Ils bénéficient ensuite d'une période de récupération de deux semaines avant expérimentation, période pendant laquelle ils sont surveillés quotidiennement et pesés.

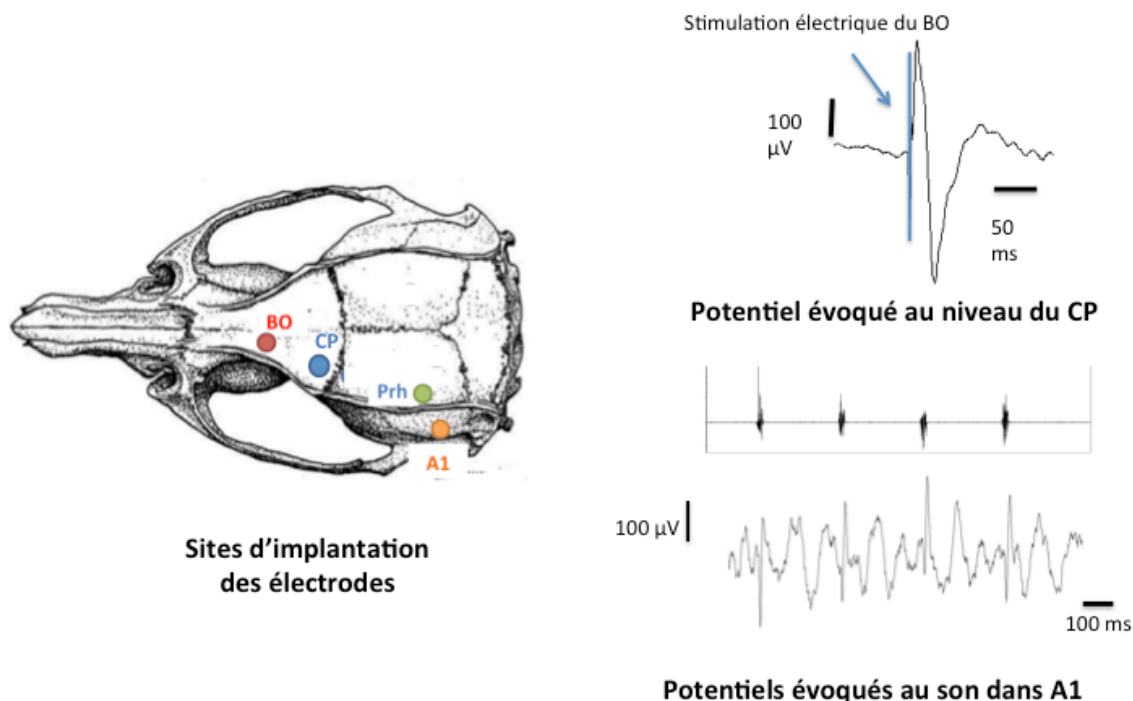


Figure IV- 9 : chirurgie d'implantation des électrodes de potentiel de champ local

A) crâne de rat sur lequel sont localisés les différents sites d'implantation des électrodes de PCL : le bulbe olfactif (**BO**), le cortex piriforme antérieur (**CP**), le cortex périrhinal (**Prh**) et le cortex auditif primaire (**A1**). B) potentiel évoqué au niveau du CP, après une stimulation électrique du BO. C) potentiels évoqués au niveau de A1 par un bruit blanc.

II) Méthodes de la tâche comportementale

Les méthodes utilisées sont les mêmes que celles des animaux non implantés (partie V.1 de la première partie des résultats expérimentaux).

Le critère de réussite du test est de 70% de bonnes réponses sur au moins 2 sessions consécutives pour la phase 1 et de 80 % (protocole P1) ou 70 % (protocole P2) de bonnes réponses sur au moins 2 sessions consécutives pour la phase 2. Le test est arrêté lorsque les animaux parviennent à ce critère lors de la deuxième phase ou lorsqu'ils ont atteint leur plateau de performance.

Toutefois, nous avons raffiné la définition des phases d'apprentissage qui était basées sur la simple différence de latence chez les animaux non implantés. Chez les animaux implantés, nous avons choisi d'utiliser deux indicateurs statistiques, le test de Student et l'index A', pour trier les différentes sessions des animaux en fonction de leur niveau d'apprentissage. Le test de Student est utilisé sur les latences et permet de distinguer les sessions où les rats différencient significativement les stimulations OS des autres stimulations ($p \leq 0,05$). L'index de sensibilité A' permet de discriminer les bons essais des fausses alarmes et donc distinguer les sessions où les rats ont significativement compris le test ($A' \geq 0,75$) (Talwar and Gerstein, 1999).

Nous avons alors défini 3 types de sessions :

- Sessions "naïves" : $p > 0,05$ et $A' < 0,75$, les animaux ne distinguent pas les différentes stimulations et ne comprennent pas le test
- Sessions "intermédiaires" : $p \leq 0,05$ et $A' < 0,75$, les animaux distinguent les différentes stimulations, mais ne parviennent pas à avoir suffisamment de réponses correctes au test (bon GO et bon NO GO)
- Sessions "experts" : $p \leq 0,05$ et $A' \geq 0,75$, les animaux distinguent clairement les trois stimulations et ont compris le test comportemental.

Ces indicateurs seront utilisés pour décrire les performances comportementales des animaux implantés, et pour l'analyse des signaux de PCL dans la deuxième partie de ce chapitre. Pour tous les résultats comportementaux et pour les analyses des signaux électrophysiologiques, une session n'est pas prise en compte si le nombre d'essais au cours de celle-ci est inférieur à 5.

III) Méthodes pour l'enregistrement et l'analyse des signaux de PCL

1) Enregistrement de l'activité électrophysiologique chez l'animal en comportement

L'ensemble de l'enceinte comportementale est placée dans une cage de Faraday. Les signaux de PCL sont acquis en parallèle pour chaque électrode durant toute la durée d'une session de comportement. Les rongeurs sont connectés au dispositif d'enregistrement via un câble branché d'une part au niveau du connecteur implanté sur la tête des animaux, et d'autre part à un collecteur tournant qui permet le libre mouvement des animaux.

L'activité monopolaire est acquise via un amplificateur XCellAmp64 (Dipsi, France) couplé à un système USB DaqBoard 3000 (IOTECH, U.S.A). Le signal de PCL est amplifié (X 2500), filtré (0,1-1000Hz), digitalisé (fréquence d'échantillonnage à 2000 Hz) et stocké dans un ordinateur. Les activités monopolaires et les marques des événements (nose pokes) ont été acquises via un script personnalisé écrit sous DasyLab (IOTECH, USA).

2) Tri des signaux enregistrés

Nous avons utilisé une interface développée au laboratoire avec Matlab 2015a (Mathworks) pour visualiser simultanément les signaux bruts et une carte temps-fréquence, obtenue via une décomposition en ondelette de Morlet, associée à chaque signal. Chez un animal éveillé, des artefacts sont susceptibles de contaminer les signaux recueillis. Pour cette raison, un premier tri visuel des essais non contaminés par des artefacts est réalisé à l'aide de l'interface.

Pour chaque essai, les intervalles de temps qui sont analysés sont les suivants :

- (i) la période de **stimulation** ("**post**", (0-1)s, le temps 0s étant l'entrée du museau de l'animal dans le port à odeur) ;
- (ii) une **période de référence** ("**ref**", (-3, -2)s), éloignée des stimulations
- (iii) une période **pré-stimulation** ("**pré**", (-1, 0)s) qui précède la stimulation.

Pour une aire donnée, seuls les essais sans artefacts sur ces trois périodes de temps sont gardés pour l'analyse, suite à une visualisation précautionneuse de l'ensemble des essais sur l'ensemble des sessions des animaux. Le rejet d'un essai ne concerne donc que le signal de l'aire concernée par l'artefact. Les signaux dans les autres aires sont conservés pour cet essai s'ils sont exempts d'artefact (**figure IV-10**). Nous avons remarqué que, de manière générale, il y avait plus d'artefacts de mouvements au niveau de l'électrode A1. Ceci est probablement dû à la localisation latérale de l'électrode, qui la rend plus sensible aux mouvements rapides ou aux chocs de l'animal. Après la phase de tri, 4693 signaux ont été conservés sur l'ensemble des animaux (N=8 rats) du test comportemental P2, comprenant toutes les aires enregistrées et toutes les stimulations.

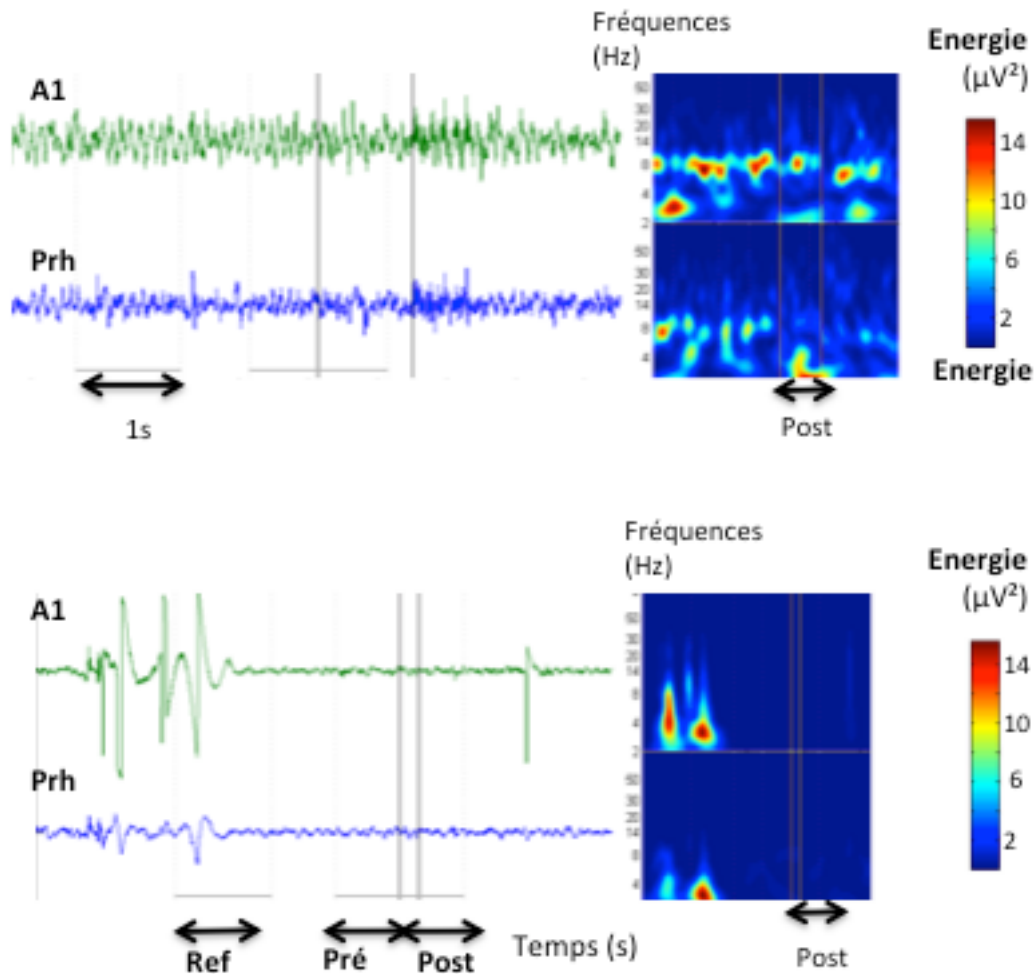


Figure IV- 10: visualisation des signaux bruts de PCL, associés à une carte temps-fréquence (ondelettes de Morlet)

Exemples de signaux bruts dans A1 et Prh (à gauche) associés à une carte temps-fréquence (à droite). Sur les signaux bruts, les périodes de temps d'intérêt Réf, Pré et Post sont représentées par des flèches. Les 2 traits verticaux représentent l'entrée et la sortie du port à odeur par l'animal (nose poke). Le premier trait correspond au début de la période de stimulation (post). Les couleurs des cartes temps-fréquence correspondent au niveau d'énergie. Les signaux doivent être exempts de tout artefact sur les trois périodes de temps nécessaires aux analyses : réf, pré et post Dans ces exemples, les signaux du haut pourront être gardés pour l'analyse. Les signaux du bas seront écartés: des artefacts sont présents sur la période Réf.

A titre indicatif, le nombre exact de signaux gardés est détaillé dans le **Tableau 1** ci-dessous (les fractions représentent les essais **manqués/succès**).

Stimulation		Phase 1			Phase 2		
		Naïve	Interm.	Expert	Naïve	Interm.	Expert
Son	PRh	7/20	2/28	9/233	5/260	0/38	6/242
	A1	6/18	1/19	8/189	5/251	1/33	5/222
	PC	7/27	3/43	10/297	6/375	1/57	10/372
	BO	8/27	1/31	11/257	5/273	1/46	7/316
Odeur	PRh				120/176	15/32	19/251
	A1				115/165	14/30	17/242
	PC				176/246	20/48	33/416
	BO				116/183	20/43	25/363
Odeur+son	PRh	10/7	33/5	121/120	263/262	50/49	236/194
	A1	11/9	19/4	87/88	252/249	51/46	211/169
	PC	27/8	43/7	164/206	393/408	75/68	422/414
	BO	21/9	32/6	136/158	279/270	61/61	351/323

Tableau 1 : nombres de signaux "échecs/succès" conservés pour chaque type de stimulation et chaque aire enregistrée pendant les différents stades d'apprentissage des phases 1 et 2 du test comportemental P2

3) Analyse temps-fréquence

Pour chaque essai, la carte temps-fréquence est obtenue par une transformée en ondelettes de Morlet appliqué au signal (résolution temporelle de 0,5ms, résolution de l'échelle 0,1; 57 échelles entre 2 et 100 Hz), et ensuite transformé en log. L'énergie est alors normalisée par rapport à la période Ref : pour un temps et une fréquence donnés, un Zscore est calculé par l'équation suivante :

$$Zscore = \frac{\text{puissance} - \text{puissance moyenne sur la période Réf}}{\text{écart - type de la puissance sur la période Réf}}$$

Les valeurs de cette carte temps-fréquence sont jugées significatives si le Zscore est supérieur à 2 ou inférieur à -2.

Nous avons aussi quantifié **l'index de concentration de phase (PCI)** pour les différents essais (Mercier et al., 2015). En bref, pour chaque valeur de temps-fréquence donné, nous avons extrait la quantité $\exp(i*\phi)$, phi étant la phase du résultat complexe de la transformée en ondelette. Cette quantité (de module 1) était ensuite moyennée sur l'ensemble des essais. La PCI varie de 0 (phases aléatoire) à 1 (parfait alignement des phases entre les essais).

4) Couplage fonctionnel entre les aires cérébrales

Les flux directionnels entre les signaux de PCL enregistrés dans deux régions différentes sont estimés par cohérence dirigée (DCOH) (Saito and Harashima, 1981). Des papiers antérieurs (Gourevitch et al., 2008; Gourévitch et al., 2006, 2010) détaillent la base mathématique de la DCOH et son utilité pour l'analyse de signaux biologiques. Brièvement, la DCOH est un indicateur spectral (avec des valeurs comprises entre 0 et 1) qui décrit la corrélation fréquence-spécifique de deux signaux selon leur relation temporelle. **Elle estime la fraction de puissance spectral d'un signal Y expliquée par le contenu spectral d'un signal X.**

Mathématiquement, la DCOH est une transformée spectrale d'un model autorégressif avec une composante exogène (ARX), laquelle relie linéairement la sortie $Y(t)$ à un nombre fini des entrées passées $Y(t-k)$ (partie autoregressive) et $X(t-k)$ (partie exogène). En d'autre mot, nous avons cherché comment le signal de PCL peut être expliqué par une combinaison linéaire entre ses valeurs passées et les valeurs passées d'un autre signal donné. Les détails des calculs des modèles ARX sont donnés dans le papier de (Wang and Yunokuchi, 2002). L'ordre d'un model ARX est souvent déterminé par des calculs basés sur la théorie de l'information (Akaike's or Bayesian criterion (Akaike, 1969; Schwarz, 1978)). Ici, l'ordre du model est choisi pour que les spectres de puissance ARX de X et de Y soient les plus précis possibles et reflètent les pics de power spectrum density (PSD) pour X et Y obtenus par une transformée de Fourier (FFT). Afin d'extraire les pics de PSD sur les bandes de fréquences importantes dans cette étude (thêta, bêta, gamma), un ordre de 50 a été choisi. La DCOH a été calculée pour chaque essai, avec une résolution de fréquence de 1 Hz dans un intervalle compris entre 0 et 100 Hz, et ce pour les trois périodes d'intérêt (Ref, Pré, Post).

Nous pouvons retenir que la DCOH correspond à la contribution du passé d'un signal sur le futur d'un autre (reflet de la communication fonctionnelle entre les aires cérébrales étudiées).

5) Analyses statistiques

Un test de Rayleigh est utilisé pour analyser la significativité de la PCI. Pour les autres analyses, nous avons utilisé des tests ANOVA à deux ou trois facteurs (parmi le type de stimulations, le niveau d'apprentissage de l'animal, et le succès comportemental d'un essai). Dans ce cas, une analyse post-hoc a été réalisée par un test de Student.

Une correction pour comparaison multiple a été systématiquement appliquée. La correction de Bonferroni était utilisée lorsque moins de 100 tests ont été effectués simultanément (c'est le cas pour l'ANOVA et les analyses post-hoc) mais nous n'avons pas excédé 100 comme correction (cas du test de Rayleigh pour toutes les valeurs de PCI).

Les analyses ANOVA étaient peu fiables pour les tests de comparaisons de DCOH. En effet, tous les tests étaient hautement significatifs même après une correction de Bonferroni et pour des différences de DCOH aussi petites que 0,01. Cet effet était certainement dû au fait que les grands échantillons mènent à des écarts types très faibles de la moyenne et tendent à rendre n'importe quelle petite différence significative. Nous avons donc utilisé une méthode intuitive pour tester les différences des DCOH. Nous avons calculé le taux d'essais pour lesquels la moyenne des DCOH sur une bande de fréquence donnée pendant l'intervalle de temps "post" était supérieur à celui de l'intervalle de temps "pre". Cette proportion était ensuite testée significativement différente du niveau du hasard 50%, une correction de Bonferroni étant là encore appliquée.

6) Test de prédiction

Nous avons également testé si certaines catégories de données pouvaient prédire le succès où l'échec d'une stimulation OS-. La prédiction est obtenue grâce au Coefficient de Corrélation de Matthew ($MCC = \sqrt{\chi^2_{stat}/n}$) calculé à partir de matrices de confusion. 104 variables comparant les valeurs sur deux périodes de temps (Post/Pré ou Pré/Ref) ont été considérées. Les variables étaient normalisées (moyennées et divisées par leur écart-type). Pour chaque variable (par exemple, la puissance des oscillations bêta dans CP), la valeur moyenne pour l'échec ou le succès de l'essai a été calculé. Lorsqu'une valeur pour un essai donné était plus proche de la valeur moyenne pour les échecs ou pour les succès, l'essai était considéré comme un échec prédit ou un succès prédit. La matrice de confusion résultante relie les succès et échecs réels et ceux prédits pour tous les essais disponibles. Un test de Chi2 indique si les résultats comportementaux réels et prédits sont significativement reliés. Le Coefficient de Corrélation de Matthew est basé sur les statistiques du test de Chi2. Il est compris entre des valeurs de -1 (désaccord entre les résultats réels et prédits) à 0 (indépendance) et 1 (parfait accord, matrice de confusion diagonale).

Nous avons également analysé la prédiction pour un groupement de variables (par exemple, la puissance des oscillations bêta dans toutes les aires étudiées). Un essai est alors affecté à un échec si le vecteur des valeurs des variables est plus proche (au sens de la distance L2) de la valeur du vecteur moyen des essais échecs, que de celle des essais succès. Cela permet de faire une prédiction à partir de plusieurs informations et non d'une seule.

IV) Résultats comportementaux des protocoles P1 et P2

1) Protocole P1 : résultats comportementaux

a) Animaux

22 animaux ont été utilisés pour cette première étude. Au début de ma thèse, chaque chirurgie durait plusieurs heures, et peu d'animaux survivaient jusqu'au bout. 10 animaux ont ainsi péri lors cette étape. L'entraînement et la pratique m'ont permis de diminuer considérablement le temps de chirurgie nécessaire, augmentant ainsi le taux de survie des animaux au fur et à mesure.

3 animaux ont cependant dû être sacrifiés à cause de problèmes de branchement au niveau de leur connecteur. 4 animaux ont perdu leur implant en ciment dentaire (reliant le connecteur à l'os du crâne de l'animal) pendant la phase d'habituation. L'implant était fragilisé du côté gauche à cause de la position latérale de l'électrode dans A1. Ils ont aussi été sacrifiés. **5 rats implantés ont finalement participé à l'étude comportementale.**

b) Tâche de comportement

Le temps d'apprentissage a été relativement long et variable pour l'ensemble des animaux. La phase d'habituation a duré en moyenne 7 ± 2 jours. A la suite de cette phase d'habituation, **la phase 1** du test comportemental a débuté. Pour rappel, durant cette première phase, seules les stimulations O+ et OS- ont été présentées aux animaux. Tous les rongeurs ont atteint le critère de réussite de cette première phase au bout de 6 ± 3 sessions. Une fois le critère de la première phase atteint, la deuxième partie du test comportemental (**phase 2**) a commencé. Cette deuxième phase consistait à distinguer les trois stimulations O+, S+ et OS-. Cet apprentissage s'est avéré beaucoup plus compliqué pour les rongeurs et durait beaucoup plus longtemps que pour les essais chez des animaux non implantés. Les courbes de latences des différents animaux ont montré que la plupart ne distinguaient pas les stimulations S+ et OS-. J'ai donc pris la décision de repasser 3 animaux en phase 1 du test comportemental, afin de leur réapprendre à s'inhiber à la stimulation OS-. Une fois le critère pour cette phase atteint, ils sont repassés en phase 2. Suite à cela, **seuls deux rats (2D et 1B) ont atteint le critère de réussite de la phase 2** au bout de 25 et 27 sessions. Les trois autres animaux testés n'ont jamais atteint le critère de réussite en plus de 40 sessions et ont été arrêtés.

La figure IV-11 montre les courbes de latence moyenne pour les trois stimulations O+, S+ et OS-, pour le rat 1B. On peut voir qu'il distingue très rapidement les stimulations O+ et OS-. Les courbes de latences pour ces deux stimulations sont séparées dès la première session de comportement. Le son seul (S+) est introduit lors de la 5ème session (début de la phase 2). Pendant une longue période (18 sessions), l'animal ne parvient pas à distinguer les stimulations OS- et S+, et les courbes de latences de ces deux stimulations sont quasiment confondues (stade naïf). Finalement, les courbes se séparent (stade intermédiaire) et l'animal parvient au critère de réussite du test au bout de sa 30ème session de comportement (stade expert).

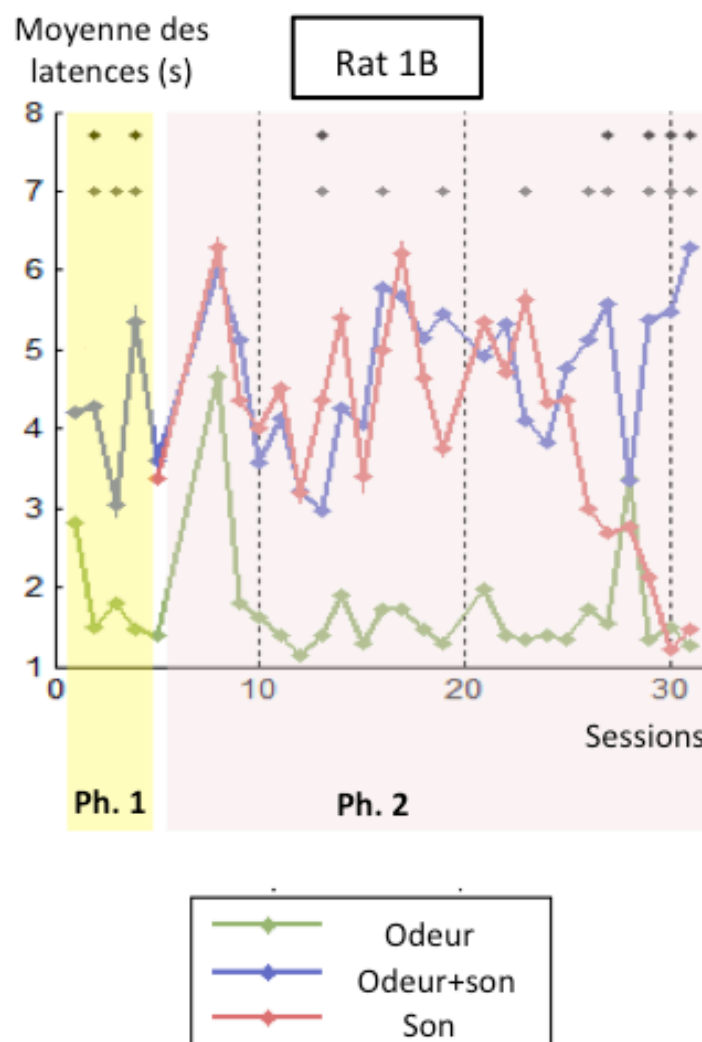


Figure IV- 11 : courbes de latences du rat 1B

Ce graphique représente les latences moyennes pour les stimulations O+, S+ et OS- en fonction des sessions pour le rat 1B. Durant la phase 1 (fond jaune), seules les stimulations O+ et OS- sont présentes. Le S+ est introduit en phase 2. Les points gris au-dessus des courbes représentent les sessions pour lesquelles les latences des stimulations OS- sont significativement différentes des latences pour les autres stimulations (test de Student, $p < 0.05$). Les points noirs correspondent aux sessions pour lesquelles l'index $A' \geq 0,75$.

La figure IV-12 montre la répartition des sessions selon le niveau d'apprentissage chez tous les animaux.

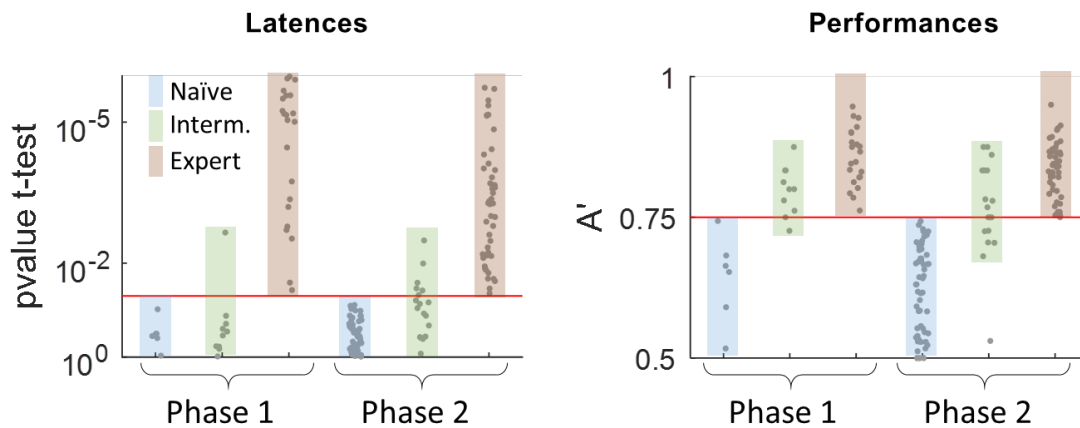


Figure IV- 12 : représentation des différents stades d'apprentissage en fonction des index t-test et A'

Un point correspond à une session d'un animal. La ligne rouge correspond au seuil choisi de significativité.

Nous nous sommes également intéressés à la durée entre l'entrée et la sortie du port à odeur, qui est désignée classiquement sous le terme « nose poke ». La figure IV-13 montre la durée moyenne des nose poke pour l'ensemble des animaux du P1 en fonction des différentes phases d'apprentissage. Les analyses statistiques (Test ANOVA) ont montré qu'il y a un effet de la phase d'apprentissage ($p < 10^{-10}$), et du type de stimulation ($p < 10^{-10}$). Fait intéressant, la durée des nose poke est significativement plus grande pour les stimulations OS- que pour O+ (t-test, O+ vs OS-: $p < 10^{-10}$).

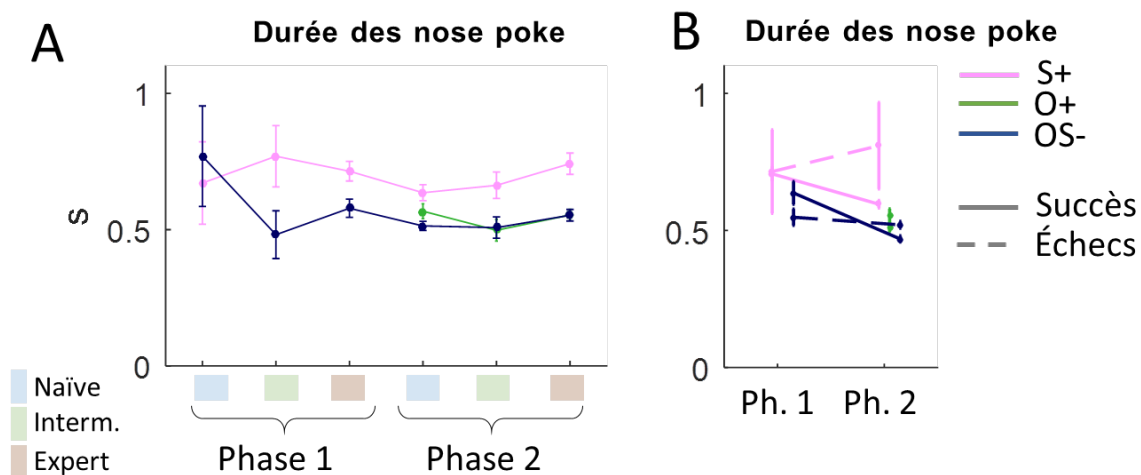


Figure IV- 13 : durées moyennes des nose poke en fonction des différentes phases d'apprentissage.

