HAL
open science

Le rôle de la voie amygdalo-nigro-striée dans les processus attentionnels dans les apprentissages instrumentaux, classiques et temporels

Mouna Es-Seddiqi

To cite this version:

Mouna Es-Seddiqi. Le rôle de la voie amygdalo-nigro-striée dans les processus attentionnels dans les apprentissages instrumentaux, classiques et temporels. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2017. Français. NNT : 2017PA066072 . tel-01611042

HAL Id: tel-01611042

https://theses.hal.science/tel-01611042

Submitted on 5 Oct 2017

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

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

THESE DE DOCTORAT

L'Université de Pierre-Marie Curie-Paris 6

Ecole doctorale 3C

Préparée à :

L'université Paris-Sud
NeuroPsi

Titre :

Le rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée dans les processus attentionnels dans les apprentissages instrumentaux, classiques et temporels

Spécialité : Neuroscience

Soutenue Par :

Mouna Es-Seddiqi

Sous la direction de:

DR. El Massioui Nicole & DR. Doyère Valérie

Thèse présentée et soutenue à Paris-sud, le 07/04/2017 en présence de :

PR. Sylvie Droit-Volet, rapporteur, Professeure de Psychologie, Université de Clermont-Ferrand.
DR. Alain Marchand, rapporteur, CR1 CNRS, Bordeaux.
DR. Sakina Mhaouty-Kodja, examinatrice, directrice de recherche, INSERM, Paris 6.
PR. Farid El Massioui, examinateur, Professeur de Psychologie Cognitive, Paris 8.
DR. El Massioui Nicole, directrice de thèse, CR1 CNRS, Orsay.
DR. Doyère Valérie, directrice de thèse, DR2 CNRS, Orsay.

Remerciements

Même si j'estime que ce n'est pas en quelques mots que je vais pouvoir exprimer toute la gratitude et la reconnaissance envers les personnes qui m'ont aidée et soutenue durant toutes ces années, tant sur le plan scientifique et intellectuel, que sur le plan humain, je me plierai à cet exercice, le cœur plein d'émotion.

Les premiers remerciements vont forcément à mes responsables, qui m'ont encadrée, guidée et tirée tant bien que mal vers le haut pendant des périodes très difficiles de mon existence. Le chemin était long et plein d'entraves mais elles étaient toujours là, à me conseiller, à me soutenir aussi bien intellectuellement que moralement.

Mille mercis ***Nicole***, mille mercis ***Valérie***…

Je remercie aussi fortement le professeur ***Alain Trembleau*** qui a su me dire les bons mots à un moment très critique de ma vie. Merci pour votre grandeur humaine avant celles intellectuelle et scientifique. Je vous suis très reconnaissante.

Je tiens à remercier tout particulièrement les membres de mon jury, je cite le PR. ***Sylvie Droit-Volet***, le DR. ***Alain Marchand***, le PR. ***Farid El Massioui*** et le DR. ***Sakina Mhaouty-Kodja***, qui me font l'honneur d'examiner mon travail de thèse et d'en discuter lors de la soutenance.

Mille mercis à tous les anciens et les nouveaux membres de l'équipe Cognition et émotion. Merci à Alexis Faure, Delphine Callu et Sophie Höhn, pour les coups de mains techniques et les discussions scientifiques ; Merci à Charlotte Lamirault et Lucille Tallot pour leur aide tellement précieuse et surtout pour avoir si souvent été à mon écoute.

Je tiens à remercier tout particulièrement et à témoigner toute ma reconnaissance à Gaith Wedeh une amie et une sœur pour moi. Merci d'avoir été à mes côtés toutes ces années.

Et enfin, je remercie ceux sans qui je ne suis rien. Une pensée particulière est adressée à toute ma famille. Merci à ceux qui m'ont toujours soutenue et ont cru en moi malgré toutes les épreuves. Quoique je vous dise, je vous reste redevable à jamais.

Le rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée dans les processus attentionnels dans les apprentissages instrumentaux, classiques et temporels

Table des matières

PRÉAMBULE 7

Chapitre 1: L'attention au cours de l'apprentissage de tâches instrumentales 11

1-Le rôle de l'attention dans l'apprentissage associatif 13

1-1-L'apprentissage associatif..... 13

1-1-1-Le modèle de Rescorla-Wagner (1972) (R-W)..... 14

1-1-2-Le modèle de Mackintosh (1975) et le modèle de Pearce-Hall (P-H 1980) 16

1-2-L'attention et l'associabilité dans les modèles d'apprentissage associatif 17

1-2-1-Les processus attentionnels «bottom-up» et «top-down»..... 17

1-2-2-Les processus attentionnels et l'associabilité dans les modèles d'apprentissage associatif 18

1-3- L'erreur de prédiction dans les modèles d'apprentissage.....19

1-4-Le processus attentionnel dans le processus d'automatisation 21

1-4-1- Le processus d'automatisation..... 21

1-4-2- Le processus attentionnel et l'automatisation..... 24

2-le rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée (ANS) dans les processus attentionnels 24

2-1-L'anatomie de la voie ANS.....25

2-1-1-L'amygdale ou le complexe amygdalien..... 25

2-1-1-1-La structure anatomique 25

2-1-1-2-Les projections neuronales du CeA et du BLA 27

2-1-1-3-Les rôles fonctionnels du CeA et du BLA 29

2-1-2-Les projections du CeA vers le mésencéphale..... 31

2-2-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel 34

2-2-1-Le rôle du CeA..... 34

2-2-1-1-Le rôle du CeA dans l'associabilité 34

2-2-1-2-Le rôle du CeA dans le processus du blocage/déblocage 38

2-2-1-3- Le rôle du CeA dans les réponses d'orientation 42

2-2-2- Le rôle de l'ATV et de la SN dans la surprise et la détection de l'erreur 46

2-2-3-Le rôle de la voie ANS 49

2-2-4-Le processus attentionnel entre l'associabilité et les réponses d'orientation..... 55