A) durée moyenne des nose poke dans le port à odeur pour les différentes stimulations S+ (courbe rose), O+ (courbe verte) et OS- (courbe bleu), pendant les différents stades d'apprentissage: naïf (carré bleu), intermédiaire (carré vert) et expert (carré rose), pour les phases 1 et 2. B) similaire à A) mais en différenciant les succès (bons GO et bons NOGO, ligne pleine) et échecs (mauvais GO et mauvais NOGO, courbes en pointillés) pour les différentes stimulations.

Un test Anova a montré que les durées des nose poke sont significativement différentes pour les stimulations S+ et OS- en fonction des phases d'apprentissages ($p < 5 \cdot 10^{-5}$), de la stimulation utilisée ($p < 10^{-10}$), et du résultat comportemental succès ou échec de l'essai ($p < 10^{-10}$). La différence en fonction du résultat comportemental suggère que l'échec en OS- serait dû à un nose poke trop court au cours duquel l'animal n'a perçu que le son ou que l'odeur, ou bien n'a pas associé les deux.

L'apprentissage de la tâche comportementale chez les animaux implantés s'est avéré beaucoup plus long et laborieux que chez les animaux non implantés. **Le point critique pour la réussite du test semble être la distinction entre les stimulations S+ et OS-**. Suite à ces résultats, nous avons décidé de concevoir un nouveau protocole pour prendre en compte cette difficulté : **le protocole P2**. C'est ce protocole que je vais présenter dans les parties suivantes.

2) Protocole P2 : résultats comportementaux

Pour rappel, seules les stimulations S+ et OS- sont présentées durant la première phase du test. L'odeur seule O+ est introduite en début de phase 2 (**Figure IV-8 : Illustration des protocoles P1 et P2**).

a) Animaux

Un total de 15 animaux a été utilisé pour cette étude. 7 animaux ont été écartés des analyses parce qu'ils n'ont pas récupéré après la chirurgie, ne montraient aucun signe d'apprentissage pendant la phase d'habituation ou à cause de la mauvaise qualité de leurs signaux électrophysiologiques. Le signal de PCL a été enregistré pendant toute la durée du test comportemental chez les 8 rats restants. Toutefois, un des animaux a seulement effectué la première partie du test comportemental et a été écarté ensuite à cause de la mauvaise qualité de son connecteur.

b) Tâche de comportement

La phase d'habituation a duré en moyenne 6 ± 2 jours. Dans la première phase de ce test comportemental, la distinction entre les deux stimulations S+ et OS- est apprise très rapidement par les rongeurs avec une moyenne de 4 ± 3 sessions pour atteindre le critère. **Tous les rats testés ont atteint le critère pour la première phase.** L'acquisition de la

phase 2 (ajout de la stimulation O+) est plus difficile et prend plus de temps, avec une moyenne de 17 ± 3 sessions. Le nombre total de sessions pour atteindre le niveau expert en phase 2 est néanmoins beaucoup plus faible que pour le protocole 1 (17 vs 24 sessions en moyenne) et le nombre d'animaux ayant atteints le critère est plus important : **5 animaux ont atteint le critère de la phase 2** (contre seulement 2 pour le protocole P1). Les deux animaux restant n'ont jamais réussi à faire assez de bon NO GO (OS-) pour atteindre le critère de réussite mais les analyses statistiques ont montré qu'ils ont distingué les 3 stimulations sur plus de 5 sessions (Test de Student sur les latences: $p < 0,05$).

La figure IV-14 montre, à titre d'exemple, les performances comportementales du rat 1G. **Au cours de la phase 1** du test comportemental, l'animal fait rapidement le lien entre la stimulation S+ et la possibilité d'obtenir une récompense, et il a du mal à s'inhiber aux stimulations OS-. Ensuite, durant les deux dernières sessions de la phase 1, l'animal a un comportement clairement différent pour les deux types de stimulations : il va très rapidement dans le port à récompense pour la stimulation S+ (avec une moyenne de $1,4 \pm 0,2$ s), il est plus lent ou inhibe son comportement moteur pour la stimulation OS- (avec une moyenne de $5,5 \pm 1,1$ s). **Dans la seconde phase du test**, la stimulation odeur seule est introduite (O+). Durant la première session, l'animal ne fait pas le lien entre l'échantillonnage de l'odeur et la possibilité d'avoir une récompense. L'odeur est associée à une réponse comportementale de type NO GO. En conséquence, les temps de latences pour les stimulations O+ sont très élevés (6,3s en moyenne) et proches de ceux pour la stimulation OS- ($5,2 \pm 1$ s en moyenne). Mais au cours des deux sessions suivantes, l'animal commence à faire des bonnes réponses pour la stimulation O+ et les deux courbes de latence commencent à diverger. **A la fin du test comportemental, le rongeur a un comportement différent pour les stimulations uni versus multisensorielles**: les courbes de latences des stimulations S+ et O+ sont très proches, et complètement séparées de celle de la stimulation OS-. En moyenne sur les deux dernières sessions, les temps de latence sont de $1,3 \pm 0,2$ s pour O+, $1,2 \pm 0,2$ s pour S+ et $3,7 \pm 2,3$ s pour OS-.

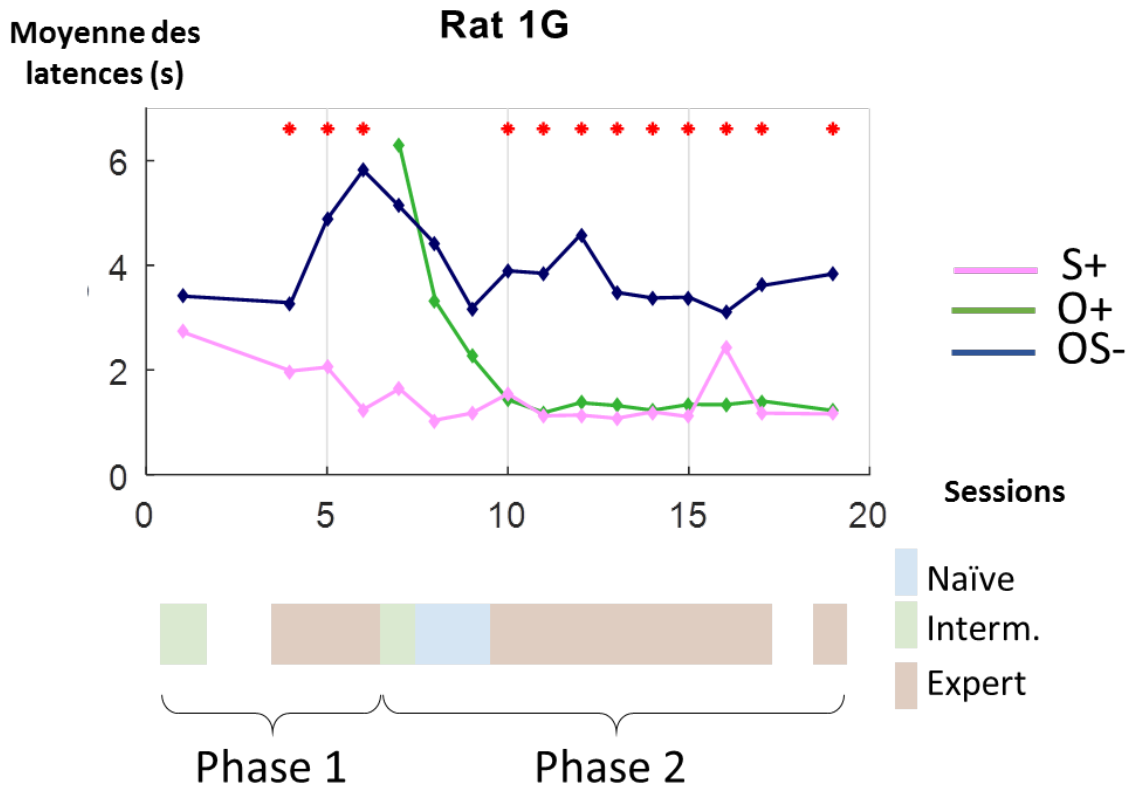


Figure IV- 14 : courbes des moyennes des latences pour les différentes stimulations du rat 1G

*La courbe verte représente les latences moyennes pour la stimulation O+, la courbe rose pour la stimulation S+, et la courbe bleue pour la stimulation OS-.
 Les carrés de couleurs représentent les différents stades d'apprentissage naïf (carré bleu), intermédiaire (carré vert) et expert (carré rose pâle) pour les phases 1 et 2 d'apprentissage.
 Les points rouges représentent les sessions pour lesquelles l'index $A' \geq 0,75$.
 Certains carrés sont blancs pour les sessions qui n'ont pas été prises en compte (lorsque le nombre d'essais pour la session est inférieur à 5).*

Comme pour le protocole P1, nous avons analysé les durées moyennes des nose pokes dans le port à odeur sur l'ensemble des animaux en fonction de l'apprentissage et de la réussite ou non des essais (**figure IV-15**). Un test Anova (facteur phases d'apprentissage et type de stimulation) a montré qu'il n'y a pas d'effet des phases d'apprentissages ($p=0,06$), mais que la différence de latence entre S et OS est significative ($p<10^{-10}$).

Un test Anova à 3 facteurs sur les stimulations S et OS seulement, a montré que les différences de latence selon la phase de l'apprentissage ($p<10^{-10}$) et la stimulation ($p<10^{-10}$) sont significatives, mais **il n'y a pas de différence dans la durée des nose poke suivant l'échec ou le succès des essais ($p=0,65$)**.

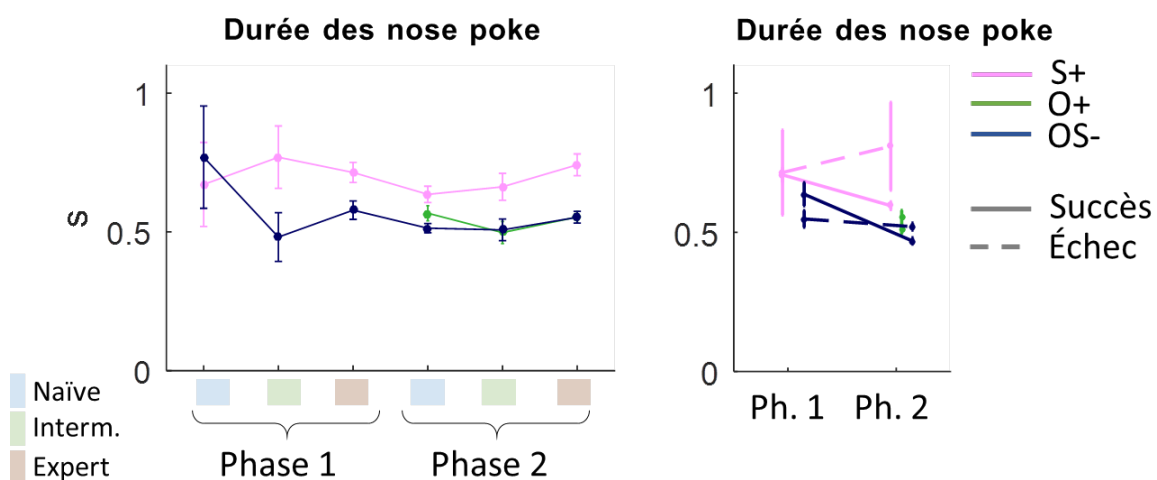


Figure IV- 15 : durées moyennes des nose poke en fonction des différentes phases d'apprentissage.

A) durée moyenne des nose poke dans le port à odeur pour les différentes stimulations S+ (courbe rose), O+(courbe verte) et OS-(courbe bleue), pendant les différents stades d'apprentissage: naïf (carré bleu), intermédiaire (carré vert) et expert (carré rose), pour les phases 1 et 2. B) similaire à A) en différenciant les succès (ligne pleine) et échecs (courbes en pointillés) pour les différentes stimulations.

V) Résultats électrophysiologiques des protocoles P1 et P2

Cette partie sera consacrée aux résultats des signaux électrophysiologiques de PCL enregistrés chez les animaux implantés en chronique soumis aux protocoles P1 et P2 présentés précédemment. L'activité de PCL a été enregistrée pendant que l'animal réalisait la tâche comportementale, dans 4 aires cérébrales simultanément : deux aires primaires, le bulbe olfactif (BO) et le cortex auditif primaire (A1) et deux aires associatives: le cortex piriforme (CP) et le cortex périrhinal (Prh).

Le protocole P1 a été l'objet de plusieurs complications au cours de l'apprentissage des animaux. Certains animaux ont par exemple été repassés en phase 1 du test après quelques sessions de phase 2 et seule une minorité d'animaux a atteint le critère du test comportemental (voir la partie résultats comportementaux chez les animaux implantés). La plupart ont été surentraînés (avec plus de 40 sessions). De plus, suite à une première analyse des signaux électrophysiologiques, il s'est avéré que pour les 5 rats du protocole P1 qui ont été analysés le signal correspondant à l'électrode dans A1 n'était pas satisfaisant : le potentiel évoqué en réponse au son était différent de ce qui aurait dû être observé. J'ai modifié ma méthode d'implantation de cette électrode pour les animaux du protocole P2 et obtenu des résultats satisfaisants : le potentiel évoqué auditif était de forte amplitude (cf figure V.2) et très reproductible pour tous les animaux. **Je présenterai donc en priorité les résultats du test comportemental P2 (phase 1: stim S+ et OS-, phase 2: stim S+, O+ et OS-).**

1) Résultats électrophysiologiques sur les signaux PCL du protocole P2

a) Potentiels évoqués auditifs

Dans un premier temps, nous souhaitons vérifier si la stimulation auditive provoquait bien une réponse dans A1, et tester si un potentiel était évoqué dans PRh et CP qui sont reliées fonctionnellement à A1 (voir introduction). On peut voir sur la **figure V-1** que les stimulations sonores induisent des potentiels évoqués au niveau de A1 mais pas au niveau du Prh ni des aires olfactives: le BO et le CP. L'odeur ne déclenche pas d'activité évoquée de manière suffisamment synchrone pour être observable en PCL au niveau du BO et du CP. Une activité évoquée est observable au temps 0, correspondant au nose poke des animaux dans le port à odeur, et ce dans toutes les aires cérébrales enregistrées.

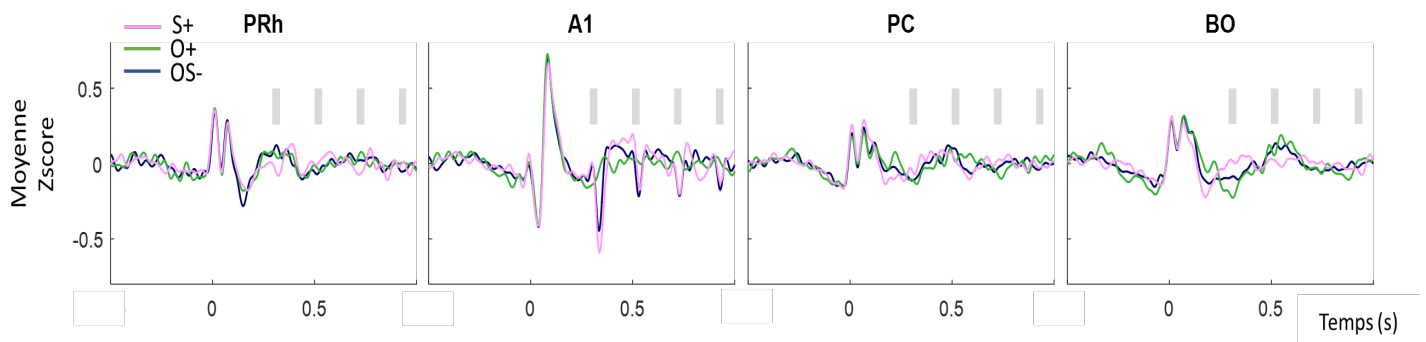


Figure V- 1: réponses évoquées par les stimulations au niveau des différentes aires implantées sur l'ensemble des animaux du test comportemental P2 et sur l'ensemble des phases d'apprentissages.

L'ensemble des signaux a été converti en Zscore par rapport à la période de référence, puis moyenné pour chaque stimulation et chaque structure cérébrale. Les Zscores moyens pour les stimulations S+ sont représentés en rose, ceux pour la stimulation O+ en vert clair et ceux pour la stimulation OS- en vert foncé. Le temps 0 correspond au début du nose poke, la durée de la stimulation est représentée par un trait noir sur l'axe des abscisses. Les barres verticales grises indiquent chacune des bouffées de bruit blanc de la stimulation sonore.

La figure V-2 montre les liens de corrélation entre le potentiel évoqué par la seule stimulation S+ dans A1, moyenné sur l'ensemble des signaux disponibles, restreint à l'intervalle 0.3-1s et utilisé comme référence (courbe rose dans A1 dans la figure V.2), et les signaux recueillis dans les différentes structures enregistrées suivant le type de stimulation et le niveau d'apprentissage des animaux. **Au niveau de A1**, la stimulation O+ n'engendre pas de potentiel évoqué (ce qui est logique) et **les réponses évoquées aux stimulations S+ sont plus importantes que les réponses évoquées par les stimulations OS-** (ANOVA facteur type de stimulation dans A1 seulement, S et OS, test S vs OS: $p=0,001$ ($OS < S$)). Dans les autres aires Prh, CP et BO, on n'observe que quelques corrélations significatives isolées et très faibles en valeur, ce qui confirme que seule l'aire A1 provoque l'apparition d'un potentiel évoqué auditif.

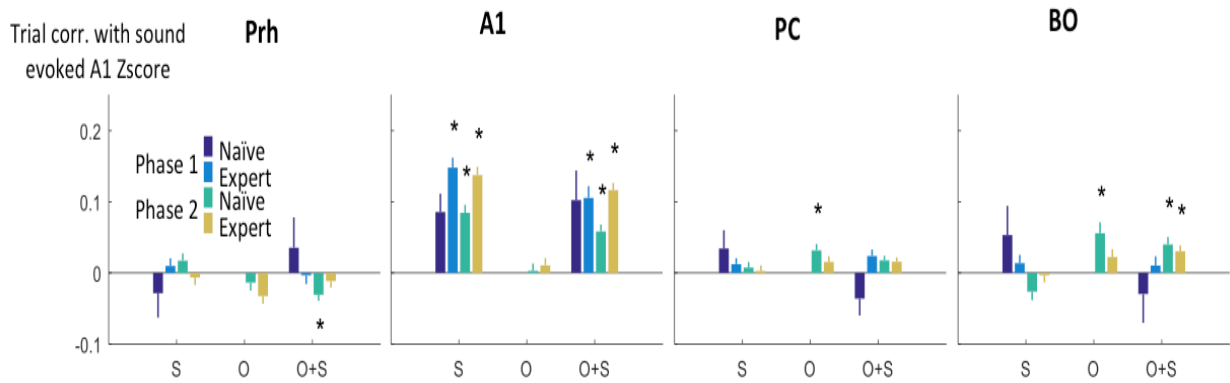


Figure V- 2 : corrélation moyenne des différents essais avec le potentiel évoqué moyen obtenu dans A1 par la stimulation S.

Ce potentiel est moyenné sur l'ensemble des essais disponibles quelle que soit la phase (courbe rose dans la figure V.2), restreint à l'intervalle 0.3-1s et utilisé comme référence.

b) Puissance des oscillations : effet de l'apprentissage

Des évènements oscillatoires de forte amplitude sont visibles pendant la période de stimulation à l'échelle des signaux individuels. **La figure V-3** montre un exemple individuel de signaux chez un animal expert où l'oscillation bêta (15-35 Hz) est clairement visible pendant la période de stimulation dans les aires olfactives CP et BO. Afin de conduire une analyse poussée des mécanismes oscillatoires qui pourraient être associées au traitement multimodal dans notre tâche comportementale, nous devons déterminer, sans à priori, la ou les bande(s) de fréquence dans laquelle des modifications d'activité pourraient se produire. Nous avons examiné les modifications du signal PCL déclenchées par la présentation de la stimulation entre 0-100 Hz dans chaque structure au cours de l'apprentissage.

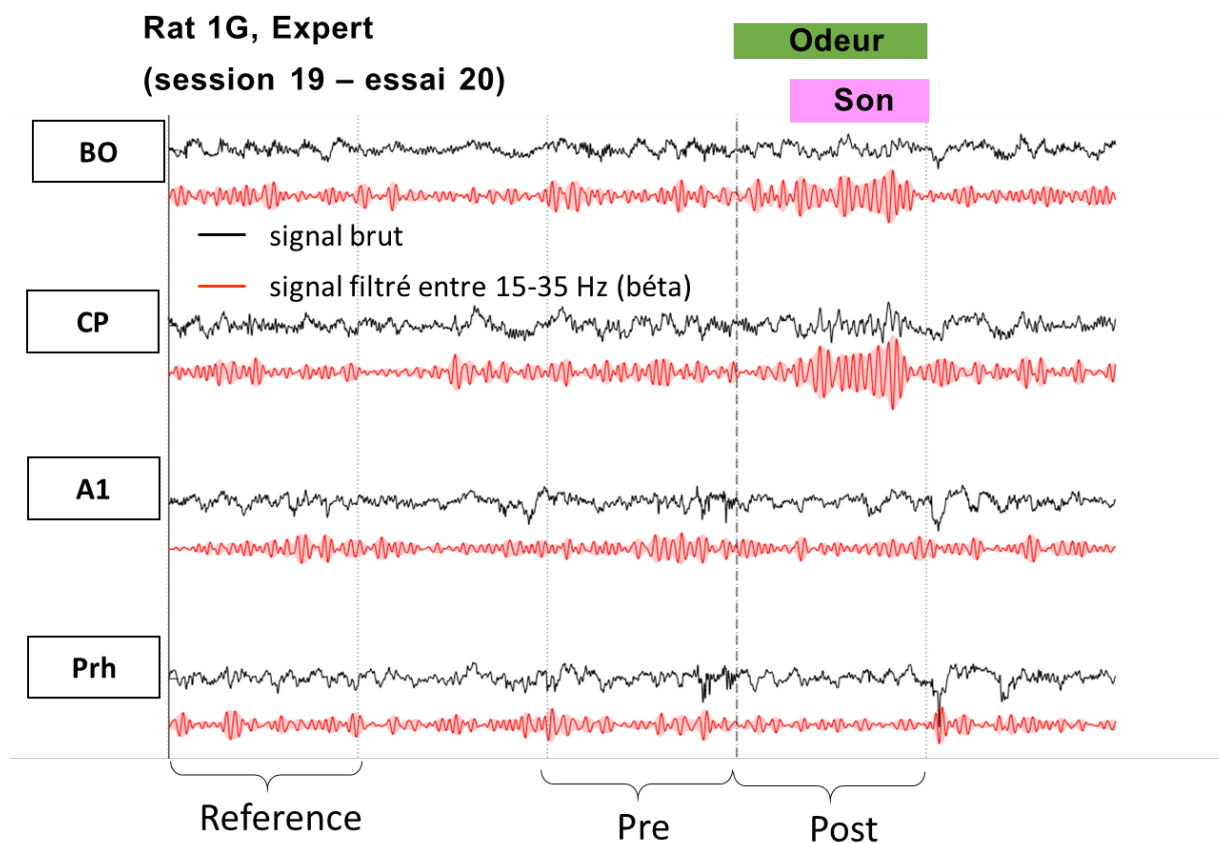


Figure V- 3: exemples de signaux bruts et filtrés dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) pendant un essai OS- (stade expert, phase 2) du rat 1G.

Les périodes de temps utilisées pour les analyses sont représentées en bas de l'image. Elles correspondent aux périodes de référence (Ref; -3;-2s), pré-stimulation (Pré; -1;0s) et de stimulation (post, 0;1s), avec le temps 0 correspondant au début du nose poke de l'animal dans le port à odeur.

La figure V-4 présente les activations moyennes temps-fréquence dans chaque aire implantée et selon les phases d'apprentissage. On peut voir d'après cette figure que **l'apprentissage de la stimulation OS- induit des oscillations dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz), dans les aires olfactives (BO et CP) et le Prh.** Cette augmentation de l'activité oscillatoire bêta est en premier lieu présente dans le CP (phase 1 naïve). Elle est présente dès la phase 1 expert au niveau du BO et à partir de la phase 2 dans le Prh. L'augmentation de puissance des oscillations bêta est accompagnée d'une diminution de l'activité oscillatoire dans la bande de fréquence gamma (60-100 Hz) au niveau des aires olfactives.

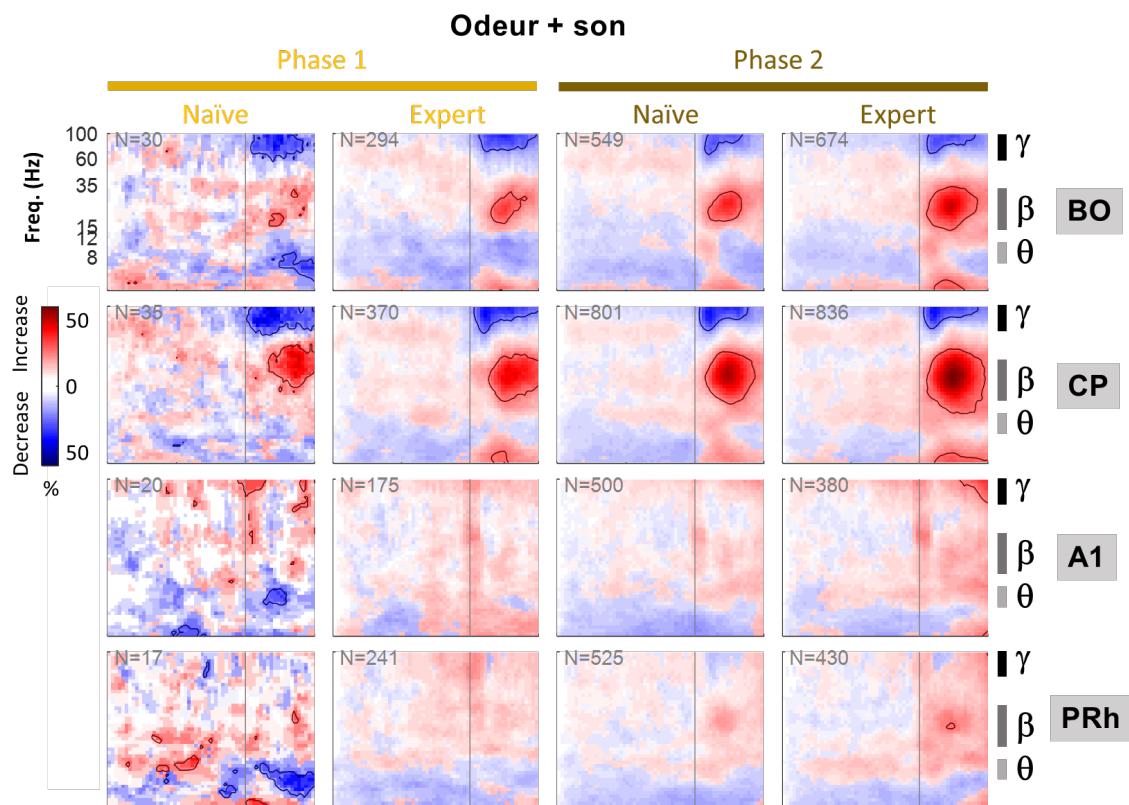


Figure V- 4: Cartes d'activation temps-fréquences pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du protocole P2 pour la stimulation OS-

Ce graphique représente la variation d'énergie des activités oscillatoires en fonction du temps (en abscisse) et de la fréquence entre 0 et 100 Hz (en ordonnée). Le trait vertical noir représente le début de la période Post (nose poke). Les N correspondent aux nombres d'essais comptabilisés pour les différentes aires corticales selon les différents stades d'apprentissage. Pour chaque essai, un seuil de significativité de la puissance est défini comme la moyenne de puissance pendant la période de référence ± 2 écart types (valeur absolue du Zscore associé supérieure à 2). Les couleurs représentent ici le pourcentage des essais montrant une augmentation (en rouge) ou une diminution (en bleu) significative de la puissance des oscillations pendant la période de stimulation (post), par rapport à la période de référence. Les contours sont tracés pour des augmentations ou diminution supérieure ou égale à 25% des essais.

La stimulation O+ (**Figure V-5**) induit également une activité oscillatoire dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) au niveau des aires olfactives (dès la phase 2 naïve), accompagnée d'une diminution de puissance des oscillations gamma (60-100 Hz). On peut observer également une petite augmentation de puissance du bêta au niveau du Prh, qui n'apparaît pas significative.

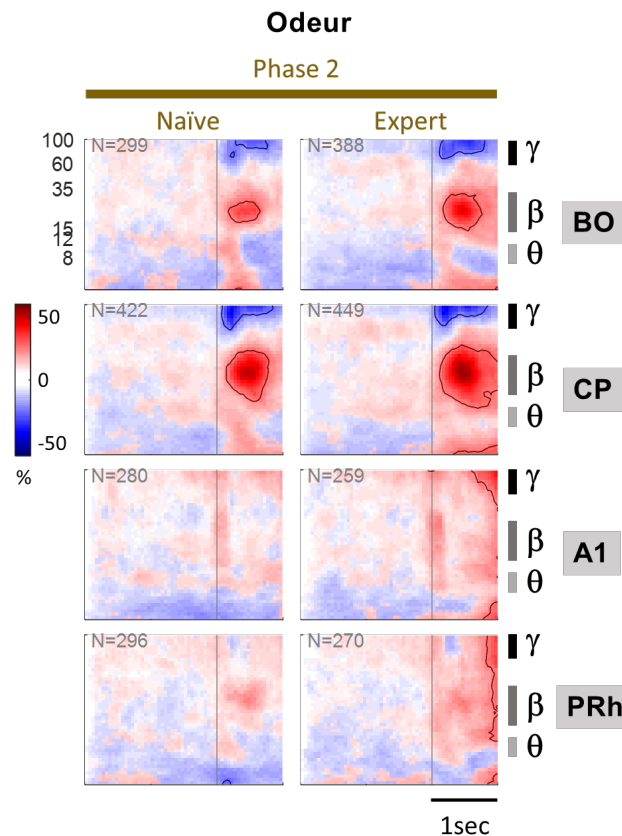


Figure V- 5 : cartes d'activation temps-fréquences pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du protocole P2 pour la stimulation O+.

La représentation et les légendes utilisées sont les mêmes que celles de la figure 2. La stimulation O+ est introduite en début de phase 2 pour le protocole 2, c'est pourquoi seuls les résultats de la phase 2 sont représentés sur ce graphique.

A la fin de l'apprentissage (phase 2 naïve et expert), le son seul évoque lui aussi une augmentation de l'activité dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) au niveau du CP et BO (**Figure V-6**). Elle apparaît en premier lieu au niveau du CP (phase 2 naïve) Cette augmentation de puissance bêta est précédée par une diminution de l'activité gamma (60-100 Hz). Cette diminution est plus courte dans le temps par rapport aux stimulations avec odeur. **Le son seul est donc capable d'induire une activité dans les structures olfactives à la fin de l'apprentissage multisensoriel.** L'augmentation d'activité bêta est moins claire dans le Prh et A1, suite à une augmentation globale de la variance des signaux.

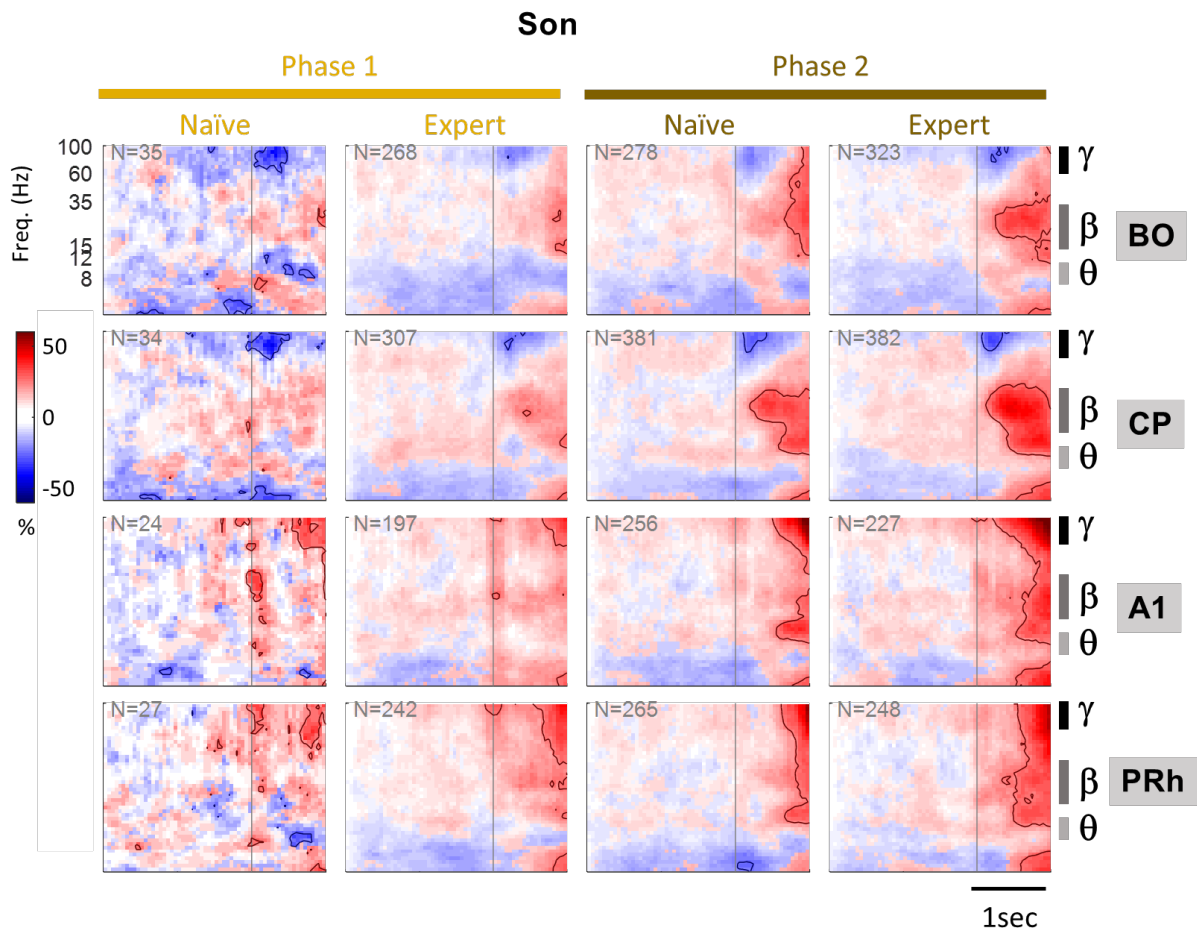


Figure V- 6: cartes d'activation temps-fréquences pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du protocole P2 pour la stimulation S+.

La représentation et les légendes utilisées sont les mêmes que celles de la figure 2.

En somme, les représentations temps-fréquence nous ont permis de constater que les variations de puissance concernaient spécifiquement les bandes de fréquences bêta (15-35 Hz) et gamma (60-100 Hz) au niveau des aires olfactives et du Prh (pour le bêta uniquement). Cependant, seules les variations dans la bande de fréquence bêta semblaient dépendre du niveau de l'apprentissage et du type de stimulations. Nous avons donc concentré nos analyses sur cette bande de fréquence particulière.

c) Puissance des oscillations bêta au niveau des aires olfactives et du Prh

Nous avons voulu voir ensuite si l'augmentation de puissance des oscillations bêta (15-35 Hz) observées au niveau des aires olfactives et du Prh étaient 1) dépendante du niveau de l'apprentissage des animaux, 2) de la stimulation utilisée et 3) du succès ou de l'échec de la réponse comportementale.

La **figure V-7** montre la moyenne de l'énergie dans la bande de fréquence bêta (en Zscore) pour les différentes stimulations S, O et OS au niveau du Prh, du CP, et du BO, en fonction des phases d'apprentissage.

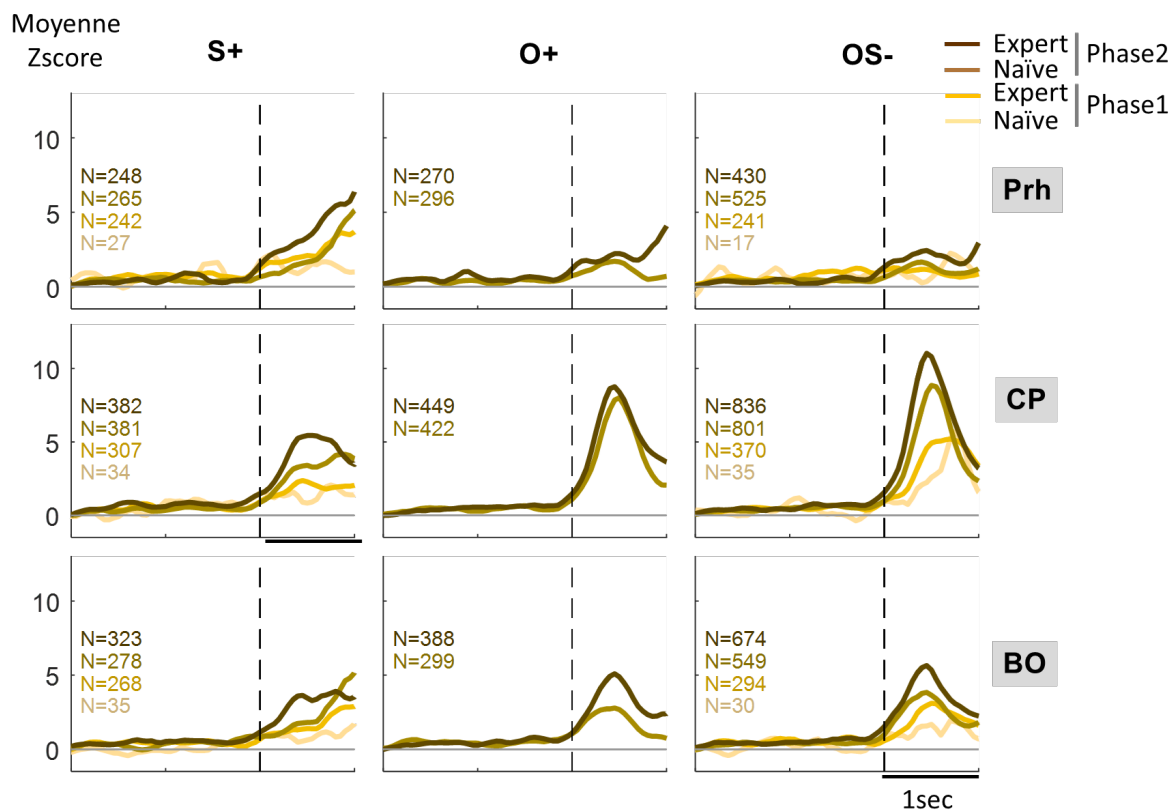


Figure V- 7 : effet de l'apprentissage sur l'énergie moyenne des oscillations bêta (15-35 Hz) sur l'ensemble des rats du protocole P2.

Les différentes phases d'apprentissages sont représentées par des couleurs indiquées sur la légende à droite. Les N représentent le nombre d'essais comptabilisés.

Les analyses statistiques correspondantes ont été réalisées sur l'intervalle de temps (300-600) ms après le début de la stimulation, correspondant au temps où l'odeur et le son sont présents pour toutes les stimulations. Un test ANOVA a montré qu'il y a un effet de la phase d'apprentissage et de la stimulation présentée sur la puissance du bêta dans les aires Prh, PC et OB ($p < 10^{-4}$).

C.1) Effet de l'apprentissage

Pour l'ensemble des tests post-hoc réalisés dans ce paragraphe, le seuil de significativité des tests est fixé à ($p < 0,025/21$ Bonferroni).

Au niveau du CP, l'augmentation de puissance des oscillations bêta pour les stimulations OS- est significative entre les niveaux phase 1 expert et phase 2 naïve, toutefois, au sein de la phase 2 il n'y a plus d'augmentation significative entre naïve et expert. De la même façon, la puissance n'est pas significativement différente entre phase 2 expert et phase 2 naïve pour la présentation de O+. L'augmentation de puissance de l'oscillation est en revanche significative uniquement en phase 2 pour la stimulation S+.

Dans le BO, les augmentations de l'oscillation bêta sont significatives uniquement entre les niveaux phase 2 naïve et phase 2 expert pour toutes les stimulations. C'est également le cas dans le Prh pour les stimulations S et OS.

En conclusion, la puissance des oscillations bêta augmente au fur et à mesure des différentes phases d'apprentissage dans les aires olfactives et le Prh, et ce même pour la stimulation son seul. Il semble exister une dynamique de la modification du bêta selon l'aire considérée, la première structure impliquée dans l'apprentissage de la tâche est le PC qui présente une augmentation de bêta dès les premières sessions pour les stimulations impliquant l'odeur. Les modifications au niveau du BO et du Prh sont un peu plus lentes à se mettre en place et ne sont significatives qu'en phase 2. Concernant la stimulation S+ les oscillations ne semblent véritablement augmenter que lorsque l'animal doit distinguer les trois types de stimulations S, O et OS (phase 2).

C.2) Effet du type de la stimulation

Pour l'ensemble des tests post-hoc réalisés dans ce paragraphe, le seuil de significativité des tests est fixé à ($p < 0,025/6$ Bonferroni).

Les analyses Post-hoc ont été ici réalisées sur l'ensemble de la phase 2 (naïve+intermédiaire+expert) afin d'avoir suffisamment d'essais pour les stimulations odeur seules. La puissance des oscillations bêta est ici plus forte pour les stimulations avec odeur par rapport aux stimulations sons seuls. **Cependant, la stimulation multisensorielle n'évoque pas une activité bêta plus importante que la stimulation odeur seule dans le CP, le BO et le Prh (CP: Bêta OS = bêta O ($p = 0,06$) > bêta S ($p < 1,4 \cdot 10^{-4}$) ; BO: Bêta OS = bêta O ($p = 0,07$) > bêta S ($p < 3,4 \cdot 10^{-4}$) Prh : bêta OS = bêta O = bêta S ($p > 0,02$)).**

c.3) influence du succès/échecs de l'essai

Le test GO/NO GO utilisé pour notre étude est un test asymétrique: toutes les stimulations n'ont pas la même valence pour les animaux. Puisque la stimulation OS- n'évoque pas un bêta plus important que la stimulation O+, il est possible que la force de l'activité bêta observée dépende du caractère GO ou NO GO de la réponse comportementale des animaux ou de la réussite (s) ou l'échec (f) de l'essai comportemental (**figure V-8**).

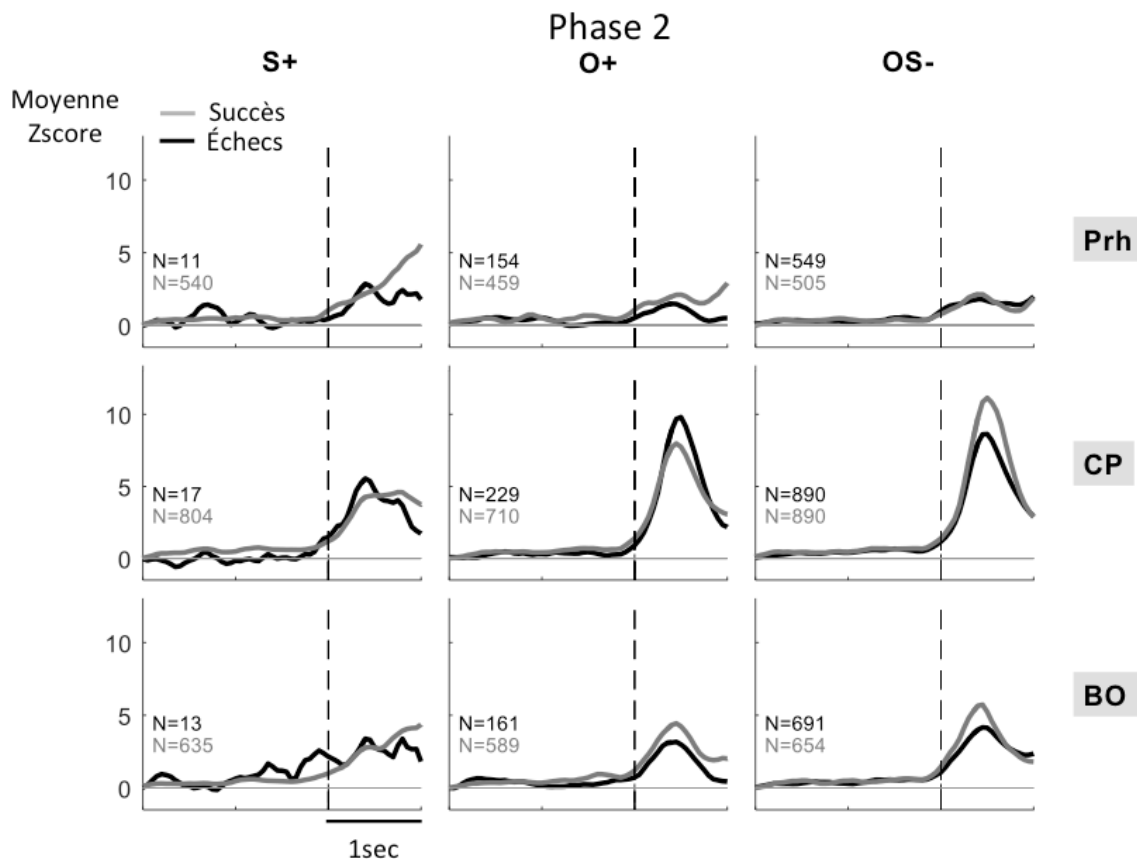


Figure V- 8 : effet de la réponse comportementale sur l'énergie moyenne des oscillations bêta (15-35 Hz) au niveau des aires olfactives et du Prh, et ce pendant l'ensemble de la phase 2 du protocole P2.

Les succès (GO pour S+ et O+, NO GO pour OS-) sont représentés en gris clairs. Les échecs (NO GO pour S+ et O+, GO pour OS-) sont représentés par les courbes en noir. Les N représentent le nombre d'essais comptabilisés. Cette figure a été réalisée à partir de l'ensemble des signaux de la phase 2 du protocole P2, sans distinction entre les différents stades d'apprentissage afin d'avoir suffisamment d'essais pour les stimulations O+.

Pour l'ensemble des tests réalisés dans ce paragraphe, le seuil de significativité des tests est fixé à ($p < 0,025/9$ Bonferroni).

Les analyses statistiques ont montré que la **puissance des oscillations bêta dans le CP est significativement plus importante lorsque l'animal effectue une réponse de type NO GO (OS succès, O échec)** ($OS(s) > OS(f)$ ($p = 3 \cdot 10^{-10}$) ; $O(f) > O(s)$ ($p = 3 \cdot 10^{-4}$)).

En revanche, la puissance des oscillations bêta au niveau du BO est plus forte pour les essais réussis, indépendamment du fait que la réponse comportementale soit un GO ($O(s) > O(f)$ ($p = 5 \cdot 10^{-6}$) ou un NO GO ($OS(s) > OS(f)$ ($p = 2 \cdot 10^{-11}$)).

La puissance des oscillations bêta est la même pour les succès et échecs pour la stimulation S+ au niveau du CP ($S(s) = S(f)$ ($p = 0,32$)) et au niveau du BO ($S(s) = S(f)$ ($p = 0,77$))

Concernant le Prh, les modifications de puissance des oscillations bêta suivant l'échec ou le succès des essais ne concernent que la stimulation O+ ($O(s) > O(f)$ $p = 1 \cdot 10^{-6}$).

En somme, l'apprentissage de la tâche multisensorielle induit une augmentation de l'activité oscillatoire bêta au niveau des aires olfactives primaire (OB) et associative (CP et Prh) pour les trois types de stimulations, y compris le son seul. Cependant la stimulation multisensorielle n'induit pas une activité oscillatoire supérieure par rapport à la stimulation odeur seule. Mais il y a un effet de la réponse comportementale au sein des aires olfactives : la puissance des oscillations bêta au niveau du CP est plus importante lorsque l'animal fait des mauvaises réponses pour O+ et de bonnes réponses pour OS-, ce qui correspond dans les 2 cas à un NO GO. Cet effet n'est pas retrouvé dans le BO : la puissance des oscillations bêta est toujours plus importante lorsque l'animal fait des bonnes réponses (bon GO O+ et bon NO GO OS-)

d) Une modification des phases oscillatoires avec l'apprentissage ?

Nous avons vu dans le chapitre d'introduction que le mécanisme de réinitialisation des phases oscillatoires (ou "phase reset") pourrait être un mécanisme clé pour l'intégration multisensorielle, notamment au niveau des aires sensorielles primaires. Ce mécanisme prédit qu'une stimulation dans une modalité sensorielle donnée peut réinitialiser les phases oscillatoires d'un cortex d'une autre modalité. En pratique, l'excitabilité de ce cortex est alors modifiée, ce qui conduit à une meilleure intégration des informations. Cette réinitialisation des phases oscillatoires a par exemple été observé dans au niveau des aires auditives et visuelles primaires pour les interactions audio-visuelles (Kayser et al., 2008; Lakatos et al., 2009). Un son est-il capable de réinitialiser les phases oscillatoires du cortex olfactif ? Une odeur a-t-elle un impact sur les phases oscillatoires du cortex A1 ? Pour répondre à ces questions nous avons utilisé les index de synchronisation de phases ou PCI (voir les méthodes au début de ce chapitre).

La figure V-9 représente les cartes temps-fréquence des valeurs de PCI (en niveaux de gris), qui correspondent aux mesures de synchronisation des phases oscillatoires entre les différents essais pour chaque type de stimulation et chaque aire d'intérêt (BO, CP, A1 et Prh). Les contours ont été déterminés statistiquement par un test de Rayleigh ($p < 5 \cdot 10^{-4}$).

On peut voir d'après cette figure qu'il y a une réinitialisation générale des phases au niveau de A1 à chaque stimulation sonore. Cela correspond aux potentiels évoqués au son. **En revanche, il n'y a pas de réinitialisation de phase en réponse au son au niveau des aires olfactives (CP et OB) et du cortex périrhinal (Prh).**

Et il n'y a pas d'effet de réinitialisation de phase en réponse à l'odeur dans les cortex étudiés. Un autre effet visible sur cette figure est une réinitialisation des phases au temps correspondant au début du nose poke des animaux dans le port à odeur. Cet effet est observé pour toutes les stimulations et dans toutes les aires d'intérêt.

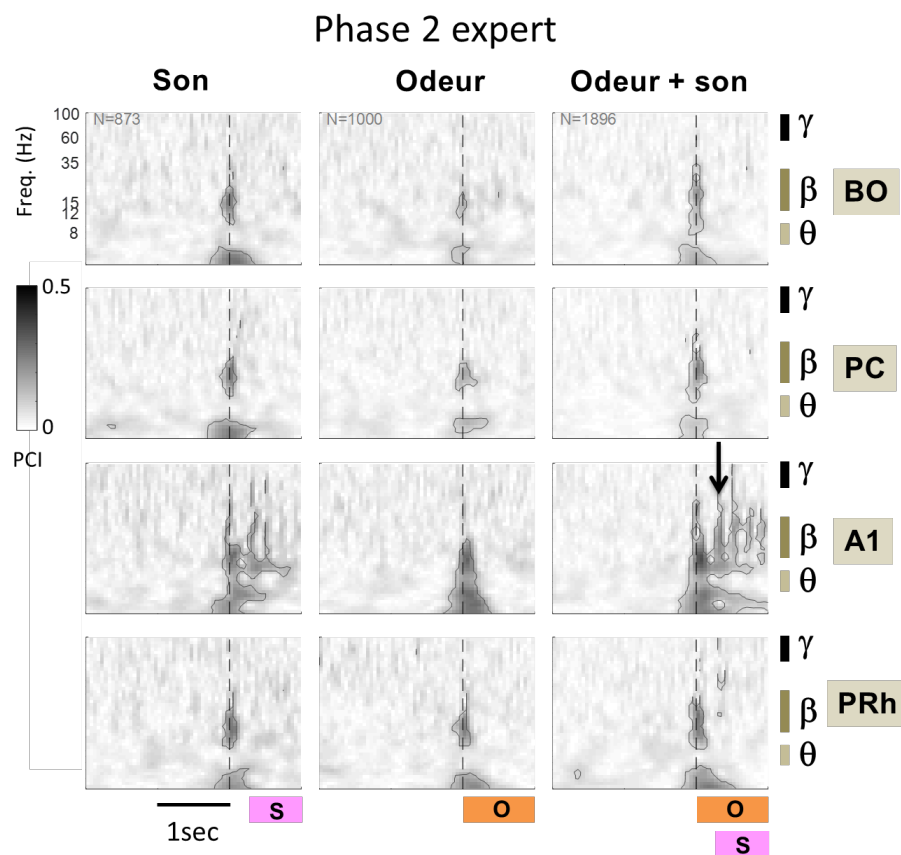


Figure V- 9 : représentation des index de concentration de phases (PCI) pour les différentes stimulations et dans les différentes aires d'intérêt en phase expert du protocole P2.

Les PCI sont représentées par des niveaux de gris en fonction de la fréquence (en ordonnée), et du temps (en abscisse). Le début d'une stimulation (début du nose poke dans le port à odeur) est représenté par une fine ligne noire en pointillée. Les différentes stimulations et leur durée sont représentées en bas par des rectangles de couleurs (rose pour le son, orange pour l'odeur). Les contours ont été déterminés statistiquement par un test de Rayleigh ($p < 5.10^{-4}$). Au niveau de A1, le début d'une stimulation sonore est illustré par une flèche noire.

e) Analyses de cohérence dirigée : reflet de la communication entre les aires cérébrales

Après avoir observé les modifications de puissance oscillatoire au sein des différentes aires d'intérêt, nous avons voulu voir si la cohérence entre ces aires était modifiée par l'apprentissage multisensoriel. La cohérence oscillatoire entre différents cortex est en effet supposée supporter l'échange des informations nécessaires aux interactions multimodales, résultant en une meilleure intégration de ces informations au sein des cortex concernés (Engel et al., 2012).

e.1) Cohérence dirigée à la fin de l'apprentissage (phase 2 expert, protocole 2)

La **figure V-10** présente les augmentations de cohérences dirigées (DCOH) observées dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) à la fin de l'apprentissage. L'analyse montre qu'au moment où le rat traite les stimulations, il y a une augmentation de la DCOH depuis les **aires olfactives (BO et CP) vers le Prh**. Cette augmentation est identique pour les **trois types de stimulation O, S et OS**. Il est également intéressant de noter que la DCOH augmente également du CP vers le BO dans la bande de fréquence bêta, mais uniquement pour les stimulations avec odeur.

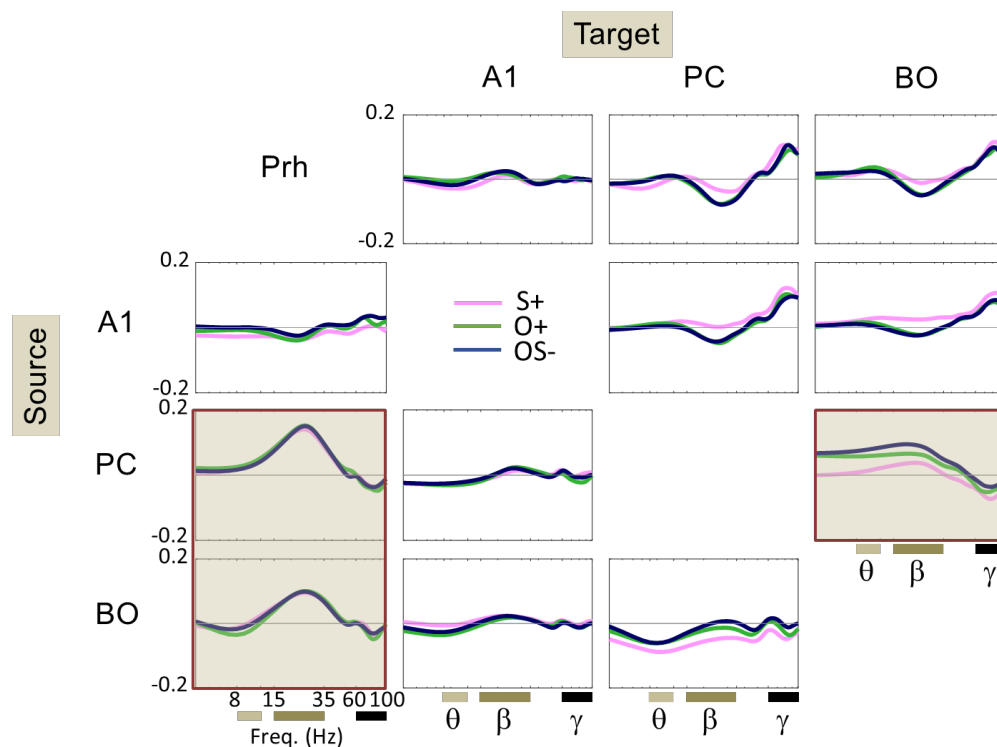


Figure V- 10: variation moyenne des valeurs de cohérence dirigée (DCOH) pendant l'intervalle de temps de stimulation (post) par rapport à l'intervalle de temps précédent la stimulation (pré), à la fin de l'apprentissage (phase 2 expert, P2).

Chaque graphique représente les variations de DCOH (post-pré) d'une aire "source" vers une aire "cible" (target). Les valeurs de cohérences dirigées (ordonnées) sont représentées en fonction de la fréquence (abscisses, en échelle log). Trois bandes de fréquences d'intérêt thêta,

bêta et gamma sont indiquées par des traits de différentes nuances de gris. Les valeurs de cohérence dirigée sont représentées suivant les différentes stimulations S+ (courbes en rose), O+ (courbes en vert clair) ou OS- (courbes en vert foncé). Les combinaisons pour lesquelles les variations de DCOH sont les plus importantes ont été encadrées par un fond gris.

e.2) Effet de l'apprentissage

Étant donné les résultats précédents, nous avons affiné l'analyse sur les structures qui montraient un effet. Nous avons voulu voir comment évoluaient les cohérences dirigées BO => Prh et PC => Prh suivant le niveau d'apprentissage. La **figure V-11** montre cette évolution. Pour la stimulation S+, la DCOH (post-pré) des aires olfactives vers le Prh augmente progressivement avec les phases d'apprentissage. En revanche, pour les stimulations avec odeur, elle est déjà élevée en phase 1 expert et n'évolue pas sur les phases suivantes.

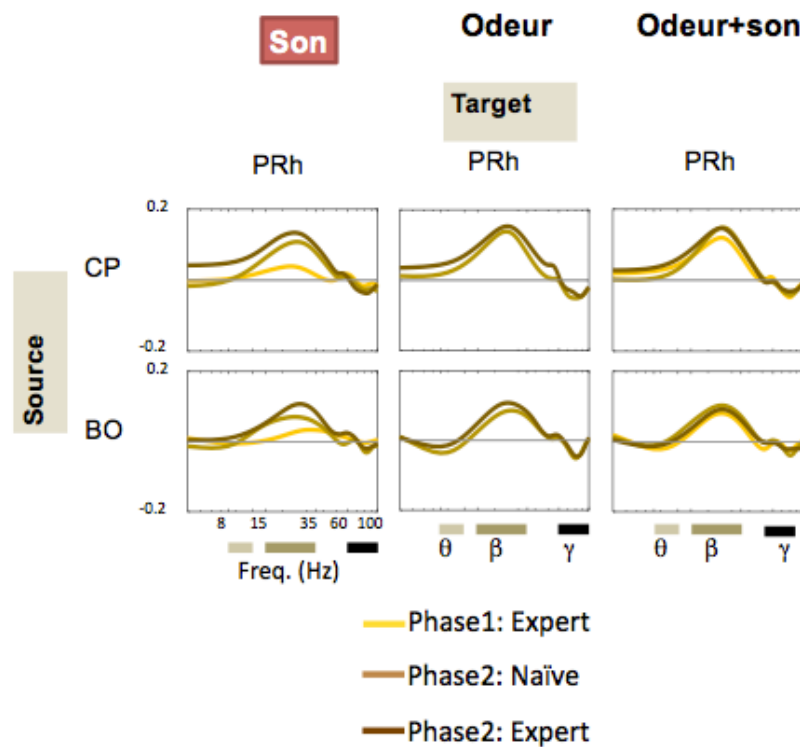


Figure V- 11: évolution de la DCOH des aires olfactives vers le Prh au cours de l'apprentissage.