2-2-5-Le processus attentionnel orienté vers l'apprentissage versus l'action 56

3- Les autres circuits neuronaux impliqués dans les processus attentionnels 58

4-le rôle de la voie ANS dans les processus attentionnels après automatisation 59

4-1-Le rôle de la voie nigro-striée dans le processus d'automatisation.....59

4-1-1-Le rôle du striatum dans le processus d'automatisation..... 59

4-1-2-Le Rôle de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire pars compacta dans le processus d'automatisation 60

4-1-3-Le Rôle du cortex dans le processus d'automatisation 61

4-1-4- L'amygdale et la valeur motivationnelle des stimuli dans le processus d'automatisamtion..... 61

4-1-5-Le rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée dans le processus d'automatisation..... 64

5-CONCLUSIONS 65

Article: Role of the amygdalo-nigro-striatal circuit in attentional processing of an overtrained instrumental signal 69

Chapitre 2: Le processus attentionnel dans l'apprentissage temporel après entrainement et surentrainement 97

1-Le rôle de l'attention dans l'estimation temporelle 99

1-1-L'estimation temporelle 99

1-1-1-Modèles psychologiques de l'estimation temporelle 101

1-1-1-1- Les modèles de l'horloge interne 101

1-1-1-1-1- Le modèle de Treisman 101

1-1-1-1-2-La théorie du modèle scalaire de Gibbon. j 102

1-2-L'attention joue-t-elle un rôle dans l'estimation temporelle ? 103

1-2-1-L'attention au temps dans les tâches du conditionnement classique 103

1-2-2-L'attention dans les tâches temporelles.....104

1-2-1-1-Deux modèles attentionnels : Interrupteur ou éveil? 104

1-2-1-2-La procédure du peak interval et le processus attentionnel 106

2-Les mécanismes neurobiologiques de l'attention dans l'estimation temporelle 109

2-1-Les mécanismes neurobiologiques de l'estimation temporelle 109

2-1-1-Le modèle «striatal beat frequency» 109

2-2-Les mécanismes neurobiologiques de l'attention dans l'estimation temporelle 112

2-2-1-Le rôle de la substance noire pars compacta 112

2-2-2-Le rôle de l'Amygdale 113

Article 1: The amygdalo-nigrostriatal network is critical for an optimal temporal performance 119

Article 2: Modified impact of emotion on temporal discrimination in transgenic rat model of Huntington disease.....127

DISCUSSION GÉNÉRALE 143

1-le rôle de la voie ANS dans l'associabilité du stimulus lumineux et temporel dans un apprentissage instrumental.....146

2-Le rôle de la voie ANS dans les réponses d'orientation conditionnées vers un stimulus lumineux discret dans une tâche instrumentale 147

3-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel orienté vers des stimuli temporels dans une tâche instrumentale 149

4-Le rôle de la voie ANS dans la mise en place des automatismes dans une tâche instrumentale Stimulus lumineux- R-Rft.....153

5-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel durant la surprise.....157

5-1-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel orienté vers un stimulus discret .... .157

5-2-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel orienté vers des stimuli temporels .160

CONCLUSION GÉNÉRALE.....163

BIBLIOGRAPHIE 167

PRÉAMBULE

La perception du temps joue un rôle fondamental dans notre capacité à gérer les activités de notre quotidien et à nous adapter à tout moment à notre environnement. L'étude de la perception temporelle a été une des premières préoccupations de la psychologie expérimentale (Robert, 1956). Lorsque le modèle de l'horloge interne a vu le jour (Gibbon, 1977), il s'est placé comme incontournable pour étudier les mécanismes du jugement temporel. Le modèle de l'horloge interne ne propose pas seulement une base pour comprendre le jugement temporel, mais propose également d'expliquer d'autres processus en relation avec l'écoulement du temps qui s'intègrent de façon plus globale dans l'apprentissage associatif. On trouve principalement le processus attentionnel qui a fait l'objet d'une littérature abondante dans le cadre de l'horloge interne (Lejeune, 1998, 2000, Zakay, 2000, 2005). Il est considéré comme l'un des processus clé pour expliquer les modulations de jugements temporels constatées dans des contextes émotionnels différents.

Parallèlement, les études scientifiques concernant l'apprentissage associatif classique (Pavlov, 1927) ou instrumental ont connu une grande diversification et un enrichissement des modèles conceptuels comme des données neurobiologiques. La compréhension des associations stimulus-réponse ou stimulus-réponse-récompense a été sans cesse la colonne vertébrale autour de laquelle sont venus se greffer les différents modèles. On peut citer le modèle de Rescorla-Wagner (Rescorla & Wagner, 1972), un des premiers à proposer une théorie finement détaillée qui explique une panoplie de données comportementales concernant l'apprentissage associatif. C'est un des premiers modèles à avoir étudié la relation stimulus-réponse en mettant en place les notions d'anticipation et d'erreur de prédiction. Un deuxième modèle, chronologiquement plus récent, est celui de Pearce-Hall (Pearce & Hall, 1980), qui se base sur les conceptions antérieures tout en ajoutant de nouvelles notions, comme celle de l'associabilité des stimuli, élargissant ainsi le champ de la discussion. Ce modèle a ainsi réussi à déplacer le cœur des débats. Alors qu'ils se focalisaient jadis sur le rôle et l'importance de la récompense dans l'association stimulus-réponse, le stimulus est devenu la pièce maitresse dans la mise en place de l'apprentissage associatif. Le rôle du processus attentionnel vers le stimulus est devenu alors prépondérant pour comprendre la mise en place de tout apprentissage.

Les modèles neurobiologiques concernant aussi bien le jugement temporel que l'apprentissage associatif ont commencé à étudier les mécanismes qui sous-tendent le processus attentionnel et à mettre en place des tests comportementaux et/ou neurobiologiques afin de décortiquer les circuits sur lesquels repose le processus attentionnel et son évolution au cours d'un apprentissage associatif. Par conséquent, deux littératures riches et abondantes se sont développées chacune de leur côté, sans que la communication et le transfert d'idées et de concepts entre les deux champs soient efficacement établis. Plus récemment, quelques voix se sont élevées pour mettre l'accent sur le rôle du temps dans l'apprentissage associatif affirmant que le temps joue un rôle fondamental dans l'acquisition de l'apprentissage. Il serait même le premier paramètre extrait dans un apprentissage associatif reliant un stimulus avec une récompense et serait intégré avant même que l'expression de l'association stimulus-récompense ne soit apparente et effective (Balsam, 2002).

De mon côté, j'ai essayé de montrer comment un même circuit neurobiologique, en l'occurrence le noyau central de l'amygdale via son influence sur les projections dopaminergiques nigro-striées (entre la substance noire et le striatum), se trouve impliqué dans le processus attentionnel dans un apprentissage associatif orienté vers des stimuli discrets ou vers des stimuli temporels. Le mécanisme attentionnel, comme tout processus dans un apprentissage, est un mécanisme évolutif, qui se met en place et se transforme au fur à mesure de l'apprentissage, voire du sur-apprentissage. Dans cette thèse, j'ai donc tenté d'étudier le processus attentionnel dans des tâches associatives et cherché à suivre ses expressions comportementales après des altérations neurobiologiques.

Ce travail de doctorat, à travers ses hypothèses, ses protocoles et ses tests, a donc cherché surtout à trouver une convergence conceptuelle entre deux champs de recherche distincts : temporels et non temporels. Il défend l'idée selon laquelle les représentations cognitives et neuronales contiennent à la fois des informations sur la nature du stimulus et des informations sur sa temporalité et que l'ensemble de ces informations est nécessaire pour mettre en place le processus attentionnel, sans lequel l'apprentissage associatif se trouve gravement entravé.

Afin d'atteindre nos objectifs, nous avons choisi d'organiser le présent travail de la manière suivante. Le manuscrit est divisé en deux chapitres, suivis par une discussion et conclusion générales. Le premier chapitre traite principalement le rôle de la voie Amydalo-nigro-striée dans le processus attentionnel dans les apprentissages instrumentaux, orientés vers des stimuli sensoriels discrets. Les techniques utilisées ainsi que les résultats obtenus dans cette partie ont fait l'objet d'un premier article, qui sera précédé par une introduction

générale détaillée. Le deuxième chapitre, quant à lui, est consacré au rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée dans le processus attentionnel dans les apprentissages instrumentaux, orientés cette fois-ci, vers des stimuli temporels. Les résultats sont présentés dans deux articles publiés séparément. Ils sont également précédés par une introduction générale qui résume brièvement les modèles théoriques sur lesquels s'appuient nos interprétations. L'ensemble de résultats des deux chapitres est abordé de façon simultanée dans la discussion générale, dans laquelle nous avons tenté de faire un rapprochement conceptuel et interprétatif de nos données.

Chapitre 1: L'attention au cours de l'apprentissage de tâches instrumentales

INTRODUCTION

1-Le rôle de l'attention dans l'apprentissage associatif

1-1-L'apprentissage associatif

La première théorie de l'apprentissage associatif a été proposée par Thorndike (1898). Selon Thorndike, l'apprentissage est une formation de connections entre un stimulus et une réponse et ces connections sont renforcées chaque fois que cette réponse est suivie d'une récompense ou renforcement.

Stimulus conditionnel ⟶ Réponse conditionnelle

(Stimulus conditionnel ⟷ stimulus inconditionnel) ⟶ Réponse conditionnelle

<u>Evolution de la conception de l'apprentissage Pavlovien</u>

Cette définition a instauré les premières bases qui ont inspiré un grand nombre de théories d'apprentissage associatif par la suite, en particulier, celles qui partagent l'idée de la mise en place d'une connexion stimulus-réponse. Cependant, même si la relation stimulus-réponse a joué un rôle fondamental dans les premières études de l'apprentissage et du comportement (Dickinson & Balleine, 1994; Rescorla, 1991), les théories d'apprentissage associatif se sont progressivement orientées vers l'étude des relations stimulus-stimulus, (c'est-à-dire la relation entre le stimulus conditionnel et le stimulus inconditionnel ou renforcement) plutôt que sur la relation stimulus-réponse.

Stimulus conditionnel ⟶ Réponse conditionnelle ⟶ Renforcement

(Stimulus conditionnel ⟷ Stimulus inconditionnel) ⟶ Réponse conditionnelle ⟶ Renforcement

<u>Evolution de la conception de l'apprentissage instrumental</u>

Cette évolution historique marque le passage d'une conception de connexion, fondée sur la relation de contigüité entre le stimulus et la réponse à une conception cognitiviste (Wasserman & Miller, 1997), basée sur des associations entre les représentations mentales de ces mêmes évènements. Actuellement, ces deux conceptions cohabitent et se complètent plus qu'elles ne se contredisent. C'est vrai que ce qui a été le plus reproché aux hypothèses associationnistes est que le comportement serait essentiellement contrôlé par ses conséquences et que l'acquisition des réponses dépendrait principalement d'un processus de

renforcement. Or, l'apprentissage associatif semble plus complexe que cela et ne se limite surtout pas à une simple relation de proximité temporelle entre les événements (théorie de la contigüité) mais est également sensible à la structure probabiliste de l'environnement (i.e. la contingence). D'ailleurs, un des premiers auteurs qui a étudié ce phénomène de contingence, c'est le psychologue américain Robert A. Rescorla qui a proposé un des modèles les plus influents dans l'histoire des apprentissages associatifs (Rescorla & Wagner, 1972).

1-1-1-Le modèle de Rescorla-Wagner (1972) (R-W)

Robert A. Rescorla a constaté dès 1969 (Rescorla, 1969a, 1969b) que la seule contigüité temporelle entre les événements ne suffisait pas à expliquer la formation des associations lors de l'apprentissage mais que leurs relations de contingence ou leurs fréquences relatives y contribuent de façon importante. Il a introduit ainsi le phénomène de contingence dans l'explication des processus d'apprentissage, phénomène qui désigne la relation de probabilité entre deux événements. Pour Rescorla, la contingence entre un stimulus et un renforcement est établie quand un stimulus A quelconque devient un stimulus conditionné relié par une relation de probabilité au renforcement B. La contingence peut être positive, négative ou nulle. Dans le cas d'une contingence positive, le stimulus A prédit l'occurrence de B, dans le second cas A prédit l'absence de B, dans le troisième cas, A possède une valeur de prédiction nulle. Et donc et pour qu'il ait association entre A et B il faut que la contingence soit positive.