Les courbes représentent la moyenne des valeurs de cohérence dirigée (DCOH) pendant la période post par rapport à la période pré en fonction des différentes phases d'apprentissage pour les trois stimulations. La représentation utilisée est la même que celle de la figure précédente.

e.3) Effet de la réponse comportementale

Nous avons vu que la puissance des oscillations bêta (15-35 Hz) pouvait être modifiée suivant la réponse comportementale GO ou NO GO de l'animal au niveau du CP. Nous avons voulu savoir si ces modifications pouvaient également se refléter au niveau de la cohérence dirigée. Pour cela, nous avons comparé les valeurs de DCOH CP => Prh, BO => Prh et CP => BO en fonction du succès ou de l'échec des différents essais, pour les trois types de stimulations. Les résultats obtenus sont représentés sur la **figure V-12**. **Les différences entre succès et échecs concernent les DCOH CP => BO pour les stimulations avec odeur (O et OS)**. La DCOH dans la bande de fréquence bêta du CP vers le BO est plus importante pour les échecs lors des stimulations O+ (NO GO) et les succès lors des stimulations OS- (NO GO). **Ainsi la DCOH bêta du PC vers le BO est plus forte en NO GO qu'en GO**. Pour les stimulations S+, on ne peut conclure à cause du très petit nombre d'essai pris en compte pour les échecs dans les deux cas CP et BO vers Prh (N=6 et N=10) par rapport aux succès (N=507 et N=457).

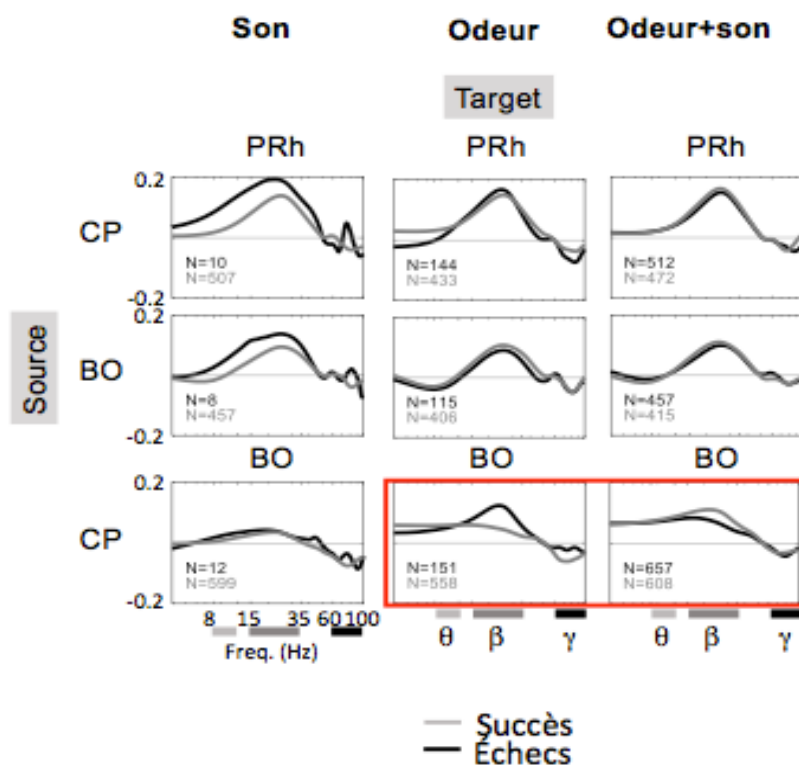


Figure V- 12: représentation de la moyenne des valeurs de cohérence dirigée (DCOH) pendant la période post par rapport à la période pré en fonction de l'échec ou du succès des essais pour les trois types de stimulations à la fin de l'apprentissage (phase 2 expert, P2).

La représentation utilisée est la même que celle de la figure V.12, mais seule les variations de DCOH du BO et CP vers le Prh, et du CP vers le BO sont représentées. Les N correspondent au nombre d'essais analysés.

f) Bilan des variations de cohérences dirigées

À la fin de l'apprentissage toutes les stimulations, même le son seul, activent le même réseau cérébral dans la bande de fréquence bêta. L'analyse montre que les oscillations à la fréquence bêta (15-35 Hz), présentes au moment où le rat traite la stimulation, sont le support d'un transfert de l'information des aires olfactives (CP et BO) vers le Prh. Cette directionalité se développe avec l'apprentissage pour la stimulation S+. De plus, les stimulations avec odeur (O et OS) induisent une cohérence bêta supplémentaire du CP vers le BO. Cette dernière est plus importante lorsque l'animal effectue un NO GO par rapport à un GO. Ces modifications sont visibles sur les **figures V-13**.

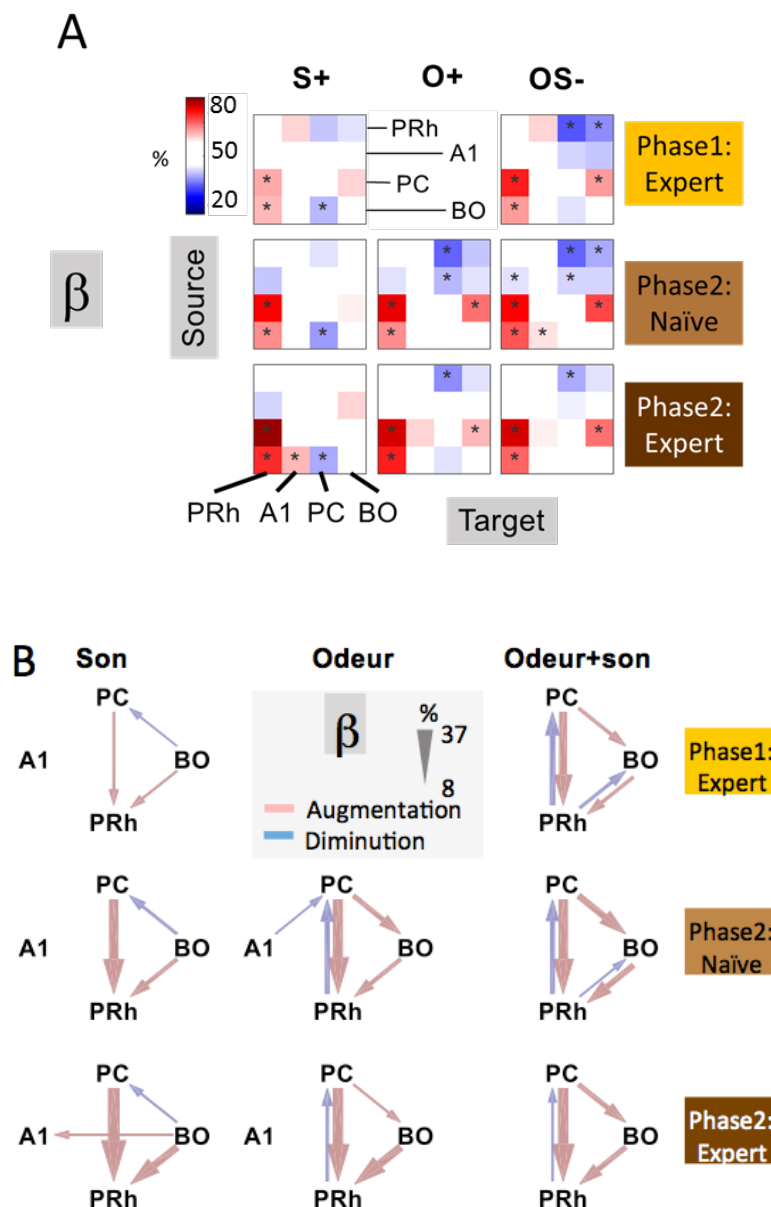


Figure V- 13: représentations des variations de la DCOH (post-pré) entre les différentes aires dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz), suivant les différentes phases d'apprentissage.

*La figure A représente le pourcentage des essais pour lesquels la moyenne des DCOH sur la bande de fréquence bêta pendant l'intervalle de temps "post" est supérieur à celui de l'intervalle de temps "pre". Les proportions significativement différentes du niveau de hasard 50% sont marquées par ce symbole « * ».*

La figure B représente les variations des pourcentages de la figure A par rapport au niveau de hasard 50%. Seules les variations significativement différentes de 50% sont représentées.

g) Test de prédiction du succès ou de l'échec des essais OS-

Nous avons ensuite voulu savoir si certaines mesures liées aux activités du PCL pouvaient prédire le succès ou l'échec de l'essai lors d'une stimulation OS-. La prédiction est obtenue grâce au Coefficient de Corrélation de Matthew (**MCC**) calculé à partir d'une matrice de confusion (voir les méthodes en début de chapitre). Le MCC est compris entre -1 (désaccord parfait entre les résultats réels et prédits) et 1 (parfait accord, matrice de confusion diagonale), 0 indiquant une indépendance des données. Nous avons utilisé comme mesures la puissance, les cohérences dirigées, et la variance des signaux de PCL dans les différentes bandes de fréquences et dans les différentes aires étudiées. 104 variables comparant les valeurs sur deux périodes de temps (pré/réf et post/pré) ont été considérées. **Nos analyses ont montré qu'aucune variable individuelle n'est prédictive du succès ou de l'échec d'un essai OS.**

Nous avons également considéré des groupements de variables (par exemple les variations de puissance gamma pendant un intervalle de temps post par rapport à pré sur l'ensemble des aires étudiées). Dans ce cas, **la DCOH Post/Pré dans la bande de fréquence bêta s'est avérée la plus fiable pour prédire le succès ou l'échec d'un essai mais les performances du MCC restent faibles** (seulement 10% de corrélation) (**figures V-14 et V-15**).

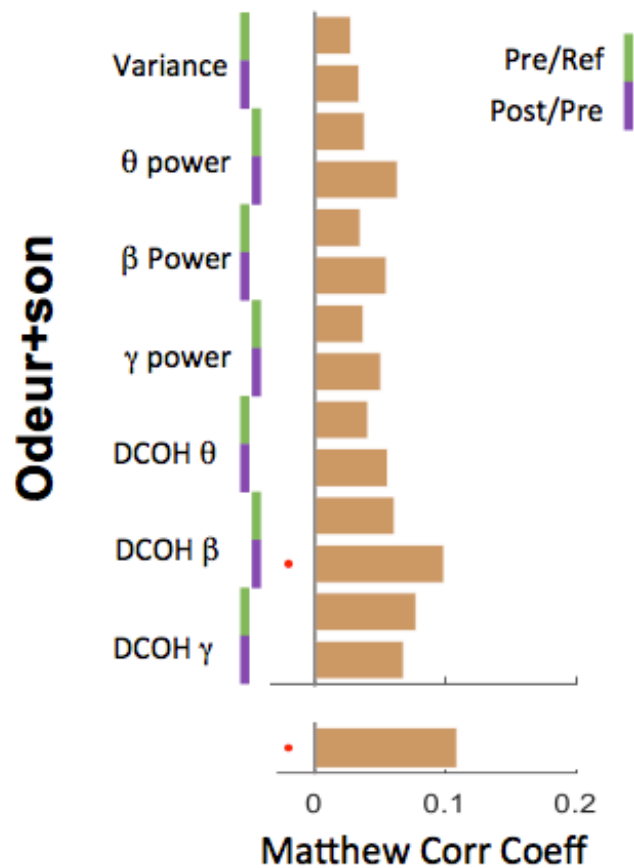


Figure V- 14 : représentation des valeurs du coefficient de corrélation de Matthew (MCC) pour les essais correspondant à la stimulation OS- selon différents groupes de variables (DCOH et puissance du PCL dans les bandes théta, bêta et gamma, variance de la puissance du PCL) pour 2 types de comparaisons : Pré par rapport à Réf et Post par rapport à Pré).

La seule valeur de MCC significative (test Chi2, point rouge sur ce graphique) correspond à la variable DCOH bêta en post par rapport à pré. Sa valeur reste cependant très faible (=0,1).

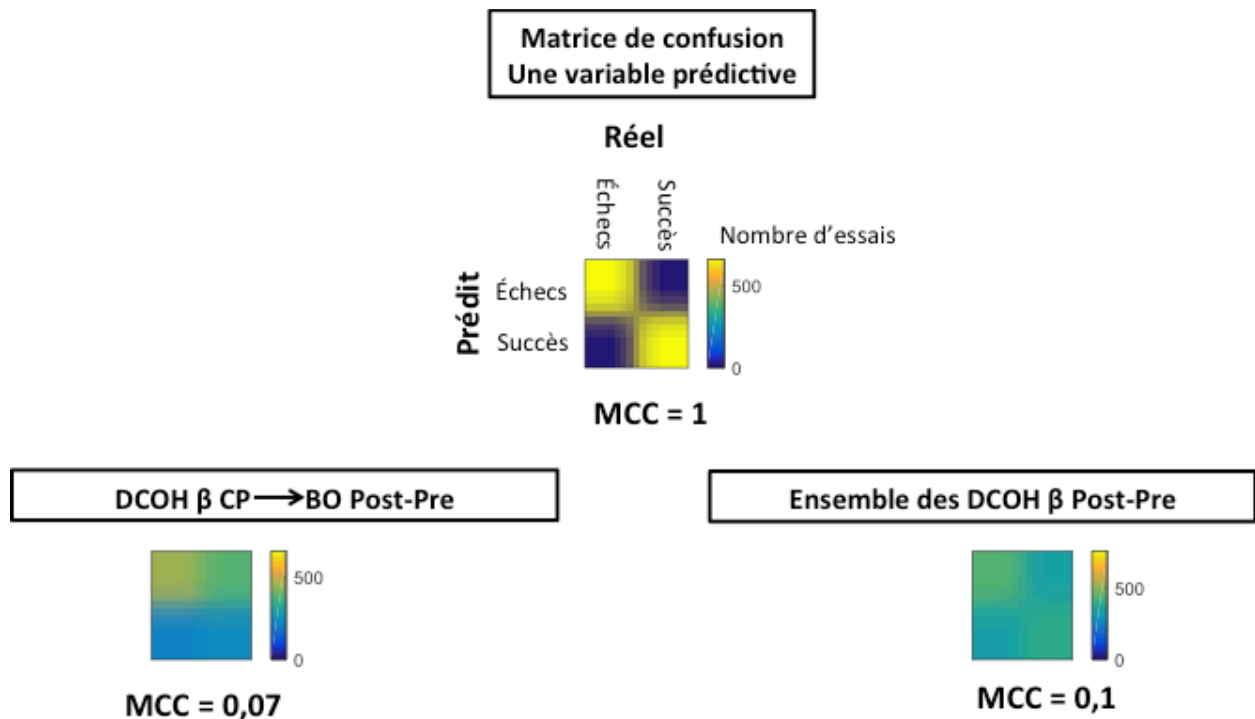


Figure V- 15 : exemples de matrices de confusion

*La figure du haut illustre la matrice de confusion idéale pour qu'une variable soit considérée comme prédictive. Les figures du bas montrent des exemples de matrices de confusion pour une variable individuelle: la DCOH en bêta du PC vers le BO (post-pré) à gauche et pour un groupe de variables (à droite): l'ensemble des DCOH en bêta (post-pré). **Dans les 2 cas, le MCC est faible et proche de 0. Les variables sont donc peu prédictives du succès ou de l'échec des essais OS.***

En conclusion, ces résultats suggèrent que le réseau étudié n'a pas un rôle prédictif, il met en place les conditions de l'apprentissage et du traitement multisensoriel.

Les principaux résultats observés pour le protocole P2 ont également été observés pour le protocole P1. Je présenterai rapidement quelques-uns de ces résultats ici pour les aires olfactives (BO et CP) et le Prh.

2) Principaux résultats électrophysiologiques sur les signaux de PCL du protocole P1

5 animaux implantés ont été testés sur le protocole P1. Les mêmes analyses que celles présentées précédemment ont été réalisées.

A titre indicatif, le nombre exact de signaux gardés est détaillé dans le **tableau 2** ci-dessous (les fractions représentent les essais **manqués/succès**).

		Phase 1			Phase 2		
		Naïve	Interm.	Expert	Naïve	Interm.	Expert
Son	PRh				194/317	46/134	25/130
	PC				168/285	41/131	22/114
	BO				247/385	53/154	30/159
Odeur	PRh	16/97	10/55	2/219	4/430	1/158	0/159
	PC	14/95	11/65	2/220	2/410	1/146	0/142
	BO	16/104	11/70	2/247	5/565	1/194	0/189
Odeur+son	PRh	99/27	53/17	131/88	541/474	196/160	106/236
	PC	90/24	61/17	140/75	487/426	185/137	103/186
	BO	106/27	71/18	156/90	685/579	229/188	157/278

Tableau 2 : nombre de signaux « échecs/succès » pour chaque type de stimulation et chaque aire enregistrée pendant les différents stades d'apprentissage des phases 1 et 2 du protocole P1

a) Analyse de la puissance des oscillations

Nous avons examiné les modifications du signal de PCL déclenchées par la présentation de la stimulation entre 0-100 Hz dans chaque structure, et au cours de l'apprentissage. L'analyse temps-fréquence de la puissance des oscillations (**figures VI-1 et VI-2**) nous montre que, comme pour le protocole P2, **l'apprentissage des trois stimulations induit une augmentation de l'activité oscillatoire dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz), dans les aires olfactives (BO et CP) et le Prh.** Dans le cas du protocole P1, cette augmentation apparaît très forte dans le Prh. Elle est présente dès la phase 1 naïve des différentes stimulations, certainement dû au fait que plusieurs animaux n'ont pas suivi un apprentissage linéaire, mais ont été repassés en phase 1 après le début de la phase 2. L'augmentation de puissance des oscillations bêta est accompagnée d'une diminution de l'activité oscillatoire dans la bande de fréquence gamma (60-100 Hz), plus marquée pour les stimulations avec odeur. **Comme pour le protocole P2, à la fin de l'apprentissage le son seul est donc capable d'induire une activité oscillatoire bêta au niveau des aires olfactives primaire et associative et du Prh.**

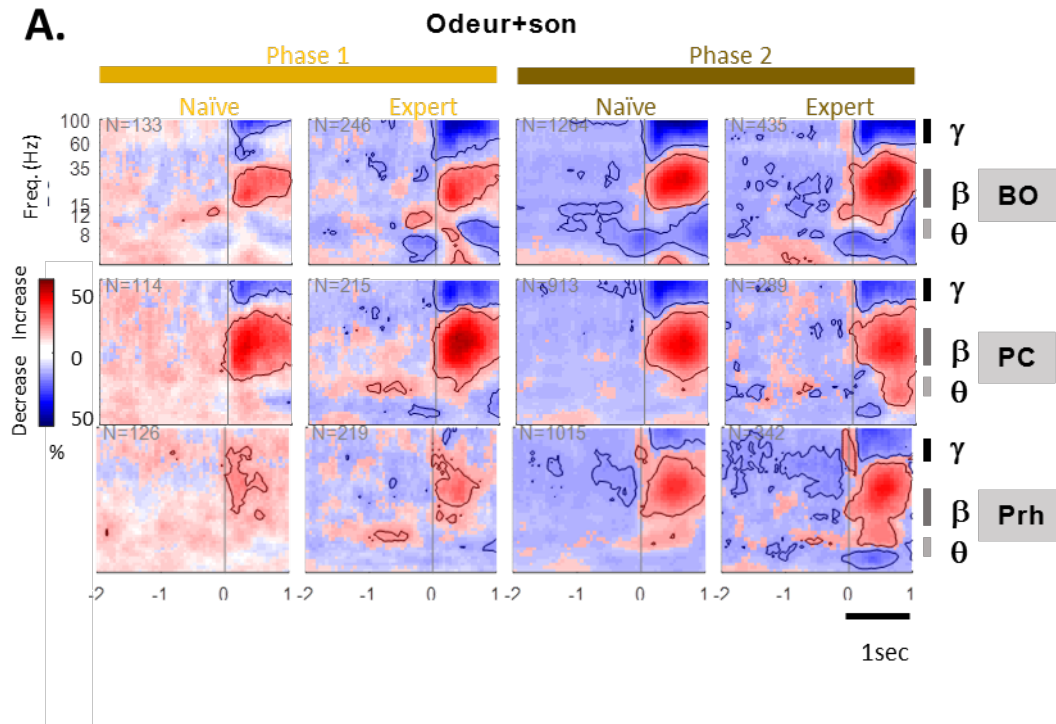


Figure VI- 1: Cartes d'activation temps-fréquence pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du protocole P1 pour les stimulations OS-,

Variation d'énergie des activités oscillatoires en fonction du temps (en abscisse) et de la fréquence entre 0 et 100 Hz (en ordonnée). Le trait vertical noir représente le début de la période Post (nose poke). Les N correspondent aux nombres d'essais comptabilisés pour les différentes aires corticales selon les différents stades d'apprentissage. Pour chaque essai, un seuil de significativité de la puissance est défini comme la moyenne de puissance pendant la période de référence ± 2 écart types (valeur absolue du Zscore associé supérieure à 2). Les couleurs représentent ici le pourcentage des essais montrant une augmentation (en rouge) ou une diminution (en bleu) significative de la puissance des oscillations pendant la période de stimulation (post), par rapport à la période de référence. Les contours sont tracés pour des augmentations ou diminution supérieure ou égale à 25% des essais.

Sur ces cartes d'activation temps-fréquences des stimulations avec odeurs (O+ et OS-) (figures VI-1 et 2 B), nous pouvons observer que l'augmentation de l'activité oscillatoire bêta est d'abord la plus présente au niveau du CP (phases 1 naïve et expert). Elle se développe au fur et à mesure de l'apprentissage au niveau du BO et du Prh. Cela confirme bien la dynamique temporelle au sein du réseau BO-PC-Prh que nous avons déjà observé au niveau du protocole P2.

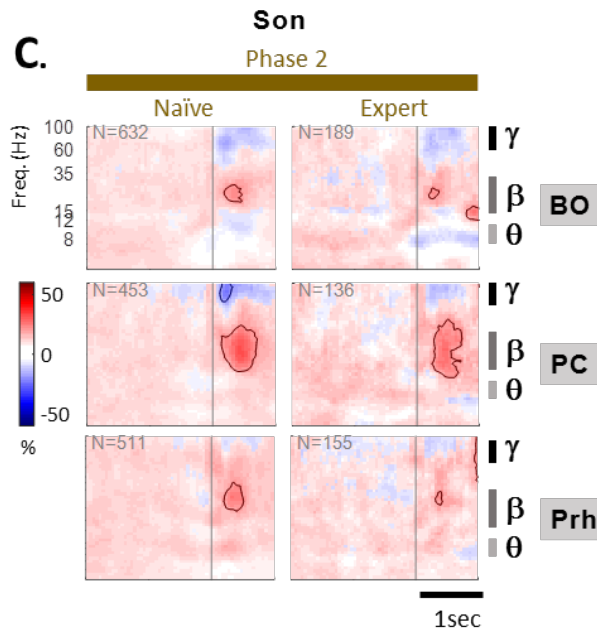
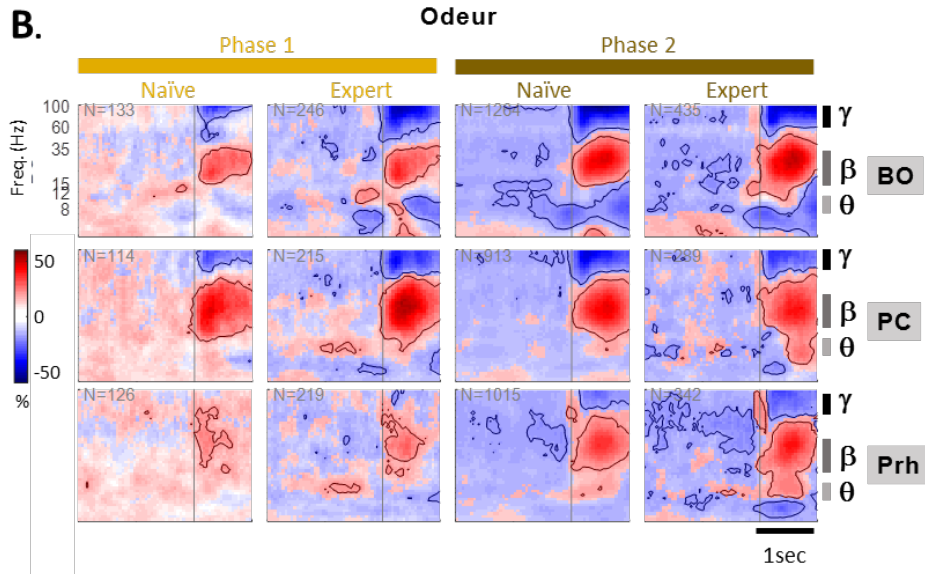


Figure VI- 2: Cartes d'activation temps-fréquences pendant les différentes phases d'apprentissage de l'ensemble des animaux du protocole P1 pour les stimulations O+ (figure B) et S+ (figure C).

La représentation et les légendes utilisées sont les mêmes que celles de la figure VI-1. La stimulation S+ est introduite en début de phase 2 pour le protocole 1, c'est pourquoi seuls les résultats de la phase 2 sont représentés sur la figure C.

L'augmentation de l'activité bêta (15-35 Hz) en réponse à la stimulation son seule est très présente au niveau du CP (figure VI-2 C).

b) Pas de modification des phases oscillatoires

Nous avons également analysé les synchronisations de phase oscillatoire en fonction des différentes stimulations à la fin de l'apprentissage. **Comme pour le protocole P2, nos résultats ont montré qu'il n'y a pas de réinitialisation de phase en réponse au son au niveau des aires olfactives (CP et OB) et du Prh. De même, l'odeur ne modifie pas la phase oscillatoire des cortex étudiés.** En revanche la réinitialisation des phases oscillatoires au début du nose poke des animaux est bien visible aussi pour le P1, pour toutes les stimulations et dans toutes les aires d'intérêt. Ces résultats sont représentés sur la figure VI-3.

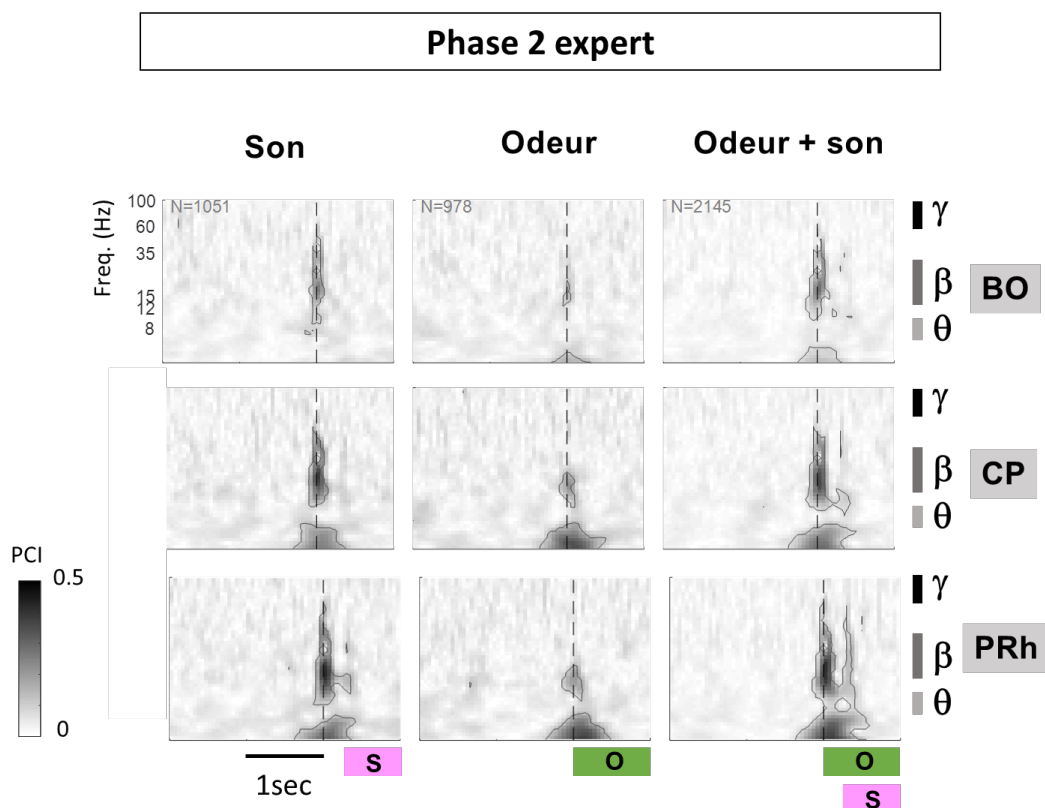


Figure VI- 3: représentation des index de concentration de phases (PCI) pour les différentes stimulations et dans les différentes aires d'intérêts à la fin de l'apprentissage du protocole P1 (phase 2 expert).

Les PCI sont représentées par des niveaux de gris en fonction de la fréquence (en ordonnée), et du temps (en abscisse). Le début d'une stimulation (nose poke dans le port à odeur) est représenté par une ligne noire en pointillée. Les différentes stimulations et leur durée sont représentées en bas par des rectangles de couleurs (rose pour le son, verte pour l'odeur). Les contours ont été déterminés statistiquement par un test de Rayleigh ($p < 5.10^{-4}$).

c) Modification de la DCOH dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) à la fin de l'apprentissage

Nos analyses de cohérences dirigées sur les animaux du protocole P1 ont montré des résultats similaires à ceux observé pour le protocole P2 : **la DCOH dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) augmente pendant la période Post pour les 3 types de stimulations O, S et OS, des aires olfactives (BO et CP) vers le Prh.** Elle augmente aussi légèrement pendant les stimulations avec odeur dans les deux directions entre le BO et le CP.