Les travaux expérimentaux montrent bien comment l'animal détecte ces contingences en adaptant son comportement (Rescorla, 1988). L'animal réagit de façon flexible au changement de l'environnement en sélectionnant avec finesse et précision les stimuli pour lesquels l'animal émet ou non une réponse. Cependant, la détection des contingences s'opère dans un environnement complexe où l'événement le plus saillant peut-être associé non seulement à un signal spécifique, mais également à toutes sortes d'autres signaux constituant le contexte temporel et spatial. Si l'on envisage l'apprentissage associatif dans cette perspective, le problème revient donc à identifier les stimuli qui prédisent le mieux l'accès au renforcement. L'animal doit discriminer, parmi un ensemble de signaux, ceux qui constituent des prédicteurs efficaces et fiables de certains événements ayant une valeur biologique signifiante. Les modèles d'apprentissages introduisent la notion de force associative qui déterminerait la capacité d'un signal parmi d'autres à anticiper un événement signifiant pour l'animal avec plus de fiabilité et efficacité. Cette force associative dépend de plusieurs

paramètres. Dans le modèle de R-W, l'importance est donnée aux paramètres associés au renforcement qui déterminent la vitesse de l'apprentissage ou le degré de la force associative attribuée au stimulus. Ainsi, à chaque essai, la variation de la force associative entre un stimulus A et un Stimulus Inconditionnel (SI) est :

Saillance du stimulus A

Force associative de A

Variation de la force associative → $\Delta VA = \alpha A \beta (\lambda - V_A)$

Valeur max du SI=1

Saillance du Stimulus inconditionnel

Où ΔVA est la variation de la force associative du stimulus conditionnel (SC) qui annonce l'occurrence d'un événement SI; αA est la saillance du stimulus A. Il désigne la qualité du SC, sa facilité à être perçu ; β est la saillance du renforcement SI et peut dépendre, entre autres choses, des aspects quantitatifs de ce stimulus. Dans la relation ci-dessus, αA et β sont des paramètres d'apprentissage caractéristiques des stimuli employés et déterminent la pente de la courbe d'apprentissage tandis que λ est l'asymptote qui dépend du SI et qui représente le maximum que peut atteindre VA (maximum fixé à 1) (Figure I1). VA est la valeur associative actuelle ou en cours. À un moment donné de l'expérience, la modification possible de la force associative du stimulus conditionné A (ΔVA) est d'autant plus grande qu'il existe une marge ou différence plus grande entre la valeur associative actuelle du SC, c'est-à-dire VA, et sa valeur théorique maximum λ qui correspond à la valeur du SI. En cas de plusieurs stimuli, la valeur associative de A est remplacée par l'ensemble des valeurs associatives des stimuli qui sont présent au moment de l'association. Ainsi pour un même renforcement, la valeur associative peut être partagée entre plusieurs stimuli. Les paramètres du stimulus ainsi que sa fiabilité dans l'anticipation du renforcement à travers les différents essais décideraient de sa probabilité à contrôler l'action.

Ainsi, ce modèle fournit les mécanismes de la sélection des stimuli au cours de l'apprentissage et, de façon particulière, la valeur de la force associative pour chaque stimulus. Néanmoins, la force associative dépend essentiellement de la valeur du renforcement λ qui est le facteur le plus déterminant dans toute association dans ce modèle. En effet, l'idée maitresse du modèle consiste à fixer une valeur plafond à VA, c'est à dire λ, et à la faire dépendre du SI. Ainsi, si la valeur associative Vx d'un stimulus X est ajouté à un

autre stimulus A pour former le composé AX, la valeur associative de AX ne peut augmenter que dans la mesure de la marge restante, soit λ –VA, qui représente une faible différence. (Figure I1).

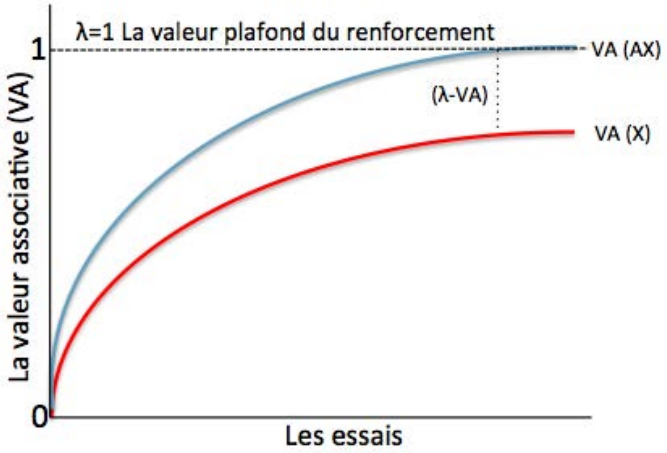


Figure I1: La valeur associative (VA) en fonction des stimuli (X) et (AX)

Pour cette raison, le modèle de R-W stipule une capacité attentionnelle limitée, le stimulus qui prédit le mieux le stimulus inconditionnel empêche l'allocation de l'attention vers d'autres stimuli moins prédicteur. L'apprentissage et donc l'augmentation de l'attention à un stimulus peuvent altérer l'attention aux autres stimuli présentés de façon simultanée. Les autres modèles ont contesté cette description des mécanismes d'évolution des processus associatifs.

1-1-2-Le modèle de Mackintosh (1975) et le modèle de Pearce-Hall (P-H 1980)

Ces modèles (Mackintosh, 1975; Pearce & Hall, 1980) traitent les mêmes processus déjà discutés par le modèle de conditionnement antérieur de Rescorla et Wagner (R-W), mais expliquent la force de l'association entre le stimulus conditionnel (SC) et le stimulus inconditionnel (SI) comme un paramètre dépendant en premier lieu de l'efficacité du SC et non du renforcement. Ils ont donc examiné les conditions nécessaires pour la formation d'une relation associative entre les représentations centrales du SC et du SI et stipulent que l'efficacité d'une activation simultanée de ces deux représentations SC et SI dépend de l'associabilité du SC ou, autrement dit, de l'attention allouée à ce SC. Cependant, contrairement au modèle de Mackintosh qui déclare que l'associabilité d'un SC augmente avec le degré de sa fiabilité dans l'anticipation du renforcement (Mackintosh, 1975), Pearce et Hall (Pearce & Hall, 1980) postulent que l'associabilité est un paramètre qui change selon

l'expérience précédente, c'est-à-dire diminue lorsque le SC prédit avec une grande précision l'arrivé des conséquences et augmente ou reste très élevée quand le SC est suivi par des conséquences peu attendues. Ceci signifie que l'animal a besoin de faire attention et de traiter en priorité les événements incertains et, peut-être, traiter différemment les événements parfaitement connus.

Les explications de ces deux modèles, en donnant plus d'importance à l'attention allouée au stimulus dans un apprentissage, ont permis d'expliquer et d'analyser une série de phénomènes attentionnels non complètement traités par le modèle de R-W.

1-2-L'attention et l'associabilité dans les modèles d'apprentissage associatif

1-2-1-Les processus attentionnels «bottom-up» et «top-down»

À chaque instant, des milliers de stimuli atteignent nos différents organes sensoriels, mais seuls quelques-uns sont sélectionnés par l'organisme et font l'objet d'un traitement attentionnel qui est guidé aussi bien par l'environnement interne que par l'environnement externe de l'organisme. Il y a plusieurs décennies, William James a suggéré qu'un évènement pourrait faire l'objet d'un traitement attentionnel de deux façons principales. Premièrement, l'attention pourrait être allouée à un stimulus pour son importance dans l'accomplissement d'un objectif. Dans ce cas, l'intention et la stratégie de l'organisme seraient sous le contrôle de l'attention allouée à ce stimulus, qui à son tour augmente le processus de sélection de ce stimulus. Le processus attentionnel filtre ainsi ce qui ne relève pas de ce stimulus. Ce phénomène est appelé «attention active» (William James, 1890). L'attention active est connue également sous le terme d'attention interne par laquelle le contrôle est exercé du haut vers le bas «*top-down*», c'est à dire des opérations cognitives supérieures vers les opérations inférieures simples, mais également de l'organisme vers l'environnement. Deuxièmement, l'attention de l'organisme pourrait être essentiellement sollicitée par l'environnement extérieur, indépendamment de ses intentions ou ses objectifs. Les propriétés des stimuli externes auraient la capacité de capter l'attention de l'organisme. Dans ce cas, les chercheurs parlent d'une attention passive, connue également comme l'attention externe ou l'attention du bas vers le haut «*bottom-up*» sollicitant d'abord les opérations inférieures simples avant d'impliquer ou non les opérations cognitives supérieures (William James, 1890).

Un ensemble de caractéristiques découle de cette distinction. Selon certains auteurs (Ruz & Lupiáñez, 2002), l'attention «*top-down*» possède des ressources en matière de réponses d'orientation très limitées et qui peuvent être facilement épuisées. Elles dépendent

des attentes de l'organisme, de la capacité de la mémoire de travail ou de la mémoire en cours à se maintenir au moment du traitement attentionnel. En outre, ce type d'attention est sollicité par l'organisme lui-même, c'est-à-dire qu'il nécessite que l'organisme ou l'animal soit conscient et à l'origine de ce processus. A l'inverse, l'attention de type «*bottom-up*» possède des ressources en termes de réponses d'orientation qui ne sont pas affectées par les attentes de l'organisme et ne sont pas limitées. Elles ne dépendent pas de la capacité de traitement de la mémoire de travail, et donc, ne requièrent pas la conscience de l'organisme.

1-2-2-Les processus attentionnels et l'associabilité dans les modèles d'apprentissage associatif

Dans le modèle de R-W, le paramètre α de la formule de la ***force associative*** ($\Delta VA = \alpha A \beta (\lambda - V_A)$) est associé aux caractéristiques du SC. C'est une composante statique et invariable qui est considérée comme une propriété du processus attentionnel «*bottom-up*» (Rescorla & Holland, 1982) et implique des mécanismes végétatifs et sensori-moteurs. Ce paramètre est basé uniquement sur les caractéristiques physiques du stimulus et n'est pas influencé par le processus « *top-down* ». Selon ce modèle, même quand le stimulus est associé au renforcement et devient signifiant pour l'animal, l'attention allouée à ce dernier reste inchangée. Même si ce stimulus mobilise facilement le comportement par rapport à d'autres, le contrôle de l'action ne dépend pas de l'augmentation de l'attention portée mais dépend plutôt de l'augmentation de force associative. L'attention allouée à ce stimulus, qu'elle soit dans la même tâche après un certain nombre d'apprentissages ou bien dans une nouvelle tâche, n'est pas modulée par les apprentissages antérieurs. Seule la force associative entre le stimulus et le renforcement interfère dans l'apprentissage d'une nouvelle tâche.