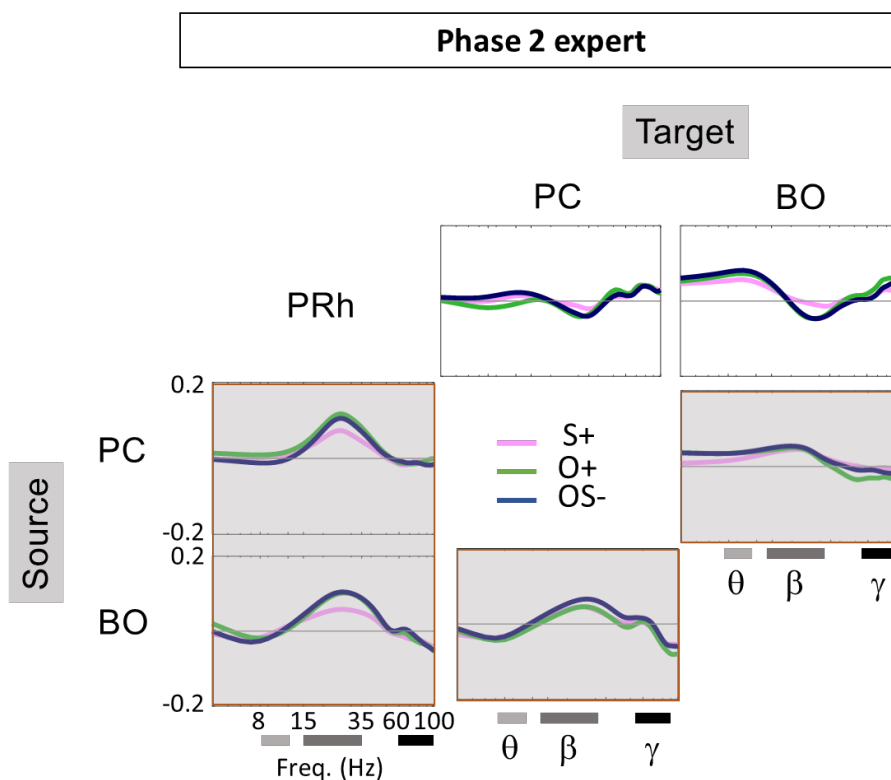


Figure VI- 4: représentation de la moyenne des valeurs de DCOH pendant l'intervalle de temps Post par rapport à l'intervalle de temps Pré à la fin de l'apprentissage (phase 2 expert, protocole P1)

Chaque rectangle représente les variations de cohérence dirigée (post-pré) d'une aire "source" vers une aire cible ("target"). Les variations de cohérence dirigée sont représentées en ordonnée, en fonction de la fréquence en abscisse (en échelle log). Les trois bandes de fréquences d'intérêt thêta, bêta et gamma sont représentées par des traits de différentes nuances de gris. Les variations de cohérence dirigée sont représentées suivant les différentes stimulations S+ (courbes en rose), O+ (courbes en vert clair) ou OS- (courbes en vert foncé). Les variations de cohérences les plus importantes ont été encadrées par un fond gris.

En conclusion

L'apprentissage des deux versions (P1 et P2) de notre tâche multisensorielle modifie **1)** la puissance des oscillations bêta (15-35 Hz) au sein des aires olfactives, et du Prh (d'avantage pour le protocole P1) et **2)** la cohérence dirigée dans la bande de fréquence bêta entre ces aires. Le même réseau PC/BO => Prh se met en place pour les trois types de stimulations. Ce réseau ne semble pas prédictif du succès ou de l'échec des essais comportementaux.

Enfin, l'ensemble des modifications ne semble pas lié à un mécanisme de réinitialisation de phase, contrairement à ce qu'il a pu être observé dans les études des interactions audio-visuelle ou audio-tactile (Ghazanfar and Chandrasekaran, 2007).

La dernière partie de cette thèse sera consacrée à la discussion de l'ensemble des résultats.

DISCUSSION GÉNÉRALE

I) Résumé des principaux résultats obtenus

Le but de ce projet était d'étudier les modifications des circuits cérébraux pendant la mise en place d'une association multisensorielle audio-olfactive. Pour cela, nous avons mis au point une tâche comportementale opérante permettant de conditionner des rats à répondre de façon différente à une odeur et un son, suivant qu'ils étaient présentés séparément (condition unimodale) ou simultanément (condition multimodale). Nous avons ensuite enregistré l'activité de PCL dans différentes structures cérébrales chez des animaux pendant l'apprentissage de la tâche. Cela nous a permis (i) d'une part d'analyser précisément les activités oscillatoires transitoires qui pouvaient se produire pendant que l'animal traitait l'information sensorielle (ii) d'autre part de pouvoir suivre l'évolution de ces activités tout au long de l'apprentissage de l'association d'un son et d'une odeur.

L'originalité de notre approche a été de suivre en parallèle l'évolution des activités non seulement dans les deux cortex sensoriels primaires associés aux modalités que nous étudions, mais également dans des régions associatives. Les résultats obtenus nous permettent de répondre aux questions principales posées lors de la présentation de la problématique de ce travail de thèse.

1) En absence d'association, une odeur peut-elle moduler l'activité du cortex auditif primaire (A1) ? Un son peut-il moduler l'activité du bulbe olfactif (BO) ? En absence d'association (phase 1 naïve), les analyses de PCL ont montré qu'une odeur n'induit pas d'activité au niveau de A1. De même, au début de l'apprentissage, un son ne modifie pas l'activité du BO.

2) Est-ce que des oscillations neuronales sont impliquées dans le traitement d'informations sensorielles entre des aires cérébrales distantes ? Quelles sont les caractéristiques de ces oscillations ? Nous observons que l'apprentissage de la tâche provoque une augmentation de la puissance des oscillations spécifiquement dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz). Ces oscillations apparaissent plus particulièrement au niveau des aires olfactives et du Prh, elles sont absentes dans A1. Les résultats de cohérence dirigée montrent que ces oscillations seraient le support d'un transfert d'information du PC vers le BO et de ces deux aires olfactives vers le Prh. Ces modifications ne sont pas spécifiques de l'association multisensorielle puisqu'elles ne sont pas différentes entre les conditions O et OS. Nous avons cependant observé une différence de puissance oscillatoire bêta selon la réponse comportementale de l'animal (GO ou NOGO) au sein du CP, et selon le succès ou l'échec de l'essai au sein du BO (résultats du protocole 2). Nous discuterons de ces différents résultats dans la suite de cette partie.

3) Lors d'une association son-odeur pertinente pour le rat, peut-on mettre en évidence un réseau fonctionnel qui implique les aires sensorielles primaires auditive et olfactive (le BO et A1) et des aires cérébrales associatives (le CP et le Prh) ? L'analyse des oscillations du PCL nous a permis de révéler la mise en place d'un réseau fonctionnel entre les aires olfactives (BO et CP) et le cortex Prh au cours de l'apprentissage.

Ce réseau est activé que la stimulation soit uni ou bimodale dès lors que le son et l'odeur ont été associés pendant le conditionnement. Ce réseau semble se mettre en place très rapidement, dès les premières phases de l'apprentissage multisensoriel pour les stimulations avec odeur, et plus tardivement pour la stimulation son seul (figure V-12).

4) À quel niveau s'expriment les mécanismes de plasticité dans l'établissement d'un tel réseau ? Observe-t-on une modification du traitement des informations uni et bimodales au sein de ces régions après apprentissage ?

Dans notre test, la plus forte augmentation d'oscillation au cours de l'apprentissage est observée dans le CP (figure V-8). A la fin de l'apprentissage, le BO est capable de répondre à un son lorsque celui-ci a été associé à une odeur. Par contre, aucune modification de PCL n'a été observée au niveau de l'aire auditive primaire en réponse à la stimulation odorante.

II) Intérêt et limitations du test comportemental choisi

Il y a encore très peu d'études sur les interactions multisensorielles chez l'animal en comportement. Aussi, il n'existait pas dans la littérature de conditionnement opérant satisfaisant pour pouvoir étudier l'acquisition d'une association odeur-son chez le rat tout en enregistrant le PCL

Nous avons choisi de nous baser sur un conditionnement de type GO/NO GO pour présenter des stimulations unimodales et bimodales. Ce choix a été fait pour plusieurs raisons. D'une part, pour pouvoir étudier l'activité électrophysiologique corrélée avec une odeur, il est nécessaire de connaître le moment où l'animal reçoit la stimulation. Le plus simple est que l'animal réalise un nose poke dans un port. D'autre part, le comportement de type GO/NO GO permet de corréliser facilement l'activité électrophysiologique à différentes étapes de l'apprentissage, caractérisées par l'activité motrice.

Notre test est cependant plus complexe qu'un GO/NO GO classique. Dans le test de GO/NO GO, l'animal doit simplement apprendre à discriminer deux stimulations différentes: une stimulation A récompensée (A+) versus une stimulation B non récompensée (B-). Dans notre test multisensoriel, l'animal doit apprendre que l'association de deux stimulations AB n'est pas récompensée alors que les stimulations séparées A et B le sont (A+, B+, AB-), ce qui correspond à un test dit de patterning négatif (Whitlow and Wagner, 2013). Cette difficulté supplémentaire explique très certainement le temps d'apprentissage relativement long des différents animaux. Des études associant plusieurs modalités sensorielles dans des tests de patterning négatif existent chez les rongeurs, avec principalement l'utilisation de stimulations auditives et visuelles (Hata et al., 2007; Sakimoto and Sakata, 2014; Sakimoto et al., 2010). Par exemple, dans la première étude citée, les auteurs ont utilisé des sons (A) et des stimuli lumineux (B) et ils ont comparés les performances comportementale de rats pendant un test de patterning négatif (A+, B+, AB-) avec celles d'animaux apprenant à discriminer simplement deux stimuli différents (A+, B-)

(Hata et al., 2007). Les auteurs ont observé que le nombre de sessions nécessaires pour atteindre le critère dans le test de patterning négatif est quasiment trois fois plus important que celui nécessaire pour atteindre le même critère dans un test de discrimination sensorielle simple (Hata et al., 2007). Ces études se sont focalisées sur les modifications induites par un tel apprentissage dans les structures hippocampiques. Les auteurs n'ont pas étudié l'impact du caractère multi ou unimodal des stimulations dans des aires sensorielles, comme c'est le cas ici.

Notre tâche multisensorielle était difficile à apprendre pour les rongeurs, néanmoins nos résultats ont montré qu'une fois apprises, les animaux sont capables de la retenir sur une longue période de temps. En effet, deux mois après leur apprentissage, des animaux non implantés ont été retestés et ont réussi à atteindre de nouveau le critère comportemental. Il aurait été intéressant de tester également la rétention de la tâche chez les animaux implantés, afin de voir si le même réseau cérébral est activé pendant le rappel à long terme des différentes stimulations, et les effets de ce rappel sur la puissance des oscillations neuronales.

Les critères pour le choix des stimuli étaient les suivants. Nous voulions choisir une odeur (i) qui n'a pas de signification pour l'animal et (ii) qui a des propriétés physico-chimiques compatibles avec le test comportemental : une pression de vapeur saturante permettant la dilution dans l'air, tout en limitant les risques de pollution de la cage.

Concernant le son, nous avons utilisé une séquence de bruits blanc. Le choix d'un bruit blanc a été fait pour s'affranchir de la tonotopie lors de la chirurgie et obtenir des réponses auditives indépendamment du placement de l'électrode dans A1. La présence d'une séquence de bruits nous a permis d'observer plusieurs potentiels évoqués par essai (4, cf Figure V-2). Les intensités des différentes stimulations ont été choisies pour être largement sur-liminaire, sans être trop importantes pour l'animal.

Enfin, nous avons choisi un délai de 300 ms entre le son et l'odeur pour la stimulation multisensorielle, afin d'être sûr que l'animal ait l'odeur lorsque le son se déclenche et que cela soit bien l'information "multisensorielle" qui déclenche le comportement. Pour les deux groupes d'animaux implantés (protocoles 1 et 2), la durée des nose pokes est supérieure à 500 ms quelque soit le type de stimulations (figures IV-12 et IV-14). Il semble donc bien que les animaux attendent l'arrivée potentielle des deux stimulations avant de prendre une décision sur le comportement à adopter.

Nous ne pouvons cependant pas exclure que certaines molécules odorantes arrivent avant la stimulation sonore et activent les aires olfactives. Ce phénomène ne nous semble cependant pas problématique pour l'étude des interactions entre le son et l'odeur. D'une part, plusieurs études ont montré que le cerveau est capable de s'adapter aux différents délais entre nos sens et que les interactions multisensorielles se produisent au sein de fenêtres temporelles (Alais et al., 2010). D'autre part, nous pouvons aisément imaginer que dans l'environnement naturel, les perceptions de stimulations odorantes et auditives appartenant à un même objet ne sont certainement pas simultanées, compte tenu des différences physiologiques entre les deux systèmes. Nous avons testé différents délais entre l'odeur et le son pour la stimulation multimodale OS, mais ces délais nous ont

seulement permis de déterminer à peu près le temps nécessaire à la plupart des animaux pour percevoir l'odeur. Il aurait été intéressant d'étudier précisément les limites de la fenêtre temporelle entre les stimulations olfactives et auditives pour que les stimulations OS soient considérées comme multisensorielles par l'animal. Toutefois, ces limites restent très difficiles à étudier dans notre cas compte tenu du caractère volatile et donc peu précis temporellement du stimulus odorant.

Dans la première configuration que nous avons testée chez des animaux non implantés, trois stimuli étaient présentés, odeurs et sons seuls non renforcés, OS renforcés. Les animaux faisaient des réponses correctes à l'odeur seule mais n'ont pas réussi à inhiber leur comportement pour le son seul. Toutefois, ces animaux n'ont été testés que 8 jours. Une durée d'apprentissage supérieure leur aurait peut être permis d'atteindre le critère. Nous avons formulé l'hypothèse que, bien que l'olfaction soit une modalité sensorielle importante chez le rat, le son semble dans notre cas être une modalité dominante sur l'odeur. En effet, l'introduction d'un son directement récompensé dans la tâche conduisait à un comportement stéréotypé, dans lequel les animaux ne prenaient pas en compte le stimulus odorant. Pour pallier à cette difficulté, nous avons changé de stratégie en inversant les valences et en divisant notre test en deux phases afin de faciliter l'apprentissage des animaux (protocole P1). Pour que le son ne puisse jamais être récompensé, nous avons enlevé le stimulus son seul dans la première phase, et renforcé uniquement l'odeur seule. Le stimulus son seul était introduit dans une seconde phase. Les rats non implantés ont alors réussi à atteindre le critère fixé. La première phase correspond à un test de discrimination simple (O+ versus OS-) et était apprise rapidement par les animaux non implantés. La seconde en revanche correspond à un test de patterning négatif (O+, S+, OS-) et le temps d'apprentissage des animaux était alors beaucoup plus long, mais la plupart des animaux ont atteint le critère. Cependant, pour les animaux implantés, l'apprentissage s'est avéré encore plus long et laborieux. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ces différences sont dues aux différents stress des animaux suite à la chirurgie particulièrement longue. Les animaux implantés devaient en plus s'accommoder à leur implant en ciment dentaire et à l'attache qui reliait leur connecteur au connecteur tournant du dispositif d'enregistrement. Enfin, ces animaux étaient placés en isolement dans leur cage d'animalerie afin d'éviter une perte de leur implant. Ils ne bénéficiaient donc pas de l'enrichissement social des rats non implantés. Ces points sont importants à souligner: dans notre étude comportementale où la complexité du test est élevée, un animal ayant subi un traumatisme n'a pas des performances similaires à un animal non implanté.

Le point critique de la réussite du test comportemental P1 semblait être la distinction entre les stimulations S et OS. Le deuxième test comportemental P2 s'est basé sur cette difficulté. Il consistait à présenter d'abord les stimulations S et OS dans une première phase afin d'apprendre facilement aux animaux à distinguer ces deux stimulations. L'odeur seule était introduite dans une seconde phase. Ce test comportemental a permis de réduire le temps d'apprentissage des animaux implantés et d'augmenter le nombre d'animaux ayant atteint

le critère. Les mêmes résultats électrophysiologiques principaux ont été trouvés pour les deux protocoles P1 et P2 utilisés chez les animaux implantés. Le moment d'introduction de l'odeur ou du son seul dans le test semble ainsi avoir très peu d'influence sur les principaux résultats obtenus.

A notre connaissance aucune étude n'avait essayé d'associer un son et une odeur dans un contexte d'apprentissage opérant chez l'animal. Le seul exemple que nous ayons d'intégration de ces deux modalités est dans le contexte d'un comportement maternel. L'exposition de souris avec des nouveau-nés modifie la réponse neuronale dans le cortex auditif (Cohen and Mizrahi, 2015; Cohen et al., 2011) qui intègre alors l'odeur et le son des souriceaux. Cet effet est observé aussi bien chez les mères allaitantes que chez des souris vierges exposées aux nouveau-nés, il est donc acquis en fonction de l'expérience. Chez l'Homme, nous avons vu quelques études qui se sont intéressées à ce type de combinaisons (voir la partie présentation de la problématique). Toutefois, celles-ci ont davantage exploité la puissance émotionnelle et le pouvoir évocateur des odeurs que leurs caractéristiques sensorielles (Seo et al., 2011, 2013).

III) Intérêts et limitations de l'étude des PCL chez l'animal en comportement

Grâce aux enregistrements multisites en PCL, nous avons pu suivre en parallèle l'activité de 4 structures cérébrales distinctes lors de chacune des séances d'un apprentissage de longue durée (parfois plus de 30 jours), chez le rat éveillé. A notre connaissance, aucune étude n'a suivi en parallèle l'évolution des activités de structures sensorielles et associatives au cours d'un apprentissage multisensoriel. Un avantage de ces enregistrements réalisés sur les mêmes animaux implantés de façon chronique est que chaque animal est son propre témoin. Les données que nous avons présentées dans les résultats ont été enregistrées en dérivation monopolaire avec l'électrode de référence placée dans l'os du crâne, relativement distante des sites d'enregistrement. Nous avons pu garder une activité de PCL de bonne qualité pendant toute la période du conditionnement.

Comme je l'ai détaillé en introduction, le signal du PCL prend en compte l'ensemble des événements électriques qui se produisent autour de l'électrode. Toutefois, le PCL reste plus difficile à interpréter que l'enregistrement direct des potentiels d'actions de neurones individuels. Ainsi, nos enregistrements ne nous permettent pas de savoir précisément quelles populations de cellules nous avons enregistrées ni la taille de tissu échantillonné. Il existe un débat actuellement sur le fait que l'étendue de tissu enregistré dépende ou non de la taille et de la configuration de l'électrode (Nelson and Pouget, 2012; Pesaran, 2009). Katzner et al., (2009) évaluent que 95% du signal proviendrait d'une zone de 300µm autour de l'électrode. Même s'il est difficile d'évaluer quels sont exactement les types de neurones impliqués dans la génération des mécanismes oscillatoires, leur expression au

niveau cortical est le plus souvent dû aux interactions entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs. Dans le BO par exemple, (Lepousez and Lledo, 2013) ont montré que c'est le couplage au niveau des synapses réciproques entre les cellules mitrales et granulaires, et particulièrement l'inhibition dendrodentritique reçue par les cellules mitrales, qui génère et module la fréquence du gamma.

L'avantage du PCL est qu'il permet l'enregistrement de processus synaptiques clés au sein de régions cérébrales qui ne peuvent pas être mesurés en observant le PA d'un petit groupe de neurones (Einevoll et al., 2013). Il permet également d'accéder à ces activités avec une très bonne résolution temporelle qui peut mettre en évidence des modifications transitoires d'activité. Toutefois, l'activité unitaire des neurones permet un accès à d'autres aspects du code neuronal potentiellement modifiés avec l'apprentissage (motifs temporels de décharges, taux de décharge, synchronie, activité spontanée, champs récepteurs). De ce point de vue, il aurait été intéressant de l'enregistrer en parallèle l'activité unitaire ou multi-unitaire des cellules neuronales en réponse aux stimulations uni et multimodales. Mais, le type de test utilisé ici est beaucoup trop long pour pouvoir garder des cellules pendant toute la durée de l'apprentissage. De plus, nous avons privilégié l'étude d'un réseau de structures cérébrales, et l'enregistrement fiable et durable de potentiels d'actions dans toutes les structures explorées ici semble encore hypothétique techniquement.

Les analyses de puissance nous renseignent sur la synchronisation des activités d'un ensemble de neurones au sein d'une aire corticale donnée. Des modifications de cette puissance peuvent témoigner d'une plasticité corticale, par exemple suite à un apprentissage (Martin et al., 2004b; Ravel et al., 2003). Nous pouvons faire 2 hypothèses concernant celles observées dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz). La première serait que les assemblées neuronales qui répondent à un stimulus pourraient « recruter » de nouveaux neurones (Daly et al., 2004). Si un plus grand nombre de neurones sont activés en même temps, l'amplitude de l'oscillation doit être augmentée. Cette hypothèse pourrait être testée en couplant les méthodes d'imagerie et d'électrophysiologie. En effet, l'amplification de l'activité oscillatoire serait reliée à une augmentation du nombre de cellules répondant à l'odeur, donc à un marquage métabolique plus important. Ce résultat a été obtenu chez l'insecte : suite à un conditionnement, un glomérule supplémentaire montre une activation spécifique de l'odeur apprise (Yu et al., 2004). Cependant, les enregistrements d'activités unitaires lors de protocoles d'habituation ou d'apprentissage chez les mammifères montrent plutôt une réorganisation des réponses, voire une diminution du nombre de cellules recrutées (Buonviso and Chaput, 2000). En conséquence, la deuxième hypothèse que nous proposons est celle d'une réorganisation de la décharge des cellules au fur et à mesure de l'apprentissage, aboutissant à une synchronisation plus précise des cellules et donc une augmentation de l'amplitude des oscillations. Cela a pu être montré expérimentalement chez l'insecte (Laurent et al., 2001). Pour tester cette hypothèse, il faudrait pouvoir suivre l'évolution d'un grand nombre de cellules, en parallèle des modifications du PCL.

La cohérence dirigée est une analyse particulièrement intéressante dans l'étude des réseaux neuronaux. Elle donne une information sur le couplage fonctionnel entre deux aires corticales et, contrairement à l'analyse de cohérence classique, une information sur la direction des flux d'information (Gourévitch et al., 2006). Cependant, la cohérence dirigée est une analyse statistique par nature. Elle ne constitue pas la preuve qu'une assemblée neuronale active une autre assemblée par des connexions directes entre ces aires. Ces influences pourraient passer par des connexions indirectes, via d'autres structures corticales. Néanmoins, dans notre étude, des connexions axonales directes relient le BO, le PC et le Prh ; il apparaît donc probable que les variations de cohérence observées soit le reflet de ces connexions anatomiques. Le risque des méthodes de modélisation des flux d'informations est que les flux observés entre deux structures proviennent en fait d'une source oscillatoire commune localisée dans une autre région corticale, et dont le signal se propagerait par de simples effets de conduction. L'analyse de DCOH prend en compte une source commune de "bruit" entre deux signaux X et Y et réduit cette possibilité. De plus, la DCOH est normalisée par rapport à la puissance de chaque signal. Ainsi, la différence d'amplitude des différents signaux n'a pas (ou très peu) d'influence sur les valeurs de DCOH observées. Le plus important est qu'il y ait un lien constant entre les phases et les amplitudes des oscillations de ces signaux. Ce qui est intéressant dans notre cas et renforce nos résultats c'est que les oscillations du système olfactif sont induites et pas parfaitement évoquées par la stimulation : le fait que l'oscillation causale ne soit pas parfaitement en phase avec l'arrivée de la stimulation rend les liens PC => Prh et BO => Prh encore plus forts et crédibles.

IV) Rôles des oscillations bêta dans la mise en place et le maintien d'un réseau de structures corticales impliquées dans la mémoire multisensorielle audio-olfactive

Dans une publication récente (Buzsáki et al., 2013) Gyorgi Buzsaki, Nikos Logothetis et Wolf Singer définissent le cerveau comme un « connectome » : la mise en réseau des différentes structures cérébrales, caractérisées par différents rythmes oscillatoires permettrait l'intégration et l'échange des différentes informations entre les cortex. Des travaux expérimentaux et de modélisation ont montré que les rythmes plus lents (bêta et thêta) étaient mieux adaptés à la synchronisation de régions cérébrales distantes que les oscillations plus rapides (gamma) (Kopell et al., 2000). Par conséquent, si effectivement un couplage fonctionnel sous-tend les interactions multisensorielles, l'hypothèse la plus plausible est qu'il concernera plutôt les basses fréquences. En fait, nos résultats montrent que les augmentations de puissance et de cohérence dirigée en lien avec les stimulations sensorielles sont dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz). Les activités oscillatoires

dans les bandes de fréquence thêta (1-10 Hz) et gamma (60-100 Hz) sont présentes mais ne sont pas modulées par la présentation des différentes stimulations et par l'apprentissage.

1) Les activités oscillatoires ne sont pas modulées par le caractère multimodal de la stimulation OS

Plusieurs études chez l'Homme et l'animal ont mis en évidence une augmentation de la puissance (Kayser et al., 2008; Lakatos et al., 2007, 2009) et de la cohérence (Engel et al., 2012; Senkowski et al., 2008) des activités oscillatoires dans certaines bandes de fréquences au cours du traitement d'une stimulation multimodale. Ces augmentations sont supposées refléter une intégration plus importante des différentes informations sensorielles par rapport à des stimulations unimodales.

Cependant, dans notre étude, nous n'avons pas observé de différence de la réponse oscillatoire (puissance et cohérence) dans la bande bêta entre les stimulations odeur seule ou multimodale OS. Cette observation se retrouve pour toutes les aires enregistrées. Plusieurs hypothèses sont envisageables pour expliquer ces résultats. D'une part, il se peut que les stimuli que nous avons utilisés ne nous permettent pas d'observer ce phénomène. Nous avons vu dans le chapitre d'introduction que plus la saillance des stimuli est faible, plus les effets de l'intégration multisensorielle sont importants (effet d'efficacité inverse). Une possibilité est que les intensités des stimulations sensorielles utilisées dans notre tâche sont trop importantes, ce qui masquerait tout bénéfice d'intégration multimodale. Tester différentes concentrations d'odeur associées à différentes intensités sonores pourrait permettre de révéler cet effet. D'autre part, il est probable qu'il existe des phénomènes d'intégration multisensorielle qui se produisent à l'échelle de la cellule unitaire, et qui ne sont pas visibles à l'échelle populationnelle en enregistrant le signal de PCL. C'est probablement le cas au niveau du cortex piriforme. Ce cortex reçoit des projections directes en provenance de A1 (Budinger et al., 2006) et l'étude de (Varga and Wesson, 2013) a mis en évidence que 29% des cellules ont des réponses au son chez la souris. Ces deux études suggèrent un rôle des cellules du CP dans l'intégration des stimulations son-odeurs significatives pour l'animal. Les capacités d'intégration multisensorielle des cellules, notamment du CP, pourraient se développer au fur et à mesure de l'apprentissage de notre tâche comportementale. Cette plasticité induite par l'apprentissage pourrait se traduire par une augmentation de la proportion de cellules influencées par la stimulation son seul, et une augmentation du nombre de cellules montrant des réponses intégrées en réponse aux stimulations OS. Toutefois, même si cette hypothèse est valide, ce phénomène ne concerne qu'un nombre limité de cellules et n'est peut-être pas suffisant pour modifier le PCL lorsque le son et l'odeur sont présents.

Au niveau des aires primaires plusieurs études ont également montré une réinitialisation des phases oscillatoires par des stimulations d'une modalité différente de celle initialement traitée par ces cortex. Ce mécanisme a surtout été mis en évidence entre les aires primaires auditives, visuelles et somatosensorielles chez l'animal anesthésié (Ghazanfar and

Chandrasekaran, 2007). Nous n'avons cependant pas observé de réinitialisation de phase oscillatoire pendant la présentation des stimulations. Ainsi, un son n'est pas capable de réinitialiser l'activité du BO ou du CP. De même, une odeur ne réinitialise pas l'activité de A1. Ce résultat pourrait s'expliquer par la singularité du système olfactif. En effet, des études anatomiques ont montré que la plupart des aires sensorielles primaires étaient connectées directement entre elles, mais cette constatation n'est pas valable pour le BO. Ainsi, aucune connexion directe entre A1 et le BO n'a été mise en évidence qui pourrait sous-tendre un mécanisme de réinitialisation de phase. D'autre part, la réinitialisation de phase au niveau de A1 pourrait avoir comme origine une modulation des entrées thalamo-corticales (O'Connell et al., 2011). Or il n'existe pas de relais thalamique entre les récepteurs aux odeurs et le cortex olfactif (Wilson et al., 2006). De plus, la modulation thalamique par les entrées olfactives n'est certainement pas assez rapide pour induire une réinitialisation de phase dans A1. Enfin, contrairement aux autres systèmes sensoriels, le système olfactif est déjà sous l'influence forte de la respiration pour organiser temporellement les différentes activités neuronales (Wachowiak, 2011).

Pour toutes ces raisons, les mécanismes d'interactions multimodales diffèrent probablement de ceux observés dans les systèmes auditif, visuel et somatosensoriel.

2) Les activités oscillatoires bêta (15-35 Hz) au niveau des aires olfactives sont modulées par la réponse comportementale de l'animal: des rôles différents pour le BO et le CP ?

Au niveau des aires olfactives, les augmentations de puissance et de cohérence observées, sont modifiées suivant la réponse comportementale de l'animal, mais de manière différente pour les deux structures (cf figure V-9). Ces résultats n'ont pas été observés dans le protocole P1, certainement à cause du surentrainement de certains animaux, qui a pu masquer certains effets causés par l'apprentissage.

Au niveau du CP, la puissance des oscillations bêta en présence d'odeur (O et OS) est plus importante lors d'une réponse comportementale NO GO que lors d'un GO. La cohérence dirigée dans la bande de fréquence bêta du CP vers le BO est également plus importante pour les réponses de types NO GO par rapport aux réponses GO. Au niveau du BO, la puissance des oscillations bêta est plus importante lorsque le rat réussit l'essai, indépendamment du fait que cette réussite consiste en un GO ou un NO GO.