À la différence de cette conception, les théories dites de l'attention, comme celles de Mackintosh (1975) et Pearce & Hall (1980) sont dynamiques. Elles expliquent comment l'attention influence les performances de l'apprentissage directement en partageant l'attention de façon différente entre les événements au moment de l'action ou indirectement en influençant la mise en place de la force associative. Elles dotent la vitesse d'apprentissage et les paramètres dépendants du SC de propriétés dynamiques. Les processus attentionnels induits par la présentation du SC changent en fonction de l'expérience, en particulier les relations entre les événements responsables de l'association. La valeur des paramètres d'apprentissage liés au stimulus augmente quand ces stimuli sont renforcés et diminue en absence de ces conséquences. En outre, dans le modèle de Mackintosh, l'associabilité ou les

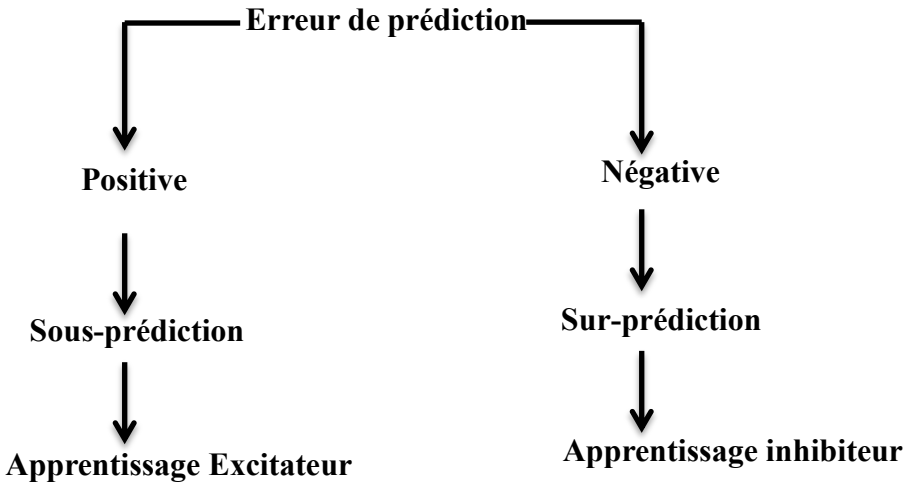
paramètres de vitesse d'apprentissage associés au SC augmentent ou diminuent selon le moment d'apprentissage, i.e. si les stimuli sont fiables ou non. Si le stimulus est un prédicteur fiable du renforcement, son associabilité augmente et, dans le cas contraire, son associabilité diminue. Un bon prédicteur acquiert l'association de plus en plus rapidement, alors qu'un prédicteur non fiable acquiert l'association lentement, assurant ainsi la rapidité de la divergence de la force associative de ces stimuli. Dans ce modèle, le système assure un feed-back positif qui permet aux indices les plus fiables de contrôler le comportement sans besoin d'une attention très importante lors de l'action. Cependant, même si ce modèle explique comment la force associative augmente pour les prédicteurs fiables, il explique peu comment la force associative une fois acquise peut disparaitre pour les prédicteurs non fiables. Ainsi, n'importe quelle association déjà acquise pourrait rester capable de contrôler le comportement. Les paradigmes de traitement de la redondance des stimuli (blocage et éclipse) indiquent que le stimulus, même corrélé de façon imparfaite avec le renforcement, acquiert et ensuite perd la capacité de contrôler la réponse. Pour répondre à ce problème, Mackintosh a suggéré que α pourrait affecter l'apprentissage et les performances. Dans ce cas, le paramètre α d'un stimulus redondant diminuerait, le stimulus acquérant par la suite de nouvelles associations de façon lente. Il serait également incapable de mobiliser les réponses facilement.

Dans le modèle du conditionnement de Pearce et Hall (1980), basé également sur l'attention, le rôle dynamique du paramètre α est explicitement limité à l'acquisition de l'association. De plus, ce modèle se différencie de celui de Mackintosh par les mécanismes du processus attentionnel qui aurait, non pas le degré de fiabilité du stimulus comme moteur déclencheur, mais plutôt l'erreur de prédiction (effet de surprise).

1-3- L'erreur de prédiction dans les modèles d'apprentissage

L'erreur de prédiction désigne l'inadéquation entre l'évènement prédit et celui en cours réellement. Certaines recherches ont considéré ce phénomène, nommé également «surprise», comme un des moteurs des apprentissages associatifs. Le modèle le plus moderne des théories associatives (Pearce & Hall, 1980) attribue un rôle crucial à l'erreur de prédiction dans le processus attentionnel en se démarquant de celui de R-W. Dans la théorie de R-W, que j'ai exposée précédemment, l'efficacité d'un apprentissage est déterminée par la différence entre la valeur intrinsèque du renforcement en cours (λ=1) et celle attribuée au stimulus VA ($\Delta VA = \alpha\ A\ \beta\ (\lambda - V_A)$), ce qui correspond à l'amplitude de l'erreur de prédiction vis-à-vis du renforcement, sachant que la valeur attendue est basée sur

l'ensemble de la force associative de tous les stimuli présents lors d'un essai. Ainsi, plus la valeur du stimulus V_A est proche de la valeur du renforcement λ, plus la vitesse de progression de la force associative du stimulus diminue ou, au contraire, plus cette valeur s'éloigne de la valeur du renforcement et plus la vitesse de la force associative augmente. Le stimulus est doté de très peu de pouvoir dans cet apprentissage ; il n'y contribue que par sa saillance et ses caractéristiques physiques stables liées au paramètre α, ce qui va à l'encontre des résultats de certaines expériences comme le blocage et l'inhibition conditionnée. Par contre, une des caractéristiques la plus pertinente dans le modèle de R-W est que l'amplitude de l'erreur de prédiction détermine la force effective du renforcement et le signe de cette erreur détermine également si l'apprentissage est excitateur ou inhibiteur. Ainsi, la sous-prédiction du renforcement, appelée également erreur de prédiction positive, est un processus qui se met en place quand le renforcement arrive de façon imprévue. Ce type d'événement mène à un apprentissage excitateur. Au contraire, une sur-prédiction, ou erreur de prédiction négative, apparait lorsque le renforcement prévu disparait de façon inattendue. Ceci mène à un apprentissage inhibiteur.