Nous écartons l'hypothèse que ces augmentations soient uniquement le reflet de la préparation motrice des animaux pour plusieurs raisons. Tout d'abord, nous enregistrons l'activité dans le BO et le CP qui sont avant tout des cortex sensoriels spécialisés dans le traitement des informations olfactives. Même si des études ont souligné une relation entre la réponse des cellules mitrales (Kay and Laurent, 1999) et des cellules pyramidales (Schoenbaum and Eichenbaum, 1995) avec certains éléments du contexte comme la délivrance d'une récompense, l'activité de ces régions n'est pas connue pour refléter la

préparation motrice. Ces effets ne sont pas dus à des différences d'échantillonnage des différents stimuli : l'analyse de la durée moyenne des nose poke a montré qu'il n'y a pas de différence significative dans la durée des pokes suivant l'échec ou le succès des différents essais (cf figure IV-14).

L'augmentation plus importante de l'activité bêta dans le cas des succès par rapport aux essais manqués dans le BO pourrait refléter une meilleure intégration des stimuli, résultant en une meilleure perception. Cette perception améliorée conduirait à la réussite des animaux, indépendamment de leur réponse comportementale GO ou NO GO.

Concernant la différence d'activité bêta observée entre GO et NO GO dans le CP, nous faisons l'hypothèse qu'elle pourrait être liée à la prise de décision et l'effort cognitif qui intervient pendant l'échantillonnage des différents stimuli. En effet, l'inhibition motrice (NO GO) est difficile pour le rongeur, et nécessite sûrement la mise en place d'une véritable stratégie. En accord avec cette hypothèse, une étude chez le singe de (Haegens et al., 2011) a montré l'implication des oscillations bêta (12-26 Hz) dans un test de discrimination tactile au niveau des aires somatosensorielles et motrices. Les variations d'activité bêta au sein de ces aires étaient liées à la prise de décision des animaux : elles étaient différentes suivant le succès ou l'échec des essais. Or, cette différences d'activités bêta n'étaient pas présente dans des conditions contrôles où la réponse correcte était indiquée à l'animal dès l'initiation d'un essai, renforçant le lien entre ces activités oscillatoires et le traitement cognitif associé aux différentes stimulations. Toutefois, aucune différence d'activité bêta entre des réponses GO et NO GO n'a été mise en évidence dans les études antérieures utilisant un protocole de discrimination olfactive. Les seules différences observées étaient liées au niveau d'apprentissage et aux caractéristiques chimiques des odorants (Martin and Ravel, 2014; Martin et al., 2004b). Notre tâche comportementale n'est cependant pas un GO/NO GO classique, et le fait qu'elle soit plus difficile à résoudre pour les animaux pourrait expliquer les différences de résultats obtenus.

3) Les oscillations bêta sont impliquées dans la mise en place d'un réseau de structures primaires et associatives avec l'apprentissage multisensoriel

Les données précédentes montrent qu'au cours de l'apprentissage d'une discrimination d'odeurs basée sur des tests GO/NO GO, la puissance des oscillations dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) augmente en réponse à l'odeur dans le BO, le CP, le cortex entorhinal et l'hippocampe (Martin et al., 2007; Ravel et al., 2003). La présence des oscillations dépend de l'intégrité du réseau entre le BO et le CP (Martin et al., 2006), et celles-ci permettraient le transfert des informations entre le BO et l'hippocampe pendant l'apprentissage (Gourévitch et al., 2010). Nos résultats vont dans le même sens que les études antérieures : au fur et à mesure de l'apprentissage de la tâche multisensorielle, le traitement des stimuli avec odeur est accompagné d'une oscillation dans la bande de fréquence bêta (15-35 Hz) au sein des aires olfactives et du Prh. Un résultat nouveau est que cette augmentation d'activité oscillatoire bêta apparaît également en réponse au son seul à la fin de l'apprentissage. Nos résultats de cohérence dirigée ont montré que le même

réseau de structures est impliqué durant l'échantillonnage des trois types stimulations uni et multimodales : la DCOH dans la bande de fréquence bêta augmente du CP vers le Prh et du BO vers le Prh. D'après nos résultats les oscillations bêta de ce réseau n'ont pas un rôle prédictif sur le comportement de l'animal (cf figure V-16). Elles pourraient être plutôt la signature d'un réseau permettant la mise en place d'une mémoire associative du son et de l'odeur au fur et à mesure de l'apprentissage. En accord avec cette hypothèse, plusieurs études ont mis en évidence que l'activité oscillatoire bêta était spécifiquement corrélée avec la reconnaissance olfactive dans un vaste réseau d'aires cérébrales, incluant les aires olfactive et limbique (Chapuis et al., 2009; Gourévitch et al., 2010; Martin et al., 2004b, 2006, 2007). Cette activité oscillatoire serait nécessaire pour lier fonctionnellement et sélectivement les aires cérébrales engagées dans la même représentation d'une stimulation odorante.

4) Un rôle central des cortex piriforme et périrhinal dans le réseau associatif multisensoriel ?

Dans notre étude, le CP est la première structure à montrer une activité dans le signal PCL en réponse à un son seul au cours de l'apprentissage de l'association son-odeur (cf. figure V-7). Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus en imagerie chez l'Homme (Gottfried et al., 2004b; Karunanayaka et al., 2015). Dans ces études, le rappel d'une stimulation visuelle précédemment associée à une odeur induit également une activation dans le CP. Cela confirme ce que nous avons vu en introduction : le CP est un cortex multisensoriel, capable de répondre à des stimulations sonores (Varga and Wesson, 2013) mais aussi visuelles, tactile, et gustatives (Gottfried et al., 2004b; Karunanayaka et al., 2015; Maier et al., 2012; Ye et al., 2012). Il est impliqué dans la formation et le rappel d'objets odorants dont les caractéristiques sont multimodales (Gottfried et al., 2004b).

Plusieurs études lésionnelles ont montré que le cortex Prh est essentiel au liage et au stockage des différentes informations sensorielles appartenant à un même objet (Goulet and Murray, 2001; Taylor et al., 2006). Nos résultats confirment le rôle central de ce cortex dans le réseau de structures étudiées : il reçoit des informations en provenance du BO et du CP, et certainement d'autres structures corticales, dont les structures auditives. Il serait primordial pour l'apprentissage et le maintien en mémoire de l'association entre l'odeur et le son.

Peu d'études ont enregistré l'activité oscillatoire de ce cortex chez l'animal en comportement. Une étude antérieure a mis en évidence une activité oscillatoire de type gamma (35-45 Hz) chez des animaux pendant un apprentissage appétitif utilisant des stimulations visuelles (Bauer et al., 2007). Mais à notre connaissance, nos résultats sont les premiers à mettre en évidence une activité oscillatoire bêta dans le cortex Prh, certes plus faible que dans les aires olfactives (protocole P2), suite à un apprentissage.

5) Implication des cortex primaires dans le réseau traitant l'apprentissage multisensoriel ?

Un résultat nouveau par rapport à la littérature existante est que le BO, premier relais des informations olfactives, présente également une activité bêta en réponse au son seul à la fin de l'apprentissage. Bien qu'il soit directement contacté par les récepteurs olfactifs, le BO est déjà une structure intégrative. D'ailleurs, l'activité des cellules mitrales enregistrée chez le rat éveillé est modulée par la signification de l'odeur ou plus généralement le contexte (Bhalla and Bower, 1997; Kay and Laurent, 1999). Le BO reçoit un grand nombre de projections centrifuges en provenance des aires associatives et limbiques (Matsutani and Yamamoto, 2008). Or ces projections influencent fortement l'activité bêta (Martin et al., 2006). L'étude de (Lepousez and Lledo, 2013) suggère que les oscillations bêta dans le BO sont sous la dépendance de la libération de GABA des cellules granulaires, déclenchée par l'activation synchrone des fibres centrifuges glutamatergiques en provenance du CP. Des enregistrements de cellules pyramidales dans le CP chez le rat anesthésié a montré que les PA de ces cellules sont précisément calés sur les oscillations bêta du PCL (Poo and Isaacson, 2009). Les oscillations bêta représenteraient ainsi un mécanisme clé du fonctionnement du CP. Le fait que l'oscillation bêta soit amplifiée d'abord dans le CP puis dans le BO est en accord avec ces données. De plus, nos résultats de cohérences dirigées montrent que l'activité du CP influence celle du BO lors de l'apprentissage. On peut donc faire l'hypothèse que suite à la formation du réseau CP-BO par apprentissage, l'excitabilité du BO soit augmentée en réponse au son. Ces résultats confirment ce que nous avons vu dans le chapitre d'introduction: l'interaction multimodale est dépendante de l'apprentissage. Les aires olfactives primaires et associatives sont hautement plastiques, et capables de modifier leur activité en réponse à un stimulus précédemment associé à une odeur. Cette représentation multisensorielle des odeurs participerait à la création et au maintien en mémoire d'objets odorants.

Plusieurs études ont aussi montré que A1 n'était pas un simple relais de l'information sonore. Il est également impliqué dans des mécanismes d'apprentissage et de mémoire (Weinberger, 2015b) et il est directement connecté avec des cortex de plusieurs modalités différentes, dont le CP (Budinger et al., 2006) et le cortex Prh (Burwell and Amaral, 1998). Plusieurs études basées sur l'analyse de PCL ont également montré qu'il était influencé par des informations de modalités différentes, en particulier visuelles et tactiles (Lakatos et al., 2007). Toutefois, par rapport au système olfactif, peu d'études ont corrélié les activités oscillatoires dans le cortex auditif avec le comportement. Une étude récente a examiné si les oscillations gamma (40-140 Hz) dans A1 pouvaient être impliquées dans les mécanismes d'apprentissage d'une tâche de peur conditionnée basée sur une association son-choc électrique (Headley and Weinberger, 2011, 2013). Leurs résultats montrent que la puissance des oscillations gamma induites par un son était effectivement prédictive de l'acquisition du conditionnement au cours de la session suivante, mécanisme à rapprocher de l'augmentation progressive de la puissance bêta dans le BO. Cependant, dans notre tâche nous ne voyons pas d'activité oscillatoire caractéristique dans A1.

Comment expliquer ces différences d'activités oscillatoires entre les structures auditives et olfactives ? La réponse réside peut-être dans les différences d'organisation de ces deux cortex. Nous avons vu dans le chapitre d'introduction que le cortex olfactif est un paléo-cortex qui apparaît relativement "désorganisé" par rapport à un système néocortical comme le système auditif. Un stimulus odorant évoquera une activité à la fois très distribuée dans l'espace, et très dynamique dans le temps au niveau des structures olfactives. Un son en revanche, évoquera une activité quasi-simultanée et très localisée au niveau de A1. Les oscillations apparaissent primordiales pour organiser dans le temps les réponses au sein du système olfactif, mais le système auditif possède déjà une réponse temporelle très précise. A ce titre, il n'est pas étonnant que le système auditif ne réponde pas de manière oscillatoire aux différentes stimulations : la réponse temporelle se matérialise déjà sous la forme de potentiels évoqués. Ainsi, l'étude du PCL n'est peut-être pas la mieux adaptée pour suivre les mécanismes de plasticité suite à l'apprentissage au niveau de A1. Par exemple, nous pourrions imaginer que seules certaines cellules de A1 modifient leur activité en réponse à l'odeur après l'apprentissage, tout comme dans l'étude de (Cohen et al., 2011). Ces modifications ne seraient pas visibles à l'échelle de la population de cellules enregistrées en PCL, mais pourraient être observées en enregistrant l'activité unitaire.

6) Les autres structures corticales potentiellement impliquées

Les méthodes utilisées ne nous ont pas permis d'étudier l'ensemble des aires cérébrales impliquées pour résoudre la tâche comportementale. Par exemple il est probable que l'hippocampe (Karunanayaka et al., 2015), le cortex entorhinal (Boisselier et al., 2014), le cortex orbitofrontal (Rolls, 2015), le thalamus et le tubercule olfactif soient impliqués dans l'association entre un son et une odeur. Dans les paragraphes suivants, nous allons nous limiter à la description du thalamus et du tubercule olfactif.

Le thalamus est une aire multisensorielle centrale qui reçoit des projections en provenance d'aires de toutes modalités sensorielles. Il pourrait en cela constituer un support anatomique pour permettre des interactions entre des régions corticales distantes comme les systèmes olfactifs et auditifs. La convergence de plusieurs informations sensorielles au sein d'un même noyau thalamique pourrait permettre l'intégration de ces informations; et la forme intégrée serait alors redistribuée à un large réseau cortical impliquant les régions frontales et motrices (Cappe et al., 2009). Les systèmes olfactif et auditif sont organisés de manière très différentes sur ce point: il n'y a pas de relais thalamique entre la périphérie et les aires corticales dans le système olfactif, mais ce relais est bien présent dans le système auditif. L'implication du thalamus dans le traitement de l'association entre un son et une odeur est certainement un peu plus tardive que pour les autres interactions multisensorielles, mais cela ne veut pas dire qu'elle est inexistante. Dans le cas des interactions audio-olfactives, la connexion entre les deux systèmes sensoriels pourrait par

exemple se faire au sein du noyau médio-dorsal du thalamus (Courtiol and Wilson, 2016). Ce noyau thalamique reçoit des projections en provenance du cortex olfactif (dont le CP) et établit des projections réciproques avec le cortex orbitofrontal. Il est impliqué dans une grande variété de fonctions cognitives et pourrait connecter les aires dans une tâche olfactive de mémoire.

Le tubercule olfactif est aussi très certainement un lieu de convergence et d'intégration multisensorielle audio-olfactive (Wesson and Wilson, 2010). C'est une structure du cortex olfactif, qui reçoit des connexions en provenance du BO et du CP (Wesson and Wilson, 2011) et a des réponses évoquées aux odeurs. Cette structure a principalement été étudiée dans les comportements de motivation. Son rôle dans la perception des odeurs est encore mal connu (pour revue, voir Wesson and Wilson, 2011). Toutefois, son implication dans le traitement des interactions audio-olfactives est indéniable. En effet, le tubercule est capable de répondre à des sons: l'étude de Daniel Wesson a montré que 19% des neurones du tubercule olfactif avaient des réponses évoquées au son chez la souris (Wesson and Wilson, 2010). De plus, il est le siège d'une véritable intégration multisensorielle audio-olfactive, avec des réponses supra-additive ou suppressive de certains neurones en réponses à la présentation simultanée d'un son et d'une odeur. La majorité des cellules répondant au son étaient « sélectives à la fréquence », c'est à dire répondant significativement à une fréquence donnée. Ces résultats ainsi que l'étude anatomique de Budinger et collaborateurs (2006) sont en accord avec l'idée que les informations auditives dans le tubercule pourraient provenir directement du cortex auditif primaire (Budinger et al., 2006). Cette intégration audio-olfactive précoce pourrait moduler la manière dont un stimulus odorant est perçu, par exemple en facilitant sa détection et son identification lorsqu'il est accompagné d'un son cohérent.

V) Le rôle des mécanismes attentionnels

Nous avons vu dans le chapitre d'introduction que les éléments d'un réseau cérébral qui participent à la représentation d'un stimulus peuvent être modifiés par différents facteurs comme l'attention. Ainsi, la représentation d'un stimulus n'est pas seulement dépendante des caractéristiques physiques de celui-ci, elle est également influencée par des mécanismes internes. Plusieurs études ont montré que ces mécanismes dits « top-down » (en opposition aux mécanismes « bottom-up », déclenchés par le stimulus) ont une influence sur les synchronisations neuronales et/ou les oscillations des potentiels de champ (Engel et al., 2001). Généralement le fait de porter son attention sur un stimulus en particulier augmente la puissance des oscillations dans les aires impliquées dans son traitement (Lakatos et al., 2004). Ainsi, la dynamique temporelle des activités cérébrales peut être modifiée par la présence d'un stimulus, mais également par l'attente ou l'anticipation qu'il suscite chez le sujet. Ce processus pourrait jouer un rôle dans la

préparation du réseau qui va traiter le stimulus ultérieurement, permettant par exemple un traitement plus rapide ou plus efficace (Engel et al., 2001).

Dans notre étude, des mécanismes attentionnels de préparation aux différentes stimulations sont très probablement en jeu tout au long de l'apprentissage. En effet, notre tâche comportementale est une tâche opérante: c'est le rat lui même qui initie une stimulation lorsqu'il place son museau dans le port à odeur. L'animal s'attend donc très probablement à recevoir l'une des trois stimulations avant leur apparition. Cependant, il semble peu probable que l'augmentation de l'activité oscillatoire bêta (15-35 Hz) observée pendant la présentation des stimuli résulte uniquement de processus attentionnels ou liés à la motivation. D'une part, une étude de (Martin et al., 2004b) a montré que l'augmentation d'activité bêta au niveau des structures olfactives était spécifique des odeurs apprises. Elle disparaissait lors de la présentation d'odeurs non apprises dans le même contexte chez des rats experts. D'autre part, les intensités des réponses oscillatoires bêta observées dans notre étude sont différentes en fonction des stimuli suivant la présence ou l'absence de l'odeur. Si cette activité bêta était seulement dépendante de mécanismes attentionnels, la stimulation son seul devrait engendrer une activité similaire à celle des stimulations avec odeur.

Toutefois, cet effet de préparation pourrait se refléter à travers un autre phénomène: la réinitialisation de phase oscillatoire. Plusieurs études ont montré que cette réinitialisation pourrait permettre une meilleure intégration des stimulations attendues (Lakatos et al., 2009; Senkowski et al., 2005). Un de nos résultats pourrait refléter ce phénomène: nous avons en effet observé une réinitialisation des phases oscillatoires dans une large bande de fréquence au temps 0, qui correspond au moment où l'animal initie une stimulation en plaçant activement son museau dans le port à odeurs (voir figures V-10 et VI- 3). Cet effet est observé dans toutes les aires étudiées et pour tous les types de stimulations, ce qui est normal étant donné que ce mécanisme se produit avant l'arrivée des stimulations. Il est également observable sur la figure des potentiels évoqués (voir figure V-2), où on note un effet sur la ligne de base du signal avant que l'animal ne déclenche la détection dans le port à odeur. Cet effet n'a pas été observé dans les études de GO/NO GO olfactif menées par Claire Martin (pour revue, voir (Martin and Ravel, 2014)). Nous faisons l'hypothèse qu'il apparaît ici à cause du caractère très difficile et long de l'apprentissage comportemental. Il serait le reflet d'une préparation de l'ensemble du réseau étudié à recevoir une stimulation et ce avant tout traitement sensoriel. Nous ne pouvons toutefois pas écarter la présence d'artefacts de mouvements pouvant amplifier ce mécanisme de réinitialisation de phase, le moment d'apparition de ce mécanisme coïncidant avec le moment où le rat place son museau dans le port à odeur.

Enfin, nous avons observé une différence au niveau des potentiels évoqués entre les essais S et OS (voir figure V-1). Il semble que la présence de l'odeur diminue la réponse évoquée au son dans A1. Cet effet pourrait avoir une composante attentionnelle. Otazu et collaborateurs, (Otazu et al., 2009), ont observé le même effet dans A1 lorsque des rongeurs sont engagés dans une tâche olfactive mais que des sons leur sont présentés

passivement. Les auteurs expliquent cette suppression d'activité par un mécanisme attentionnel, qui surviendrait lorsque les animaux sont engagés dans une tâche, indépendamment des modalités sensorielles qui leur sont présentées. Cet effet attentionnel pourrait passer par le thalamus. Dans notre étude, une autre hypothèse est possible : cet effet pourrait être le reflet d'une intégration multisensorielle sous la forme d'une suppression de l'activité de certaines cellules, lorsqu'odeur et son sont associés. Attention et processus multisensoriel sont intimement liés et il peut être difficile de dissocier les mécanismes mis en jeu dans notre cas (Spence and Driver, 1997).

VI) Conclusion et perspectives: les perceptions sensorielles comme reflet d'une mémoire associative

Le cerveau a évolué pour apprendre et fonctionner dans un environnement où le comportement est souvent guidé par les informations en provenance de plusieurs sens. Les résultats que nous avons obtenus font écho à ce que nous avons vu dans le chapitre d'introduction : les interactions entre nos sens sont présentes dès les premiers niveaux de traitement de l'information et sont façonnées par l'apprentissage des liens entre les différentes modalités. Cette plasticité est primordiale pour calibrer les différents systèmes sensoriels pendant la période post-natale, mais elle reste présente à l'âge adulte pour s'adapter aux différentes relations entre modalités sensorielles présentes dans l'environnement (Stein et al., 2014).

Une perception sensorielle, qu'elle soit uni ou multimodale, est associée avec de nombreux processus cognitifs. Plusieurs études ont ainsi montré que l'activité des cortex sensoriels était modulée par la valence (Headley and Weinberger, 2013; Kay and Laurent, 1999) ou la prise de décision (Gire et al., 2013b; Haegens et al., 2011) liée à une stimulation. Mais les perceptions sensorielles mettent également en jeu des mécanismes de mémoires associatives liées aux différentes représentations des stimuli. Plusieurs études chez l'Homme (Gottfried et al., 2004b; Karunanayaka et al., 2015; Nyberg et al., 2000; Wheeler et al., 2000) et l'animal (Headley and Weinberger, 2015) ont montré que ces représentations sensorielles sont stockées dans les régions impliquées pendant leur encodage. Ces régions concernent à la fois les aires primaires et associatives. Cependant, les apprentissages uni et multisensoriels pourraient mettre en jeu des réseaux neuronaux différents (Shams and Seitz, 2008). Par exemple, la présentation d'un stimulus visuel déjà rencontré entraînerait une activation plus forte des seules structures visuelles concernées. En comparaison, un apprentissage multisensoriel audio-visuel impliquerait un réseau plus large de structures cérébrales, concernant les deux modalités. Le rappel d'un seul des composants de la paire multimodale serait alors suffisant pour entraîner une activation de l'ensemble du réseau. C'est ce que nous avons obtenu dans notre étude : la seule présence du son est suffisante pour activer l'ensemble du réseau BO-CP et Prh. Un tel résultat a été également observé chez l'Homme au cours d'un apprentissage de stimuli audio-visuel (Tanabe et al., 2005).

Les auteurs ont observé une augmentation de l'activité du cortex auditif après présentation de la stimulation visuelle, et réciproquement, une augmentation de l'activité des aires visuelles après présentation de la stimulation auditive. De plus, il est probable que les réponses cérébrales à différentes stimulations sensorielles varient au sein d'une aire corticale, suivant que ces stimulations fassent partie d'une mémoire uni ou multisensorielle. Une étude d'imagerie chez l'Homme a confirmé cette hypothèse. Les auteurs ont montré que des expériences audio-visuelles augmentaient la perception et facilitaient le rappel en mémoire même lorsque seule l'information visuelle est présente (Murray et al., 2005b). Et, les régions au sein du cortex occipital latéral, typiquement associées avec les processus de reconnaissance d'objets visuels, étaient plus activées pour les stimulations visuelles avec un passé multisensoriel.

Les oscillations, en particulier dans les bandes de fréquences basses comme le bêta, pourraient être primordiales pour organiser temporellement ces différents réseaux neuronaux et permettre une intégration optimale des différentes informations sensorielles. Ces rythmes sont également supposés favoriser des mécanismes de mémoire et permettraient le rappel rapide et efficace de l'ensemble des événements associés à une stimulation. D'après cette hypothèse, un réseau fonctionnel comprenant des régions distantes serait formé grâce à une activité oscillatoire commune initiée par le traitement d'un stimulus. Il se modifierait lors des présentations successives de ce même stimulus suivant les conditions d'apprentissage uni ou multisensoriel. Ce mécanisme serait particulièrement important au sein du système olfactif, qui organise son activité au travers de plusieurs rythmes oscillatoires, mais apparaît moins important au niveau de A1, pour lequel la présence d'oscillations et leur fonction sont encore controversées chez l'animal. Toutefois, nos données ne permettent pas d'établir un lien causal entre la mise en place d'une oscillation de type bêta et la reconnaissance d'un "objet multimodal" comme dans le cas d'une association entre une odeur et un son. En d'autres termes, si l'on perturbe cette oscillation, peut-on altérer la représentation de l'objet audio-olfactif mémorisé ? La seule étude ayant montré une altération du comportement suite à l'abolition de l'oscillation a été réalisée chez l'insecte (Stopfer et al, 1998). Chez le mammifère, une telle expérience est difficile à mettre en œuvre. L'utilisation de souris transgéniques a permis d'étudier l'impact d'une modification des oscillations gamma sur le comportement (Nusser et al., 2001). Mais les mécanismes cellulaires de génération des oscillations bêta sont moins bien connus, et semblent plutôt nécessiter un réseau CP-BO intact (Martin et al., 2006). Il reste difficile d'imaginer un modèle de souris transgénique présentant une altération des oscillations spécifiquement dans la bande de fréquence bêta et au sein d'une structure, sans modification de la connexion entre ces structures, qui pourrait altérer le codage de l'odeur. Des outils tels que l'optogénétique pourraient permettre de disséquer davantage le rôle des oscillations. Cette technique innovante combine génétique et optique. Il est possible de faire exprimer une protéine sensible à la lumière, la channelrhodopsine, par un seul type cellulaire que l'on choisit. Nous pourrions cibler les cellules mitrales du BO et les cellules pyramidales du CP. Leur illumination à une longueur d'onde précise, par une fibre optique implantée, provoquera de façon très spécifique l'activation de la cellule qui les porte.

L'avantage de cette technique est non seulement de cibler les cellules stimulées, mais également de définir très précisément la séquence et la durée d'activation souhaitée. Grâce à cette technique, nous pourrions créer un lien son-odeur factice en activant les cellules du BO ou du CP pendant la présentation d'un son. Il devrait également être possible de modifier le rythme oscillatoire bêta au sein des aires olfactives lors de la perception de l'association son-odeur, comme cela a été réalisé dans le cortex somatosensoriel pour le rythme gamma (Cardin et al., 2009).

Les résultats de cette thèse montrent qu'il existe certainement des différences dans la manière d'intégrer les informations entre les sens physiques comme l'audition et les sens chimiques comme l'olfaction. Si les cortex olfactifs apprennent à répondre à un son, le cortex auditif primaire ne répond pas à l'odeur. Il serait intéressant de comparer nos résultats avec les mécanismes d'interaction multisensorielle impliquant un autre sens chimique: le cortex gustatif primaire. Ce cortex correspond à la partie antérieure du cortex insulaire. C'est un cortex multisensoriel, capable d'intégrer des informations visuelles, olfactives, auditives, tactiles et gustatives provenant des aliments mis en bouche en un percept unique: la saveur. Les liens entre les cortex olfactif et gustatif sont indéniables. Les travaux de Joost Maier chez le rat ont montré que le CP répond à des stimulations gustatives (Maier et al., 2012). Et l'inhibition du cortex gustatif altère la réponse aux odeurs du CP, rendant les animaux incapables de reconnaître des odeurs (Maier et al., 2015). De plus, si certains travaux ont étudié le PCL au sein du cortex gustatif, en lien avec la présentation de différents stimuli (Pavão et al., 2014), l'évolution de cette activité n'a pas été mesurée au cours d'un apprentissage. Nous pourrions imaginer un projet scientifique dans lequel nous mesurerions l'activité de PCL chez des rats durant une tâche de discrimination impliquant des odeurs et des stimulations gustatives. Ce projet nous permettrait de répondre à différentes questions : est-ce qu'une activité oscillatoire de type bêta peut être mise en évidence au cours de l'apprentissage d'une combinaison odeur-goût au sein du cortex insulaire et du CP? Cette combinaison odeur-goût implique-t-elle des réponses intégratives (supra ou sub-additive) au niveau neuronal? Le codage est-il modifié suivant le mode de présentation ortho ou rétronasal de l'odeur ? Ce projet ambitieux apporterait de nouveaux éléments dans la compréhension des processus multimodaux impliquant l'olfaction, notamment dans la construction de la saveur des aliments.

En conclusion, les différentes études et résultats présentés tout au long de cette thèse ont montré que les cortex sensoriels, même primaires, ne semblent pas limités à la seule analyse des stimuli. Ils sont aussi impliqués dans la formation de concepts associés aux différentes informations et dans des mécanismes multisensoriels d'apprentissage et de mémoire.

Au cours d'un apprentissage multisensoriel, certains réseaux neuronaux spécifiques pourraient être créés et soutenus par des rythmes oscillatoires. Les oscillations offrent en effet une transmission des informations particulièrement flexible et adaptative, répondant ainsi au problème du liage des perceptions, émotions, idées et réponses motrices associées sur une large échelle corticale (Varela et al., 2001). Ce modèle de l'organisation corticale pourrait expliquer un phénomène particulier observé chez l'Homme : **l'idéesthésie**. Dans ce phénomène, le même stimulus physique peut évoquer différentes expériences sensorielles suivant son interprétation par le synesthète. L'idéesthésie constitue la preuve qu'une perception sensorielle peut être directement influencée par la compréhension des différentes stimulations qui nous entoure (van Leeuwen et al., 2015a). Nos expériences quotidiennes pourraient aussi constituer une sorte d'idéesthésie : les couleurs, les sons et les odeurs ne seraient pas des îlots sensoriels isolés, mais s'organiseraient en un réseau d'associations où idées et sensations multiples s'enrichissent mutuellement, via un apprentissage.

BIBLIOGRAPHIE

A.

Adrian, E.D. (1942). Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *J. Physiol.* *100*, 459–473.

Agster, K.L., and Burwell, R.D. (2009). Cortical efferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Hippocampus* *19*, 1159–1186.

Akaike, H. (1969). Fitting autoregressive models for prediction. *Ann Inst Stat. Math* *21*, 243.

Alais, D., Newell, F.N., and Mamassian, P. (2010). Multisensory processing in review: from physiology to behaviour. *Seeing Perceiving* *23*, 3–38.

Avillac, M., Ben Hamed, S., and Duhamel, J.-R. (2007). Multisensory integration in the ventral intraparietal area of the macaque monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 1922–1932.

B.

Bakin, J.S., and Weinberger, N.M. (1990). Classical conditioning induces CS-specific receptive field plasticity in the auditory cortex of the guinea pig. *Brain Res.* *536*, 271–286.

Bang, S.J., and Brown, T.H. (2009). Perirhinal cortex supports acquired fear of auditory objects. *Neurobiol. Learn. Mem.* *92*, 53–62.

Banissy, M.J., Stewart, L., Muggleton, N.G., Griffiths, T.D., Walsh, V.Y., Ward, J., and Kanai, R. (2012). Grapheme-color and tone-color synesthesia is associated with structural brain changes in visual regions implicated in color, form, and motion. *Cogn. Neurosci.* *3*, 29–35.

Barnes, D.C., Hofacer, R.D., Zaman, A.R., Rennaker, R.L., and Wilson, D.A. (2008). Olfactory perceptual stability and discrimination. *Nat. Neurosci.* *11*, 1378–1380.

Barraclough, N.E., Xiao, D., Baker, C.I., Oram, M.W., and Perrett, D.I. (2005). Integration of visual and auditory information by superior temporal sulcus neurons responsive to the sight of actions. *J. Cogn. Neurosci.* *17*, 377–391.

Barth, D.S., and MacDonald, K.D. (1996). Thalamic modulation of high-frequency oscillating potentials in auditory cortex. *Nature* *383*, 78–81.

Bathellier, B., Lagier, S., Faure, P., and Lledo, P.-M. (2006). Circuit Properties Generating Gamma Oscillations in a Network Model of the Olfactory Bulb. *J. Neurophysiol.* *95*, 2678–2691.

- Bauer, E.P., Paz, R., and Paré, D. (2007). Gamma oscillations coordinate amygdalo-rhinal interactions during learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 9369–9379.
- Bear, M.F., Connors, B.W., and Paradiso, M.A. (1996). *Neuroscience : Exploring the brain* (Pradel).
- Bekkers, J.M., and Suzuki, N. (2013). Neurons and circuits for odor processing in the piriform cortex. *Trends Neurosci.* *36*, 429–438.
- Benedetti, F. (1995). Differential formation of topographic maps on the cerebral cortex and superior colliculus of the mouse by temporally correlated tactile- tactile and tactile-visual inputs. *Eur. J. Neurosci.* *7*, 1942–1951.
- Bertrand, O., and Tallon-Baudry, C. (2000). Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* *38*, 211–223.
- Beshel, J., Kopell, N., and Kay, L.M. (2007). Olfactory Bulb Gamma Oscillations Are Enhanced with Task Demands. *J. Neurosci.* *27*, 8358–8365.
- Bhalla, U.S., and Bower, J.M. (1997). Multiday recordings from olfactory bulb neurons in awake freely moving rats: spatially and temporally organized variability in odorant response properties. *J. Comput. Neurosci.* *4*, 221–256.
- Bhattacharya, J., Shams, L., and Shimojo, S. (2002). Sound-induced illusory flash perception: role of gamma band responses. *Neuroreport* *13*, 1727–1730.
- Biau, E., Torralba, M., Fuentemilla, L., de Diego Balaguer, R., and Soto-Faraco, S. (2015). Speaker's hand gestures modulate speech perception through phase resetting of ongoing neural oscillations. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* *68*, 76–85.
- Bidet-Caulet, A., Fischer, C., Bauchet, F., Aguera, P.-E., and Bertrand, O. (2008). Neural Substrate of Concurrent Sound Perception: Direct Electrophysiological Recordings from Human Auditory Cortex. *Front. Hum. Neurosci.* *1*.
- Boenke, L.T., Deliano, M., and Ohl, F.W. (2009). Stimulus duration influences perceived simultaneity in audiovisual temporal-order judgment. *Exp. Brain Res.* *198*, 233–244.
- Boisselier, L., Ferry, B., and Gervais, R. (2014). Involvement of the lateral entorhinal cortex for the formation of cross-modal olfactory-tactile associations in the rat. *Hippocampus* *24*, 877–891.
- Bremner, A.J., Caparos, S., Davidoff, J., de Fockert, J., Linnell, K.J., and Spence, C. (2013). “Bouba” and “Kiki” in Namibia? A remote culture make similar shape-sound matches, but different shape-taste matches to Westerners. *Cognition* *126*, 165–172.
- Brett, B., and Barth, D.S. (1997). Subcortical modulation of high-frequency (gamma band) oscillating potentials in auditory cortex. *J. Neurophysiol.* *78*, 573–581.

Briffaud, V., Fourcaud-Trocmé, N., Messaoudi, B., Buonviso, N., and Amat, C. (2012). The relationship between respiration-related membrane potential slow oscillations and discharge patterns in mitral/tufted cells: what are the rules? *PloS One* 7, e43964.

Brovelli, A., Ding, M., Ledberg, A., Chen, Y., Nakamura, R., and Bressler, S.L. (2004). Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 9849–9854.

Buck, L., and Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65, 175–187.

Budinger, E., Heil, P., Hess, A., and Scheich, H. (2006). Multisensory processing via early cortical stages: Connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neuroscience* 143, 1065–1083.

Bullier, J. (2001). Integrated model of visual processing. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 36, 96–107.

Buonviso, N., and Chaput, M. (2000). Olfactory experience decreases responsiveness of the olfactory bulb in the adult rat. *Neuroscience* 95, 325–332.

Burwell, R.D., and Amaral, D.G. (1998). Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *J. Comp. Neurol.* 398, 179–205.

Burwell, R.D., Witter, M.P., and Amaral, D.G. (1995). Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 5, 390–408.

Buzsáki, G., Anastassiou, C.A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 407–420.

Buzsáki, G., Logothetis, N., and Singer, W. (2013). Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron* 80, 751–764.

C.

Cabeza, R., and Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 1–47.

Calvert, G.A., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Campbell, R., Williams, S.C., McGuire, P.K., Woodruff, P.W., Iversen, S.D., and David, A.S. (1997). Activation of auditory cortex during silent lipreading. *Science* 276, 593–596.

Calvert, G.A., Campbell, R., and Brammer, M.J. (2000). Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Curr. Biol. CB* 10, 649–657.

- Campbell, R. (2008). The processing of audio-visual speech: empirical and neural bases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 363, 1001–1010.
- Cappe, C., and Barone, P. (2005). Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur. J. Neurosci.* 22, 2886–2902.
- Cappe, C., Rouiller, E.M., and Barone, P. (2009). Multisensory anatomical pathways. *Hear. Res.* 258, 28–36.
- Cappe, C., Murray, M.M., Barone, P., and Rouiller, E.M. (2010). Multisensory facilitation of behavior in monkeys: effects of stimulus intensity. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2850–2863.
- Cardin, J.A., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L.-H., and Moore, C.I. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459, 663–667.
- Chan, J.S., Bosch, J.J.F. van den, Theves, S., Hardt, S., Pflanz, P., Lötsch, J., Kaiser, J., and Naumer, M.J. (2014). Synaesthesia or Vivid Imagery? A Single Case fMRI Study of Visually Induced Olfactory Perception. *Multisensory Res.* 27, 225–246.
- Chapuis, J., Garcia, S., Messaoudi, B., Thevenet, M., Ferreira, G., Gervais, R., and Ravel, N. (2009). The way an odor is experienced during aversive conditioning determines the extent of the network recruited during retrieval: a multisite electrophysiological study in rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 10287–10298.
- Chen, Y.-C., Huang, P.-C., Woods, A., and Spence, C. (2016). When “Bouba” equals “Kiki”: Cultural commonalities and cultural differences in sound-shape correspondences. *Sci. Rep.* 6, 26681.
- Chery, R., Gurden, H., and Martin, C. (2014). Anesthetic regimes modulate the temporal dynamics of local field potential in the mouse olfactory bulb. *J. Neurophysiol.* 111, 908–917.
- Cohen, L., and Mizrahi, A. (2015). Plasticity during motherhood: changes in excitatory and inhibitory layer 2/3 neurons in auditory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 1806–1815.
- Cohen, L., Rothschild, G., and Mizrahi, A. (2011). Multisensory integration of natural odors and sounds in the auditory cortex. *Neuron* 72, 357–369.
- Cotillon, N., and Edeline, J.M. (2000). Tone-evoked oscillations in the rat auditory cortex result from interactions between the thalamus and reticular nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 12, 3637–3650.
- Cotillon-Williams, N., and Edeline, J.-M. (2003). Evoked oscillations in the thalamo-cortical auditory system are present in anesthetized but not in unanesthetized rats. *J. Neurophysiol.* 89, 1968–1984.
- Courtiol, E., and Wilson, D.A. (2016). Neural Representation of Odor-Guided Behavior in the Rat Olfactory Thalamus. *J. Neurosci.* 36, 5946–5960.

Crick, F., and Koch, C. (2003). A framework for consciousness. *Nat. Neurosci.* 6, 119–126.

Crisinel, A.-S., and Spence, C. (2009). Implicit association between basic tastes and pitch. *Neurosci. Lett.* 464, 39–42.

D.

Daly, K.C., Christensen, T.A., Lei, H., Smith, B.H., and Hildebrand, J.G. (2004). Learning modulates the ensemble representations for odors in primary olfactory networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 10476–10481.

Day, S. (2005). Some Demographic and Socio-Cultural Aspects of Synesthesia. In *Synesthesia: Perspectives From Cognitive Neuroscience*, Robertson, C. L, and N. Sagiv, eds. (Oxford University Press), p.

Debener, S., Herrmann, C.S., Kranczioch, C., Gembris, D., and Engel, A.K. (2003). Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. *Neuroreport* 14, 683–686.

Deco, G., and Kringelbach, M.L. (2016). Metastability and Coherence: Extending the Communication through Coherence Hypothesis Using A Whole-Brain Computational Perspective. *Trends Neurosci.* 39, 125–135.

Delano, P.H., Pavez, E., Robles, L., and Maldonado, P.E. (2008). Stimulus-dependent oscillations and evoked potentials in chinchilla auditory cortex. *J. Comp. Physiol. A* 194, 693–700.

Di Prisco, G.V., and Freeman, W.J. (1985). Odor-related bulbar EEG spatial pattern analysis during appetitive conditioning in rabbits. *Behav. Neurosci.* 99, 964–978.

Diesmann, M., Gewaltig, M.O., and Aertsen, A. (1999). Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks. *Nature* 402, 529–533.

Dixon, N.F., and Spitz, L. (1980). The detection of auditory visual desynchrony. *Perception* 9, 719–721.

Dixon, M.J., Smilek, D., Duffy, P.L., Zanna, M.P., and Merikle, P.M. (2006). The role of meaning in grapheme-colour synaesthesia. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 42, 243–252.

Doehrmann, O., and Naumer, M.J. (2008). Semantics and the multisensory brain: how meaning modulates processes of audio-visual integration. *Brain Res.* 1242, 136–150.

Driver, J., and Noesselt, T. (2008). Multisensory interplay reveals crossmodal influences on “sensory-specific” brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57, 11–23.

Dubose, C.N., Cardello, A.V., and Maller, O. (1980). Effects of Colorants and Flavorants on Identification, Perceived Flavor Intensity, and Hedonic Quality of Fruit-Flavored Beverages and Cake. *J. Food Sci.* *45*, 1393–1399.

E.

Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., Munk, M., and Reitboeck, H.J. (1988). Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biol. Cybern.* *60*, 121–130.

Edeline, J.M. (1999). Learning-induced physiological plasticity in the thalamo-cortical sensory systems: a critical evaluation of receptive field plasticity, map changes and their potential mechanisms. *Prog. Neurobiol.* *57*, 165–224.

van Eijk, R.L.J., Kohlrausch, A., Juola, J.F., and van de Par, S. (2008). Audiovisual synchrony and temporal order judgments: effects of experimental method and stimulus type. *Percept. Psychophys.* *70*, 955–968.

Eimer, M. (2001). Crossmodal links in spatial attention between vision, audition, and touch: evidence from event-related brain potentials. *Neuropsychologia* *39*, 1292–1303.

Einevoll, G.T., Kayser, C., Logothetis, N.K., and Panzeri, S. (2013). Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nat. Rev. Neurosci.* *14*, 770–785.

Engel, A.K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* *20*, 156–165.

Engel, A.K., Fries, P., and Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat. Rev. Neurosci.* *2*, 704–716.

Engel, A.K., Senkowski, D., and Schneider, T.R. (2012). Multisensory Integration through Neural Coherence. In *The Neural Bases of Multisensory Processes*, M.M. Murray, and M.T. Wallace, eds. (Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis), p.

F.

Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P., and Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *22*, 5749–5759.

- Feldman, J. (2013). The neural binding problem(s). *Cogn. Neurodyn.* 7, 1–11.
- Fell, J., and Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 105–118.
- Fendrich, R., and Corballis, P.M. (2001). The temporal cross-capture of audition and vision. *Percept. Psychophys.* 63, 719–725.
- Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413, 211–218.
- Foxe, J.J., Morocz, I.A., Murray, M.M., Higgins, B.A., Javitt, D.C., and Schroeder, C.E. (2000). Multisensory auditory-somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 10, 77–83.
- Frassinetti, F., Bolognini, N., and Làdavas, E. (2002). Enhancement of visual perception by crossmodal visuo-auditory interaction. *Exp. Brain Res.* 147, 332–343.
- Freeman, W.J., and Schneider, W. (1982). Changes in spatial patterns of rabbit olfactory EEG with conditioning to odors. *Psychophysiology* 19, 44–56.
- Freeman, W.J., and Skarda, C.A. (1985). Spatial EEG patterns, non-linear dynamics and perception: the neo-Sherringtonian view. *Brain Res.* 357, 147–175.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn. Sci.* 9, 474–480.
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron* 88, 220–235.
- Fu, K.-M.G., Johnston, T.A., Shah, A.S., Arnold, L., Smiley, J., Hackett, T.A., Garraghty, P.E., and Schroeder, C.E. (2003). Auditory cortical neurons respond to somatosensory stimulation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 7510–7515.
- Fujisaki, W., Shimojo, S., Kashino, M., and Nishida, S. 'ya (2004). Recalibration of audiovisual simultaneity. *Nat. Neurosci.* 7, 773–778.
- Furtak, S.C., Wei, S.-M., Agster, K.L., and Burwell, R.D. (2007). Functional neuroanatomy of the parahippocampal region in the rat: the perirhinal and postrhinal cortices. *Hippocampus* 17, 709–722.

G.

- Gault, F.P., and Leaton, R.N. (1963). Electrical activity of the olfactory system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 15, 299–304.
- Gescheider, G.A. (1974). Effects of signal probability on vibrotactile signal recognition. *Percept. Mot. Skills* 38, 15–23.

- Ghazanfar, A.A., and Chandrasekaran, C.F. (2007). Paving the way forward: integrating the senses through phase-resetting of cortical oscillations. *Neuron* 53, 162–164.
- Ghazanfar, A.A., and Schroeder, C.E. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn. Sci.* 10, 278–285.
- Ghazanfar, A.A., Maier, J.X., Hoffman, K.L., and Logothetis, N.K. (2005). Multisensory integration of dynamic faces and voices in rhesus monkey auditory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 5004–5012.
- Ghose, G.M. (2004). Learning in mammalian sensory cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 513–518.
- Giard, M.H., and Peronnet, F. (1999). Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J. Cogn. Neurosci.* 11, 473–490.
- Gillmeister, H., and Eimer, M. (2007). Tactile enhancement of auditory detection and perceived loudness. *Brain Res.* 1160, 58–68.
- Girard, S., Collignon, O., and Lepore, F. (2011). Multisensory gain within and across hemispaces in simple and choice reaction time paradigms. *Exp. Brain Res.* 214, 1–8.
- Giraud, A.-L., and Poeppel, D. (2012). Cortical oscillations and speech processing: emerging computational principles and operations. *Nat. Neurosci.* 15, 511–517.
- Gire, D.H., Restrepo, D., Sejnowski, T.J., Greer, C., De Carlos, J.A., and Lopez-Mascaraque, L. (2013a). Temporal processing in the olfactory system: can we see a smell? *Neuron* 78, 416–432.
- Gire, D.H., Whitesell, J.D., Doucette, W., and Restrepo, D. (2013b). Information for decision-making and stimulus identification is multiplexed in sensory cortex. *Nat. Neurosci.* 16, 991–993.
- Gottfried, J.A. (2006). Smell: central nervous processing. *Adv. Otorhinolaryngol.* 63, 44–69.
- Gottfried, J.A. (2010). Central mechanisms of odour object perception. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 628–641.
- Gottfried, J.A., and Dolan, R.J. (2003). The Nose Smells What the Eye Sees: Crossmodal Visual Facilitation of Human Olfactory Perception. *Neuron* 39, 375–386.
- Gottfried, J.A., and Wilson, D.A. (2011). Smell. In *Neurobiology of Sensation and Reward*, J.A. Gottfried, ed. (Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis), p.
- Gottfried, J.A., Smith, A.P.R., Rugg, M.D., and Dolan, R.J. (2004a). Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron* 42, 687–695.
- Gottfried, J.A., Smith, A.P.R., Rugg, M.D., and Dolan, R.J. (2004b). Remembrance of Odors Past: Human Olfactory Cortex in Cross-Modal Recognition Memory. *Neuron* 42, 687–695.

- Goulet, S., and Murray, E.A. (2001). Neural substrates of crossmodal association memory in monkeys: the amygdala versus the anterior rhinal cortex. *Behav. Neurosci.* *115*, 271–284.
- Gourévitch, B., Bouquin-Jeannès, R.L., and Faucon, G. (2006). Linear and nonlinear causality between signals: methods, examples and neurophysiological applications. *Biol Cybern* *95*, 349–369.
- Gourevitch, B., Le Bouquin Jeannes, R., Faucon, G., and Liegeois-Chauvel, C. (2008). Temporal envelope processing in the human auditory cortex: response and interconnections of auditory cortical areas. *Hear Res* *237*, 1–18.
- Gourévitch, B., Kay, L.M., and Martin, C. (2010). Directional coupling from the olfactory bulb to the hippocampus during a go/no-go odor discrimination task. *J. Neurophysiol.* *103*, 2633–2641.
- Gray, C.M., and Singer, W. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *86*, 1698–1702.
- Gray, C.M., and Skinner, J.E. (1988). Centrifugal regulation of neuronal activity in the olfactory bulb of the waking rabbit as revealed by reversible cryogenic blockade. *Exp. Brain Res.* *69*, 378–386.
- Gray, C.M., König, P., Engel, A.K., and Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* *338*, 334–337.
- Grosmaître, X., Santarelli, L.C., Tan, J., Luo, M., and Ma, M. (2007). Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nat. Neurosci.* *10*, 348–354.
- Grossenbacher, P.G., and Lovelace, C.T. (2001). Mechanisms of synesthesia: cognitive and physiological constraints. *Trends Cogn. Sci.* *5*, 36–41.
- Grossman, K.J., Mallik, A.K., Ross, J., Kay, L.M., and Issa, N.P. (2008). Glomerular activation patterns and the perception of odor mixtures. *Eur. J. Neurosci.* *27*, 2676–2685.
- Grothe, B., Pecka, M., and McAlpine, D. (2010). Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol. Rev.* *90*, 983–1012.
- Guest, S., Catmur, C., Lloyd, D., and Spence, C. (2002). Audiotactile interactions in roughness perception. *Exp. Brain Res.* *146*, 161–171.
- Guo, J., and Guo, A. (2005). Crossmodal interactions between olfactory and visual learning in *Drosophila*. *Science* *309*, 307–310.

H.

Haberly, L.B. (2001). Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem. Senses* 26, 551–576.

Haegens, S., Nacher, V., Hernández, A., Luna, R., Jensen, O., and Romo, R. (2011). Beta oscillations in the monkey sensorimotor network reflect somatosensory decision making. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 10708–10713.

Hata, T., Kumai, K., Ichiro, and Okaichi, H. (2007). Hippocampal acetylcholine efflux increases during negative patterning and elemental discrimination in rats. *Neurosci. Lett.* 418, 127–132.

Headley, D.B., and Weinberger, N.M. (2011). Gamma-band activation predicts both associative memory and cortical plasticity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 31, 12748–12758.

Headley, D.B., and Weinberger, N.M. (2013). Fear Conditioning Enhances Gamma Oscillations and Their Entrainment of Neurons Representing the Conditioned Stimulus. *J. Neurosci.* 33, 5705–5717.

Headley, D.B., and Weinberger, N.M. (2015). Relational Associative Learning Induces Cross-Modal Plasticity in Early Visual Cortex. *Cereb. Cortex* 25, 1306–1318.

Hein, G., Doehrmann, O., Müller, N.G., Kaiser, J., Muckli, L., and Naumer, M.J. (2007). Object familiarity and semantic congruency modulate responses in cortical audiovisual integration areas. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 7881–7887.

Heron, J., Whitaker, D., McGraw, P.V., and Horoshenkov, K.V. (2007). Adaptation minimizes distance-related audiovisual delays. *J. Vis.* 7, 5.1-8.

Herzog, C., and Otto, T. (1997). Odor-guided fear conditioning in rats: 2. Lesions of the anterior perirhinal cortex disrupt fear conditioned to the explicit conditioned stimulus but not to the training context. *Behav. Neurosci.* 111, 1265–1272.

Hochel, M., and Milán, E.G. (2008). Synaesthesia: the existing state of affairs. *Cogn. Neuropsychol.* 25, 93–117.

Hubel, D.H., and Wiesel, T.N. (1959). Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J. Physiol.* 148, 574–591.

Huijzen, C.V., Voogd, J., and Nieuwenhuys, R. (2008). *The Human Central Nervous System.*

Hyafil, A., Fontolan, L., Kabdebon, C., Gutkin, B., and Giraud, A.-L. (2015). Speech encoding by coupled cortical theta and gamma oscillations. *eLife* 4, e06213.

I.

Illig, K.R., and Haberly, L.B. (2003). Odor-evoked activity is spatially distributed in piriform cortex. *J. Comp. Neurol.* *457*, 361–373.

Irvine, D.R.F. (1992). 4. Physiology of the auditory brainstem. In *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*, A.N. Popper, and R.R. Fay, eds. (Springer Verlag), pp. 153–231.

J.

Jacklin, D.L., Cloke, J.M., Potvin, A., Garrett, I., and Winters, B.D. (2016). The Dynamic Multisensory Engram: Neural Circuitry Underlying Crossmodal Object Recognition in Rats Changes with the Nature of Object Experience. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *36*, 1273–1289.

Jeschke, M., Lenz, D., Budinger, E., Herrmann, C.S., and Ohl, F.W. (2008). Gamma oscillations in gerbil auditory cortex during a target-discrimination task reflect matches with short-term memory. *Brain Res.* *1220*, 70–80.

Johnson, B.N., Mainland, J.D., and Sobel, N. (2003). Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system. *J. Neurophysiol.* *90*, 1084–1094.

Johnson, D.M., Illig, K.R., Behan, M., and Haberly, L.B. (2000). New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that “primary” olfactory cortex functions like “association” cortex in other sensory systems. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *20*, 6974–6982.

K.

Kaas, J.H., and Hackett, T.A. (1998). Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates. *Audiol. Neurootol.* *3*, 73–85.

Kadunce, D.C., Vaughan, J.W., Wallace, M.T., Benedek, G., and Stein, B.E. (1997). Mechanisms of within- and cross-modality suppression in the superior colliculus. *J. Neurophysiol.* *78*, 2834–2847.

Kaiser, J., Hertrich, I., Ackermann, H., Mathiak, K., and Lutzenberger, W. (2005). Hearing lips: gamma-band activity during audiovisual speech perception. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *15*, 646–653.

Karunanayaka, P.R., Wilson, D.A., Vasavada, M., Wang, J., Martinez, B., Tobia, M.J., Kong, L., Eslinger, P., and Yang, Q.X. (2015). Rapidly acquired multisensory association in the olfactory cortex. *Brain Behav.* *5*, e00390.

Katzner, S., Nauhaus, I., Benucci, A., Bonin, V., Ringach, D.L., and Carandini, M. (2009). Local origin of field potentials in visual cortex. *Neuron* *61*, 35–41.

Kay, L.M., and Beshel, J. (2010). A beta oscillation network in the rat olfactory system during a 2-alternative choice odor discrimination task. *J. Neurophysiol.* *104*, 829–839.

Kay, L.M., and Laurent, G. (1999). Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. *Nat. Neurosci.* *2*, 1003–1009.

Kay, L.M., Beshel, J., Brea, J., Martin, C., Rojas-Líbano, D., and Kopell, N. (2009). Olfactory oscillations: the what, how and what for. *Trends Neurosci.* *32*, 207–214.

Kayser, C., Petkov, C.I., and Logothetis, N.K. (2008). Visual modulation of neurons in auditory cortex. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *18*, 1560–1574.

Kilgard, M.P., and Merzenich, M.M. (1999). Distributed representation of spectral and temporal information in rat primary auditory cortex. *Hear. Res.* *134*, 16–28.

King, A.J. (2002). Neural plasticity: how the eye tells the brain about sound location. *Curr. Biol. CB* *12*, R393-395.

Knafo, S., Grossman, Y., Barkai, E., and Benshalom, G. (2001). Olfactory learning is associated with increased spine density along apical dendrites of pyramidal neurons in the rat piriform cortex. *Eur. J. Neurosci.* *13*, 633–638.

Knief, A., Schulte, M., Bertran, O., and Pantev, C. (2000). The perception of coherent and non-coherent auditory objects: a signature in gamma frequency band. *Hear. Res.* *145*, 161–168.

Kohli, P., Soler, Z.M., Nguyen, S.A., Muus, J.S., and Schlosser, R.J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem. Senses.*

Kopell, N., Ermentrout, G.B., Whittington, M.A., and Traub, R.D. (2000). Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *97*, 1867–1872.

L.

Lakatos, P., Szilágyi, N., Pincze, Z., Rajkai, C., Ulbert, I., and Karmos, G. (2004). Attention and arousal related modulation of spontaneous gamma-activity in the auditory cortex of the cat. *Cogn. Brain Res.* *19*, 1–9.

- Lakatos, P., Chen, C.-M., O'Connell, M.N., Mills, A., and Schroeder, C.E. (2007). Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron* 53, 279–292.
- Lakatos, P., O'Connell, M.N., Barczak, A., Mills, A., Javitt, D.C., and Schroeder, C.E. (2009). The leading sense: supramodal control of neurophysiological context by attention. *Neuron* 64, 419–430.
- Laska, M., and Teubner, P. (1999). Olfactory discrimination ability of human subjects for ten pairs of enantiomers. *Chem. Senses* 24, 161–170.
- Laurent, G., Stopfer, M., Friedrich, R.W., Rabinovich, M.I., Volkovskii, A., and Abarbanel, H.D. (2001). Odor encoding as an active, dynamical process: experiments, computation, and theory. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 263–297.
- Laurienti, P.J., Kraft, R.A., Maldjian, J.A., Burdette, J.H., and Wallace, M.T. (2004). Semantic congruence is a critical factor in multisensory behavioral performance. *Exp. Brain Res.* 158, 405–414.
- Lee, C.C., and Winer, J.A. (2005). Principles governing auditory cortex connections. *Cereb. Cortex* N. Y. N 1991 15, 1804–1814.
- van Leeuwen, T.M., Petersson, K.M., and Hagoort, P. (2010). Synaesthetic colour in the brain: beyond colour areas. A functional magnetic resonance imaging study of synaesthetes and matched controls. *PloS One* 5, e12074.
- van Leeuwen, T.M., Singer, W., and Nikolić, D. (2015a). The Merit of Synesthesia for Consciousness Research. *Front. Psychol.* 6.
- van Leeuwen, T.M., Singer, W., and Nikolić, D. (2015b). The Merit of Synesthesia for Consciousness Research. *Front. Psychol.* 6, 1850.
- Lepousez, G., and Lledo, P.-M. (2013). Odor discrimination requires proper olfactory fast oscillations in awake mice. *Neuron* 80, 1010–1024.
- Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., and Chauvel, P. (1991). Localization of the primary auditory area in man. *Brain J. Neurol.* 114 (Pt 1A), 139–151.
- Logothetis, N.K. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23, 3963–3971.
- Lovelace, C.T., Stein, B.E., and Wallace, M.T. (2003). An irrelevant light enhances auditory detection in humans: a psychophysical analysis of multisensory integration in stimulus detection. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 17, 447–453.
- Ludwig, V.U., Adachi, I., and Matsuzawa, T. (2011). Visuoauditory mappings between high luminance and high pitch are shared by chimpanzees (*Pan troglodytes*) and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 20661–20665.

M.

Maier, J.X., Wachowiak, M., and Katz, D.B. (2012). Chemosensory convergence on primary olfactory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 17037–17047.

Maier, J.X., Blankenship, M.L., Li, J.X., and Katz, D.B. (2015). A Multisensory Network for Olfactory Processing. *Curr. Biol. CB* 25, 2642–2650.

von der Malsburg, C., and Schneider, W. (1986). A neural cocktail-party processor. *Biol. Cybern.* 54, 29–40.

Manunta, Y., and Edeline, J.-M. (2004). Noradrenergic induction of selective plasticity in the frequency tuning of auditory cortex neurons. *J. Neurophysiol.* 92, 1445–1463.

Martin, C. (2004). Dynamique oscillatoire dans le système olfactif et représentation des odeurs : étude chez le rat vigile dans une tâche de reconnaissance olfactive.

Martin, C., and Ravel, N. (2014). Beta and gamma oscillatory activities associated with olfactory memory tasks: different rhythms for different functional networks? *Front. Behav. Neurosci.* 8, 218.

Martin, C., Gervais, R., Chabaud, P., Messaoudi, B., and Ravel, N. (2004a). Learning-induced modulation of oscillatory activities in the mammalian olfactory system: the role of the centrifugal fibres. *J. Physiol. Paris* 98, 467–478.

Martin, C., Gervais, R., Hugues, E., Messaoudi, B., and Ravel, N. (2004b). Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 389–397.

Martin, C., Gervais, R., Messaoudi, B., and Ravel, N. (2006). Learning-induced oscillatory activities correlated to odour recognition: a network activity. *Eur. J. Neurosci.* 23, 1801–1810.

Martin, C., Beshel, J., and Kay, L.M. (2007). An olfacto-hippocampal network is dynamically involved in odor-discrimination learning. *J. Neurophysiol.* 98, 2196–2205.

Matsutani, S., and Yamamoto, N. (2008). Centrifugal innervation of the mammalian olfactory bulb. *Anat. Sci. Int.* 83, 218–227.

Maurer, D., Pathman, T., and Mondloch, C.J. (2006). The shape of boubas: sound-shape correspondences in toddlers and adults. *Dev. Sci.* 9, 316–322.