À la différence de ce dernier modèle, dans celui de P-H, l'amplitude absolue (apprentissage inhibiteur ou excitateur) de l'erreur de prédiction d'un ensemble de stimuli détermine l'associabilité de ces SC disponibles, ainsi que la vitesse de leur apprentissage dans les associations qui suivent. Par conséquent, quand le SI est prédit de façon fiable dans l'essai SC-SI, l'associabilité de ce SC diminue, en diminuant la rapidité de son apprentissage dans l'essai qui suit. La pertinence de cette règle est que l'associabilité de ce stimulus prédicteur est un processus dynamique. Elle diminue après apprentissage, mais peut être restaurée en

dégradant la force prédictive du stimulus. (Pearce & Hall, 1980) ont montré qu'après un entrainement extensif d'associations entre un SC et un SI, un nouvel apprentissage mettant en jeu le SC et un nouveau SI est augmenté par une omission préalable du SI original (préalablement associé et fortement prédit) et donc en présentant le SC en absence de tout SI. Dans cette expérience, l'absence inattendue du SI induit une erreur de prédiction. Ceci permet de restaurer la valeur du paramètre α et ainsi de former rapidement une association entre le SC et un nouveau SI dans l'essai suivant. Le modèle de Pearce & Hall explique de cette façon comment une sur-prédiction peut déclencher la capacité d'un SC à s'engager dans un nouvel apprentissage. Par contre, pour rendre compte du phénomène contraire de sous-prédiction comme dans l'inhibition conditionnée, Pearce et Hall (1980) introduisent la représentation de l'événement «non-SI» et l'association «SC ➔ non-SI», qui est à l'opposé de l'association SC ➔ SI mais est régie par le même processus. Ainsi, une non présentation du SI est considérée comme une représentation de non présence du SI. De la même manière, la présentation inopportune/inattendue du SI peut restaurer le paramètre α ou la saillance du stimulus. Le mécanisme est comparable à celui de la sur-prédiction ou à l'erreur de prédiction négative qui produit l'apprentissage inhibiteur.

La théorie de Pearce et Hall a apporté un nouvel éclairage à la compréhension des mécanismes d'apprentissage associatif et a permis de poser la problématique de l'association S-R en intégrant de nouveaux concepts dont le plus important est celui de l'associabilité. Ce dernier a permis d'élargir le pouvoir d'interprétation et d'explication à plusieurs phénomènes restés insolubles avec les théories de R-W et Mackintosh même si ces derniers restent toujours à l'origine de plusieurs interprétations actuellement toujours valides.

1-4-Le processus attentionnel dans le processus d'automatisation

1-4-1- Le processus d'automatisation

Les études sur les processus automatiques et non automatiques chez l'Homme remontent au 19ème siècle. Mais les études comportementales ainsi que les effets sur les autres mécanismes cognitifs ne se sont développés que tardivement (Hasher & Zacks, 1979; Shiffrin & Schneider, 1977).

L'automatisme ou le processus automatique chez l'Homme, est caractérisé par un ensemble de propriétés. On distingue principalement l'absence de coût ou de charge mentale, l'absence de contrôle intentionnel, la rapidité et la relative inconscience (voir « Les

automatismes cognitifs » de Pierre Perruchet) (Ashby, 2010; Perruchet, 1988) Selon la théorie de Schneider et Shiffrin (Shiffrin & Schneider, 1977), le processus de traitement des informations évolue d'un processus contrôlé, lent, sériel et limité par les capacités attentionnelles du sujet, à un processus automatique, rapide, en parallèle et non limité par les capacités attentionnelles du sujet.

En fait, ces auteurs postulent qu'une tâche s'effectue en premier lieu grâce à des processus contrôlés, puis avec la répétition de la tâche dans des conditions constantes, les processus deviennent automatiques, permettant ainsi de dégager des ressources attentionnelles en vue de réaliser d'autres tâches. Il est en effet admis depuis longtemps que la capacité de traitement des informations d'un individu est limitée et donc que le nombre d'items à traiter ne peut être augmenté à l'infini (Broadbent, 1966). La première propriété des automatismes est l'indépendance vis à vis de cette limitation des capacités de traitement des informations. De nombreuses études ont montré que le traitement automatique a comme particularité de s'effectuer en parallèle des autres opérations cognitives, laissant ainsi intactes les ressources mentales.

Chez l'animal, il est difficile de mettre en évidence une dichotomie entre processus contrôlé et automatique aussi claire que chez l'Homme. Il faut également remarquer que relativement peu d'auteurs ont tenté de faire une théorie de l'automatisme chez l'animal, en essayant de définir clairement les caractéristiques du comportement automatique de l'animal, ainsi que les processus sous-jacents.

Adams et Dickinson sont les premiers à avoir démontré que les processus cognitifs d'apprentissage pouvaient évoluer avec le sur-apprentissage d'une tâche, entraînant une performance sous-tendue par un processus purement Stimulus-Réponse (S-R) (Adams & Dickinson, 1981). En effet, Adams (1982) a montré que l'effet de la dévaluation, par une procédure d'aversion gustative, sur une performance instrumentale est dépendant du nombre d'essais d'entraînement auxquels les animaux sont soumis. Ces données ont montré clairement la distinction entre une performance apprise sensible à la dévaluation du renforcement et une performance sur-apprise qui n'est plus dépendante du renforcement. Adams et Dickinson décrivent alors deux types de performances instrumentales : la performance qui est une « *Action* » véritable, sensible à la dévaluation du renforcement, ce qui signifie qu'elle est flexible, dépendante du but de l'action et sous-tendue par une association entre la réponse « *Action* » et le renforcement « *Outcome* » équivalent de

Réponse-Conséquences. Mais la performance instrumentale peut également être insensible à la dévaluation et donc inflexible et indépendante du but de l'action. On dit alors que la performance est une habitude « *habit* », sous-tendue par la seule association S-R, sans représentation du renforcement dans la structure associative. Le concept d'indépendance de la performance par rapport au but de l'action (renforcement) explicite essentiellement le fait que l'insensibilité de la réponse à la dévaluation prouve l'absence d'implication de l'association réponse-Renforcement (R-Rft) ou de toute autre représentation du renforcement sur le contrôle de la performance. Cependant, celle-ci est toujours maintenue par l'apparition d'un évènement renforçant contigu à la réponse, comme le montre la disparition progressive de la réponse automatisée lors de l'extinction. La performance n'est plus sous-tendue par une réelle connaissance du renforcement et de sa valeur motivationnelle, mais par sa simple présence contiguë à la réponse.