McDonald, J.J., Teder-Sälejärvi, W.A., and Ward, L.M. (2001). Multisensory integration and crossmodal attention effects in the human brain. *Science* 292, 1791.

McGurk, H., and MacDonald, J. (1976). Hearing lips and seeing voices. *Nature* 264, 746–748.

- McMullen, T.A., and Ly, N. (1988). Model of oscillatory activity in thalamic neurons: role of voltage- and calcium-dependent ionic conductances. *Biol. Cybern.* *58*, 243–259.
- Meister, M., and Bonhoeffer, T. (2001). Tuning and topography in an odor map on the rat olfactory bulb. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *21*, 1351–1360.
- Mercier, M.R., Molholm, S., Fiebelkorn, I.C., Butler, J.S., Schwartz, T.H., and Foxe, J.J. (2015). Neuro-oscillatory phase alignment drives speeded multisensory response times: an electro-corticographic investigation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *35*, 8546–8557.
- Meredith, M.A., and Stein, B.E. (1986). Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Res.* *365*, 350–354.
- Meredith, M.A., and Stein, B.E. (1996). Spatial determinants of multisensory integration in cat superior colliculus neurons. *J. Neurophysiol.* *75*, 1843–1857.
- Meredith, M.A., Nemitz, J.W., and Stein, B.E. (1987). Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *7*, 3215–3229.
- Michalareas, G., Vezoli, J., van Pelt, S., Schoffelen, J.-M., Kennedy, H., and Fries, P. (2016). Alpha-Beta and Gamma Rhythms Subserve Feedback and Feedforward Influences among Human Visual Cortical Areas. *Neuron*.
- Miller, J. (1991). Channel interaction and the redundant-targets effect in bimodal divided attention. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* *17*, 160–169.
- Mishra, J., Martinez, A., Sejnowski, T.J., and Hillyard, S.A. (2007). Early cross-modal interactions in auditory and visual cortex underlie a sound-induced visual illusion. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 4120–4131.
- Molholm, S., Ritter, W., Murray, M.M., Javitt, D.C., Schroeder, C.E., and Foxe, J.J. (2002). Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* *14*, 115–128.
- Mori, K., Imamura, K., Fujita, S.C., and Obata, K. (1987). Projections of two subclasses of vomeronasal nerve fibers to the accessory olfactory bulb in the rabbit. *Neuroscience* *20*, 259–278.
- Morrot, G., Brochet, F., and Dubourdiou, D. (2001). The color of odors. *Brain Lang.* *79*, 309–320.
- Mroczko-Wąsowicz, A., and Nikolić, D. (2014). Semantic mechanisms may be responsible for developing synesthesia. *Front. Hum. Neurosci.* *8*, 509.
- Murray, E.A., and Richmond, B.J. (2001). Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Curr. Opin. Neurobiol.* *11*, 188–193.
- Murray, M.M., Molholm, S., Michel, C.M., Heslenfeld, D.J., Ritter, W., Javitt, D.C., Schroeder, C.E., and Foxe, J.J. (2005a). Grabbing your ear: rapid auditory-somatosensory multisensory interactions in low-level sensory cortices are not constrained by stimulus alignment. *Cereb.*

Cortex N. Y. N 1991 15, 963–974.

Murray, M.M., Foxe, J.J., and Wylie, G.R. (2005b). The brain uses single-trial multisensory memories to discriminate without awareness. *NeuroImage* 27, 473–478.

Myles, K.M., Dixon, M.J., Smilek, D., and Merikle, P.M. (2003). Seeing double: the role of meaning in alphanumeric-colour synaesthesia. *Brain Cogn.* 53, 342–345.

N.

Narayanan, R.T., Seidenbecher, T., Kluge, C., Bergado, J., Stork, O., and Pape, H.-C. (2007). Dissociated theta phase synchronization in amygdalo- hippocampal circuits during various stages of fear memory. *Eur. J. Neurosci.* 25, 1823–1831.

Nelson, M.J., and Pouget, P. (2012). Physical model of coherent potentials measured with different electrode recording site sizes. *J. Neurophysiol.* 107, 1291–1300.

Neufeld, J., Sinke, C., Zedler, M., Dillo, W., Emrich, H.M., Bleich, S., and Szycik, G.R. (2012). Disinhibited feedback as a cause of synesthesia: evidence from a functional connectivity study on auditory-visual synesthetes. *Neuropsychologia* 50, 1471–1477.

Neville, K.R., and Haberly, L.B. (2003). Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat. *J. Neurophysiol.* 90, 3921–3930.

Nguyen Chi, V., Müller, C., Wolfenstetter, T., Yanovsky, Y., Draguhn, A., Tort, A.B.L., and Brankač, J. (2016). Hippocampal Respiration-Driven Rhythm Distinct from Theta Oscillations in Awake Mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 36, 162–177.

Nobili, R., Mammano, F., and Ashmore, J. (1998). How well do we understand the cochlea? *Trends Neurosci.* 21, 159–167.

Nusser, Z., Kay, L.M., Laurent, G., Homanics, G.E., and Mody, I. (2001). Disruption of GABA(A) receptors on GABAergic interneurons leads to increased oscillatory power in the olfactory bulb network. *J. Neurophysiol.* 86, 2823–2833.

Nyberg, L., Habib, R., McIntosh, A.R., and Tulving, E. (2000). Reactivation of encoding-related brain activity during memory retrieval. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11120–11124.

O.

O’Connell, M.N., Falchier, A., McGinnis, T., Schroeder, C.E., and Lakatos, P. (2011). Dual mechanism of neuronal ensemble inhibition in primary auditory cortex. *Neuron* 69, 805–817.

Otazu, G.H., Tai, L.-H., Yang, Y., and Zador, A.M. (2009). Engaging in an auditory task suppresses responses in auditory cortex. *Nat. Neurosci.* *12*, 646–654.

P.

Pantev, C., Makeig, S., Hoke, M., Galambos, R., Hampson, S., and Gallen, C. (1991). Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *88*, 8996–9000.

Parr, W.V., White, K.G., and Heatherbell, D.A. (2003). The nose knows: influence of colour on perception of wine aroma. *J. Wine Res.* *14*, 79–101.

Pavani, F., Spence, C., and Driver, J. (2000). Visual capture of touch: out-of-the-body experiences with rubber gloves. *Psychol. Sci.* *11*, 353–359.

Pavão, R., Piette, C.E., Lopes-dos-Santos, V., Katz, D.B., and Tort, A.B.L. (2014). Local field potentials in the gustatory cortex carry taste information. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *34*, 8778–8787.

Paxinos, G., Watson, C., Carrive, P., Kirkcaldie, M.T.K., and Ashwell, K. (2009). *Chemoarchitectonic Atlas of the Rat Brain*.

Pesaran, B. (2009). Uncovering the mysterious origins of local field potentials. *Neuron* *61*, 1–2.

Pickard, G.E., and Silverman, A.J. (1981). Direct retinal projections to the hypothalamus, piriform cortex, and accessory optic nuclei in the golden hamster as demonstrated by a sensitive anterograde horseradish peroxidase technique. *J. Comp. Neurol.* *196*, 155–172.

Polley, D.B., Read, H.L., Storace, D.A., and Merzenich, M.M. (2007). Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino rat. *J. Neurophysiol.* *97*, 3621–3638.

Poo, C., and Isaacson, J.S. (2009). Odor Representations in Olfactory Cortex: “Sparse” Coding, Global Inhibition, and Oscillations. *Neuron* *62*, 850–861.

Pulvermüller, F., Eulitz, C., Pantev, C., Mohr, B., Feige, B., Lutzenberger, W., Elbert, T., and Birbaumer, N. (1996). High-frequency cortical responses reflect lexical processing: an MEG study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* *98*, 76–85.

Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Katz, L.C., LaMantia, A.S., McNamara, J.O., and Williams, S.C. (2001). *Neurosciences*.

Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A.S., McNamara, J.O., and White, L.E. (2008). *Neurosciences*.

R.

Radeau, M. (1994). Ventriloquism against audio-visual speech: or, where Japanese-speaking barn owls might help. *Curr. Psychol. Cogn. Cah. Psychol. Cogn. CPC* 13, 124–140.

Ramachandran, V.S., and Hubbard, E.M. (2001a). Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia. *Proc. Biol. Sci.* 268, 979–983.

Ramachandran, V.S., and Hubbard, E.M. (2001b). Synaesthesia -- A window into perception, thought and language. *J. Conscious. Stud.* 8, 3–34.

Ramachandran, V.S., and Hubbard, E.M. (2001c). Synaesthesia -- A window into perception, thought and language. *J. Conscious. Stud.* 8, 3–34.

Ravel, N., Chabaud, P., Martin, C., Gaveau, V., Hugues, E., Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., and Gervais, R. (2003). Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 17, 350–358.

Reid, J.M., Jacklin, D.L., and Winters, B.D. (2012). Crossmodal object recognition in rats with and without multimodal object pre-exposure: No effect of hippocampal lesions. *Neurobiol. Learn. Mem.* 98, 311–319.

Ribary, U., Ioannides, A.A., Singh, K.D., Hasson, R., Bolton, J.P., Lado, F., Mogilner, A., and Llinás, R. (1991). Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88, 11037–11041.

Rockland, K.S., and Ojima, H. (2003). Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 50, 19–26.

Rojas-Líbano, D., and Kay, L.M. (2008). Olfactory system gamma oscillations: the physiological dissection of a cognitive neural system. *Cogn. Neurodyn.* 2, 179–194.

Rolls, E.T. (2015). Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. *Prog. Neurobiol.* 127–128, 64–90.

Roskies, A.L. (1999). The binding problem. *Neuron* 24, 7–9, 111–125.

Ross, L.A., Saint-Amour, D., Leavitt, V.M., Javitt, D.C., and Foxe, J.J. (2007). Do you see what I am saying? Exploring visual enhancement of speech comprehension in noisy environments. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 17, 1147–1153.

Rouw, R., and Scholte, H.S. (2007). Increased structural connectivity in grapheme-color synesthesia. *Nat. Neurosci.* 10, 792–797.

Rowland, B.A., and Stein, B.E. (2007). Multisensory integration produces an initial response enhancement. *Front. Integr. Neurosci.* 1, 4.

Rubin, B.D., and Katz, L.C. (1999). Optical imaging of odorant representations in the mammalian olfactory bulb. *Neuron* 23, 499–511.

Rutkowski, R.G., Shackleton, T.M., Schnupp, J.W.H., Wallace, M.N., and Palmer, A.R. (2002). Spectrotemporal receptive field properties of single units in the primary, dorsocaudal and ventrorostral auditory cortex of the guinea pig. *Audiol. Neurootol.* 7, 214–227.

S.

Saenz, M., and Koch, C. (2008). The sound of change: visually-induced auditory synesthesia. *Curr. Biol. CB* 18, R650–R651.

Saito, Y., and Harashima, H. (1981). Tracking of information within multichannel EEG record. In *Recent Advances in EEG and EMG Data Processing*, (Amsterdam: Elsevier), pp. 133–146.

Sakimoto, Y., and Sakata, S. (2014). Change in hippocampal theta activity with transfer from simple discrimination tasks to a simultaneous feature-negative task. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 159.

Sakimoto, Y., Hattori, M., and Sakata, S. (2010). Study of hippocampal theta rhythm during nonlinear and linear tasks in rats. *Jpn. J. Physiol. Psychol. Psychophysiol.* 28, 187–197.

Salinas, E., and Sejnowski, T.J. (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 539–550.

Sally, S.L., and Kelly, J.B. (1988). Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *J. Neurophysiol.* 59, 1627–1638.

Sathian, K., Zangaladze, A., Hoffman, J.M., and Grafton, S.T. (1997). Feeling with the mind's eye. *Neuroreport* 8, 3877–3881.

Schneider, T.R., Debener, S., Oostenveld, R., and Engel, A.K. (2008). Enhanced EEG gamma-band activity reflects multisensory semantic matching in visual-to-auditory object priming. *NeuroImage* 42, 1244–1254.

Schoenbaum, G., and Eichenbaum, H. (1995). Information coding in the rodent prefrontal cortex. I. Single-neuron activity in orbitofrontal cortex compared with that in pyriform cortex. *J. Neurophysiol.* 74, 733–750.

Schoenfeld, T.A., and Knott, T.K. (2004). Evidence for the disproportionate mapping of olfactory airspace onto the main olfactory bulb of the hamster. *J. Comp. Neurol.* 476, 186–201.

Schroeder, C.E., and Foxe, J. (2005). Multisensory contributions to low-level, “unisensory” processing. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 454–458.

Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model. *Ann Stat* 6, 461–464.

- Seitz, A.R., and Dinse, H.R. (2007). A common framework for perceptual learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* *17*, 148–153.
- Senkowski, D., Talsma, D., Herrmann, C.S., and Woldorff, M.G. (2005). Multisensory processing and oscillatory gamma responses: effects of spatial selective attention. *Exp. Brain Res.* *166*, 411–426.
- Senkowski, D., Molholm, S., Gomez-Ramirez, M., and Foxe, J.J. (2006). Oscillatory beta activity predicts response speed during a multisensory audiovisual reaction time task: a high-density electrical mapping study. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *16*, 1556–1565.
- Senkowski, D., Schneider, T.R., Foxe, J.J., and Engel, A.K. (2008). Crossmodal binding through neural coherence: implications for multisensory processing. *Trends Neurosci.* *31*, 401–409.
- Seo, H.-S., and Hummel, T. (2011). Auditory-olfactory integration: congruent or pleasant sounds amplify odor pleasantness. *Chem. Senses* *36*, 301–309.
- Seo, H.-S., Gudziol, V., Hähner, A., and Hummel, T. (2011). Background sound modulates the performance of odor discrimination task. *Exp. Brain Res.* *212*, 305–314.
- Seo, H.-S., Lohse, F., Luckett, C.R., and Hummel, T. (2013). Congruent Sound Can Modulate Odor Pleasantness. *Chem. Senses* bjt070.
- Serizawa, S., Miyamichi, K., and Sakano, H. (2004). One neuron-one receptor rule in the mouse olfactory system. *Trends Genet. TIG* *20*, 648–653.
- Shams, L., and Seitz, A.R. (2008). Benefits of multisensory learning. *Trends Cogn. Sci.* *12*, 411–417.
- Shams, L., Kamitani, Y., and Shimojo, S. (2000). Illusions. What you see is what you hear. *Nature* *408*, 788.
- Shi, C.J., and Cassell, M.D. (1997). Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J. Comp. Neurol.* *382*, 153–175.
- Shulz, D.E., Ego-Stengel, V., and Ahissar, E. (2003). Acetylcholine-dependent potentiation of temporal frequency representation in the barrel cortex does not depend on response magnitude during conditioning. *J. Physiol. Paris* *97*, 431–439.
- Sieben, K., Röder, B., and Hanganu-Opatz, I.L. (2013). Oscillatory entrainment of primary somatosensory cortex encodes visual control of tactile processing. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *33*, 5736–5749.
- Simner, J. (2012). Defining synaesthesia: a response to two excellent commentaries. *Br. J. Psychol. Lond. Engl.* *1953* *103*, 24–27.
- Singer, W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu. Rev. Physiol.* *55*, 349–374.
- Slutsky, D.A., and Recanzone, G.H. (2001). Temporal and spatial dependency of the

ventriloquism effect. *Neuroreport* 12, 7–10.

Sobel, N., Thomason, M.E., Stappen, I., Tanner, C.M., Tetrud, J.W., Bower, J.M., Sullivan, E.V., and Gabrieli, J.D. (2001). An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 4154–4159.

Spence, C. (2002). Multisensory attention and tactile information-processing. *Behav. Brain Res.* 135, 57–64.

Spence, C. (2015). Multisensory flavor perception. *Cell* 161, 24–35.

Spence, C., and Deroy, O. (2012). Crossmodal Correspondences: Innate or Learned? - *Percept.* 3, 316–318.

Spence, C., and Driver, J. (1997). Audiovisual links in exogenous covert spatial orienting. *Percept. Psychophys.* 59, 1–22.

Spence, C., and Parise, C. (2010). Prior-entry: a review. *Conscious. Cogn.* 19, 364–379.

Sperling, J.M., Prvulovic, D., Linden, D.E.J., Singer, W., and Stirn, A. (2006). Neuronal correlates of colour-graphemic synaesthesia: a fMRI study. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 42, 295–303.

Stanford, T.R., and Stein, B.E. (2007). Superadditivity in multisensory integration: putting the computation in context. *Neuroreport* 18, 787–792.

Stanford, T.R., Quessy, S., and Stein, B.E. (2005). Evaluating the operations underlying multisensory integration in the cat superior colliculus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 6499–6508.

Stein, B.E., and Meredith, M. (1993). *The merging of the senses* (Cambridge, MA, US: The MIT Press).

Stein, B.E., and Stanford, T.R. (2008). Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 255–266.

Stein, B.E., Meredith, M.A., Huneycutt, W.S., and McDade, L. (1989). Behavioral Indices of Multisensory Integration: Orientation to Visual Cues is Affected by Auditory Stimuli. *J. Cogn. Neurosci.* 1, 12–24.

Stein, B.E., Stanford, T.R., and Rowland, B.A. (2014). Development of multisensory integration from the perspective of the individual neuron. *Nat. Rev. Neurosci.* 15, 520–535.

von Stein, A., Rappelsberger, P., Sarnthein, J., and Petsche, H. (1999). Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 9, 137–150.

Steinschneider, M., Fishman, Y.I., and Arezzo, J.C. (2008). Spectrotemporal analysis of evoked and induced electroencephalographic responses in primary auditory cortex (A1) of the awake monkey. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 18, 610–625.

Stetson, C., Cui, X., Montague, P.R., and Eagleman, D.M. (2006). Motor-sensory recalibration

leads to an illusory reversal of action and sensation. *Neuron* 51, 651–659.

Stettler, D.D., and Axel, R. (2009). Representations of Odor in the Piriform Cortex. *Neuron* 63, 854–864.

Stevenson, R.A., Zemtsov, R.K., and Wallace, M.T. (2012). Individual differences in the multisensory temporal binding window predict susceptibility to audiovisual illusions. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 38, 1517–1529.

Stone, J.V., Hunkin, N.M., Porrill, J., Wood, R., Keeler, V., Beanland, M., Port, M., and Porter, N.R. (2001). When is now? Perception of simultaneity. *Proc. Biol. Sci.* 268, 31–38.

Stopfer, M., Bhagavan, S., Smith, B.H., and Laurent, G. (1997). Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature* 390, 70–74.

Sullivan, R.M., and Wilson, D.A. (1991). Neural correlates of conditioned odor avoidance in infant rats. *Behav. Neurosci.* 105, 307–312.

T.

Talebi, V., and Baker, C.L. (2016). Categorically distinct types of receptive fields in early visual cortex. *J. Neurophysiol.* 115, 2556–2576.

Tallon, C., Bertrand, O., Bouchet, P., and Pernier, J. (1995). Gamma-range activity evoked by coherent visual stimuli in humans. *Eur. J. Neurosci.* 7, 1285–1291.

Tallon-Baudry, null, and Bertrand, null (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn. Sci.* 3, 151–162.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., and Pernier, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 4240–4249.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Peronnet, F., and Pernier, J. (1998). Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18, 4244–4254.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., and Fischer, C. (2001). Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, RC177.

Talsma, D., and Woldorff, M.G. (2005). Selective attention and multisensory integration: multiple phases of effects on the evoked brain activity. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 1098–1114.

Talwar, S.K., and Gerstein, G.L. (1999). A signal detection analysis of auditory-frequency discrimination in the rat. *J. Acoust. Soc. Am.* 105, 1784–1800.

Tanabe, H.C., Honda, M., and Sadato, N. (2005). Functionally segregated neural substrates for arbitrary audiovisual paired-association learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *25*, 6409–6418.

Taylor, K.I., Moss, H.E., Stamatakis, E.A., and Tyler, L.K. (2006). Binding crossmodal object features in perirhinal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *103*, 8239–8244.

Thomas, G. (1941). Experimental study of the influence of vision on sound localization. *J. Exp. Psychol.* *28*, 163–177.

Thomas, H., and López, V. (2003). Comparative study of inter- and intrahemispheric cortico-cortical connections in gerbil auditory cortex. *Biol. Res.* *36*, 155–169.

U.

Unal, G., Apergis-Schoute, J., and Paré, D. (2012). Associative properties of the perirhinal network. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* *22*, 1318–1332.

V.

Vanderwolf, C.H., and Zibrowski, E.M. (2001). Pyriform cortex beta-waves: odor-specific sensitization following repeated olfactory stimulation. *Brain Res.* *892*, 301–308.

Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., and Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* *2*, 229–239.

Varga, A.G., and Wesson, D.W. (2013). Distributed auditory sensory input within the mouse olfactory cortex. *Eur. J. Neurosci.* *37*, 564–571.

Vianney-Rodrigues, P., Iancu, O.D., and Welsh, J.P. (2011). Gamma oscillations in the auditory cortex of awake rats. *Eur. J. Neurosci.* *33*, 119–129.

Voloh, B., and Womelsdorf, T. (2016). A Role of Phase-Resetting in Coordinating Large Scale Neural Networks During Attention and Goal-Directed Behavior. *Front. Syst. Neurosci.* *10*, 18.

Vroomen, J., Bertelson, P., and de Gelder, B. (2001). The ventriloquist effect does not depend on the direction of automatic visual attention. *Percept. Psychophys.* *63*, 651–659.

Vroomen, J., Keetels, M., de Gelder, B., and Bertelson, P. (2004). Recalibration of temporal order perception by exposure to audio-visual asynchrony. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* *22*, 32–35.

W.

Wachowiak, M. (2011). All in a sniff: olfaction as a model for active sensing. *Neuron* 71, 962–973.

Wallace, M.T., and Stein, B.E. (2001). Sensory and multisensory responses in the newborn monkey superior colliculus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 8886–8894.

Wallace, M.T., and Stein, B.E. (2007). Early experience determines how the senses will interact. *J. Neurophysiol.* 97, 921–926.

Wallace, M.T., Meredith, M.A., and Stein, B.E. (1992). Integration of multiple sensory modalities in cat cortex. *Exp. Brain Res.* 91, 484–488.

Wallace, M.T., Meredith, M.A., and Stein, B.E. (1993). Converging influences from visual, auditory, and somatosensory cortices onto output neurons of the superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 69, 1797–1809.

Wallace, M.T., Wilkinson, L.K., and Stein, B.E. (1996). Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 76, 1246–1266.

Wallace, M.T., Perrault, T.J., Hairston, W.D., and Stein, B.E. (2004). Visual experience is necessary for the development of multisensory integration. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 9580–9584.

Wang, G., and Yunokuchi, K. (2002). Causality of frontal and occipital alpha activity revealed by directed coherence. *IEICE Trans Inf Syst* E85–D, 1334–1340.

Wang, Y., Celebrini, S., Trotter, Y., and Barone, P. (2008). Visuo-auditory interactions in the primary visual cortex of the behaving monkey: electrophysiological evidence. *BMC Neurosci.* 9, 79.

Ward, J., and Simner, J. (2003). Lexical-gustatory synaesthesia: linguistic and conceptual factors. *Cognition* 89, 237–261.

Ward, J., Huckstep, B., and Tsakanikos, E. (2006). Sound-colour synaesthesia: to what extent does it use cross-modal mechanisms common to us all? *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 42, 264–280.

Weinberger, N.M. (1998). Physiological memory in primary auditory cortex: characteristics and mechanisms. *Neurobiol. Learn. Mem.* 70, 226–251.

Weinberger, N.M. (2015a). New perspectives on the auditory cortex: learning and memory. *Handb. Clin. Neurol.* 129, 117–147.

Weinberger, N.M. (2015b). Chapter 7 - New perspectives on the auditory cortex: learning and memory. In *Handbook of Clinical Neurology*, F.B. and D.F.S. Michael J. Aminoff, ed.

(Elsevier), pp. 117–147.

Wesson, D.W., and Wilson, D.A. (2010). Smelling sounds: olfactory-auditory sensory convergence in the olfactory tubercle. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *30*, 3013–3021.

Wesson, D.W., and Wilson, D.A. (2011). Sniffing out the contributions of the olfactory tubercle to the sense of smell: hedonics, sensory integration, and more? *Neurosci. Biobehav. Rev.* *35*, 655–668.

Wheeler, M.E., Petersen, S.E., and Buckner, R.L. (2000). Memory's echo: vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *97*, 11125–11129.

Whitlow, J.W., and Wagner, A.R. (2013). Negative patterning in classical conditioning: Summation of response tendencies to isolable and configural components. *Psychon. Sci.* *27*, 299–301.

Wiggs, C.L., Weisberg, J., and Martin, A. (1999). Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia* *37*, 103–118.

Wilkinson, L.K., Meredith, M.A., and Stein, B.E. (1996). The role of anterior ectosylvian cortex in cross-modality orientation and approach behavior. *Exp. Brain Res.* *112*, 1–10.

Wilson, D.A., Kadohisa, M., and Fletcher, M.L. (2006). Cortical contributions to olfaction: plasticity and perception. *Semin. Cell Dev. Biol.* *17*, 462–470.

Winters, B.D., and Reid, J.M. (2010). A distributed cortical representation underlies crossmodal object recognition in rats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *30*, 6253–6261.

X.

Xu, J., Yu, L., Rowland, B.A., Stanford, T.R., and Stein, B.E. (2012). Incorporating cross-modal statistics in the development and maintenance of multisensory integration. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 2287–2298.

Y.

Ye, B., Huang, L., Gao, Z., Chen, P., Ni, H., Guan, S., Zhu, Y., and Wang, J.-H. (2012). The Functional Upregulation of Piriform Cortex Is Associated with Cross-Modal Plasticity in Loss of Whisker Tactile Inputs. *PLoS ONE* *7*, e41986.

Yu, D., Ponomarev, A., and Davis, R.L. (2004). Altered representation of the spatial code for odors after olfactory classical conditioning; memory trace formation by synaptic recruitment. *Neuron* *42*, 437–449.

Yuval-Greenberg, S., and Deouell, L.Y. (2007). What you see is not (always) what you hear: induced gamma band responses reflect cross-modal interactions in familiar object recognition. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 1090–1096.

Z.

Zamm, A., Schlaug, G., Eagleman, D.M., and Loui, P. (2013). Pathways to seeing music: enhanced structural connectivity in colored-music synesthesia. *NeuroImage* *74*, 359–366.

Zampini, M., and Spence, C. (2004). The Role of Auditory Cues in Modulating the Perceived Crispness and Staleness of Potato Chips. *J. Sens. Stud.* *19*, 347–363.

Zampini, M., Shore, D.I., and Spence, C. (2003). Audiovisual temporal order judgments. *Exp. Brain Res.* *152*, 198–210.

Zampini, M., Guest, S., Shore, D.I., and Spence, C. (2005a). Audio-visual simultaneity judgments. *Percept. Psychophys.* *67*, 531–544.

Zampini, M., Shore, D.I., and Spence, C. (2005b). Audiovisual prior entry. *Neurosci. Lett.* *381*, 217–222.

Zangaladze, A., Epstein, C.M., Grafton, S.T., and Sathian, K. (1999). Involvement of visual cortex in tactile discrimination of orientation. *Nature* *401*, 587–590.

Zellner, D.A., Bartoli, A.M., and Eckard, R. (1991). Influence of color on odor identification and liking ratings. *Am. J. Psychol.* *104*, 547–561.

Zion Golumbic, E.M., Poeppel, D., and Schroeder, C.E. (2012). Temporal context in speech processing and attentional stream selection: a behavioral and neural perspective. *Brain Lang.* *122*, 151–161.

Le son de la rose

Comment le cerveau traite-t-il l'interaction multisensorielle audio-olfactive ?

Mots clés : interactions multisensorielles, activités oscillatoires, aires sensorielles primaires et associatives, système olfactif, système auditif

Résumé: Comment le cerveau intègre-t-il toutes les informations sensorielles qu'il reçoit en une perception cohérente de l'environnement ? Cette intrigante et importante question en neuroscience n'est pas élucidée et a inspiré ce travail de thèse. Plus précisément, mon objectif a été d'étudier les modifications cérébrales induites par l'apprentissage d'une association entre un son et une odeur. Inhabituelle chez l'homme, hormis dans l'alimentation, cette association est pourtant fréquente chez l'animal, pour la détection de prédateurs par exemple. Mais sons et odeurs permettent surtout d'étudier les mécanismes cérébraux nécessaires à l'association entre deux sens très différents: le système auditif traite l'information en temps

réel tandis que le système olfactif est lent et rythmé par la respiration. Ce travail de thèse était centré autour de la question suivante : comment le cerveau traite-t-il les interactions multisensorielles audio-olfactives ? En enregistrant l'activité de potentiel de champs local de plusieurs structures cérébrales chez des rats en train d'apprendre cette association, nous avons pu mettre en évidence un potentiel rôle des oscillations neuronales bêta (15-35 Hz), dans le traitement et la mise en mémoire des différentes informations sensorielles. Ces oscillations représenteraient un lien fonctionnel entre aires cérébrales distantes, permettant l'intégration et l'association d'informations de natures très différentes.

Smell's melody : brain network involved in multisensory interactions between sounds and odors

Keywords : Multisensory interactions, oscillatory activities, primary and associative sensory areas, olfactory system, auditory system

Abstract: Multisensory interactions are constantly present in our everyday life and allow a unified representation of environment. Cross modal integration is often studied in multisensory associative brain regions, but recent findings suggest that most of the brain could be multisensory. But at this time, we still don't know how the brain deals with information from different sensory systems. In this project, we want to understand whether the establishment of neuronal oscillations can functionally connect sensory regions and take part of the multisensory integration, and how this connection is built up by learning. For this, we examine changes in the cortical network involved in the acquisition of a multisensory association between a sound and an odor in rats

through the analysis of the local field potentials' oscillations The originality of the project is to sample a large network of brain structures including primary sensory cortex (primary auditory cortex, olfactory bulb) and multimodal areas towards which converge these two senses: the piriform and perirhinal cortices. We have developed a behavioral GO/NO GO test in which the rat must combine simultaneous auditory and olfactory informations to succeed. Data and brain signals obtained in this task suggest that the power of oscillations in beta frequency band within the olfactory areas and the coherences of oscillations between these areas are modified by the multisensory learning.