La transition de la performance de « *Action* » à « *Habit* » semble être essentiellement contrôlée par la répétition de la tâche. En effet, il apparaît que la répétition est un facteur clé dans l'établissement d'un automatisme. Selon Dickinson (Dickinson et al.,1995), la performance est sous-tendue en parallèle par un processus cognitif de type Réponse-Renforcement (R-Rft) et par un processus purement S-R. La domination respective de ces deux processus sur la performance instrumentale varie au fil de la répétition des séances, passant d'une performance apprise, essentiellement sous-tendue par les processus cognitifs R-Rft à une performance automatique essentiellement sous-tendue par des processus S- R.

Néanmoins, si le processus cognitif et donc l'association R-Rft ne sous-tend plus la performance, une question se pose alors : que devient cette association et la représentation du renforcement au niveau motivationnel ? Deux hypothèses ont été émises : on peut considérer que la valeur motivationnelle du renforcement et sa représentation disparaissent ou diminuent avec la répétition, mais on peut également considérer que cette association n'est pas perdue, mais que l'influence de l'association R-Rft et donc de la valeur motivationnelle du renforcement est inhibée. Cette seconde hypothèse, postulée implicitement par Dickinson (Dickinson et al., 1995) est défendue par Killcross (Blundell et al., 2003; Killcross & Coutureau, 2003) qui postulent un processus actif d'inhibition de l'influence du processus cognitif R-Rft durant le sur-apprentissage, permettant alors à l'association S-R de prendre le contrôle de la réponse.

1-4-2- Le processus attentionnel et l'automatisation

Les études réalisées sur les animaux traitant du processus attentionnel restent limitées (Gallagher & Holland, 1994; Holland & Gallagher, 1999) et souvent n'utilisent pas les mêmes paradigmes, malgré les efforts de la transposition entre les études réalisées chez l'Homme vers celles réalisées chez l'Animal. Ces obstacles conceptuels et expérimentaux rendent les travaux sur le complexe automatisation/ processus attentionnel chez l'Animal très rares voire inexistants. Comme la plupart des paradigmes ont été mis en place dans des travaux effectués chez l'Homme, une transposition de l'humain vers l'animal prendra le même raisonnement (Neuenschwander-El Massioui, 1988), en disant qu'un animal doit maintenir un niveau attentionnel très élevé devant une nouvelle tâche s'il veut avoir un renforcement. L'animal doit analyser et extraire les relations possibles qui relient des éventuels indices avec les récompenses. Le processus attentionnel au début d'un apprentissage est surtout orienté vers les évènements dont la valeur prédictive est incertaine (Pearce & Hall, 1980). Par contre, lorsqu'un évènement est présenté de façon régulière en gardant la même valeur prédictive chaque fois, le processus attentionnel ne devient plus nécessaire, en tout cas pas avec une grande importance, et l'évènement est traité selon un mode automatique, en se basant sur les relations mettant en jeu cet événement et qui sont préalablement acquises. C'est la répétition des essais, c.-à-d. la présentation répétée des mêmes évènements reliés par les mêmes associations, qui permet au sujet de traiter les informations de manière automatisée augmentant ainsi sa capacité de traitement et s'orientant vers d'autres évènements incertains. Le processus attentionnel serait donc moins important après apprentissage ou sur-apprentissage vers les anciens indices prédictifs. En disant cela, la question des mécanismes par lesquels ce processus se met en place au début et se détourne à la fin de l'apprentissage, reste entière et non résolue.

Si le processus attentionnel après automatisation est trop peu étudié par les recherches scientifiques chez l'animal, Les réseaux neurobiologiques par lesquels ce processus intervient le sont encore moins.

2-le rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée (ANS) dans les processus attentionnels

Dans le souci d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes attentionnels des apprentissages associatifs et départager ainsi les différentes interprétations proposées par les différents modèles, des circuits neurobiologiques impliqués dans l'apprentissage ont fait l'objet d'investigation et d'études expérimentales. Selon les travaux antérieurs, l'amygdale pourrait être le candidat idéal impliqué dans la modulation de l'attention, cette implication se faisant probablement à travers ses projections vers le mésencéphale.

2-1-L'anatomie de la voie ANS

2-1-1-L'amygdale ou le complexe amygdalien

2-1-1-1-La structure anatomique

Depuis l'expérience montrant que l'ablation de l'amygdale chez un singe le rend incapable de ressentir la peur (Syndrome de Klüver-Bucy) (Klüver & Bucy, 1997), il a été montré que l'amygdale est impliquée dans les mécanismes neurobiologiques des émotions. L'altération de l'amygdale chez l'homme provoque une augmentation du seuil de perception émotionnelle et de son expression, la lésion de l'amygdale causant une altération des apprentissages émotionnels (Bechara et al., 1995). Par exemple, un déficit dans la perception des expressions faciales a été observé en plus d'une altération dans la mémorisation des événements émotionnels (Cahill, 2000). Du point de vue neuroanatomique, l'amygdale ou le complexe amygdalien contient un grand nombre de noyaux regroupés par les auteurs en plusieurs unités fonctionnelles et cytoarchitecturales (McDonald 1998, Swanson & Petrovich 1998, Alheid & Heimer 1988). Certains auteurs ont distingué 13 noyaux rassemblés en trois grands groupes : le groupe basolatéral, qui inclut le noyau latéral, le noyau basal et le noyau basal accessoire ; le groupe cortical, dans lequel, on trouve les noyaux corticaux et les noyaux du tractus olfactif latéral; le groupe centro-médian composé du noyau central et du noyau médian. En plus de ces trois groupes, il existe un ensemble d'autres noyaux qui sont difficilement classables dans ces 3 groupes (Sah et al., 2003). On trouve parmi ces noyaux, les masses cellulaires intercalaires et les aires Amygdalo-hippocampiques (Figure I1I2). Deux unités, parmi ces groupes de noyaux, semblent particulièrement impliquées dans les processus émotionnels. Le noyau centro-médian, connu dans la littérature sous le nom du noyau central (CeA) et le Basolatéral (BLA).

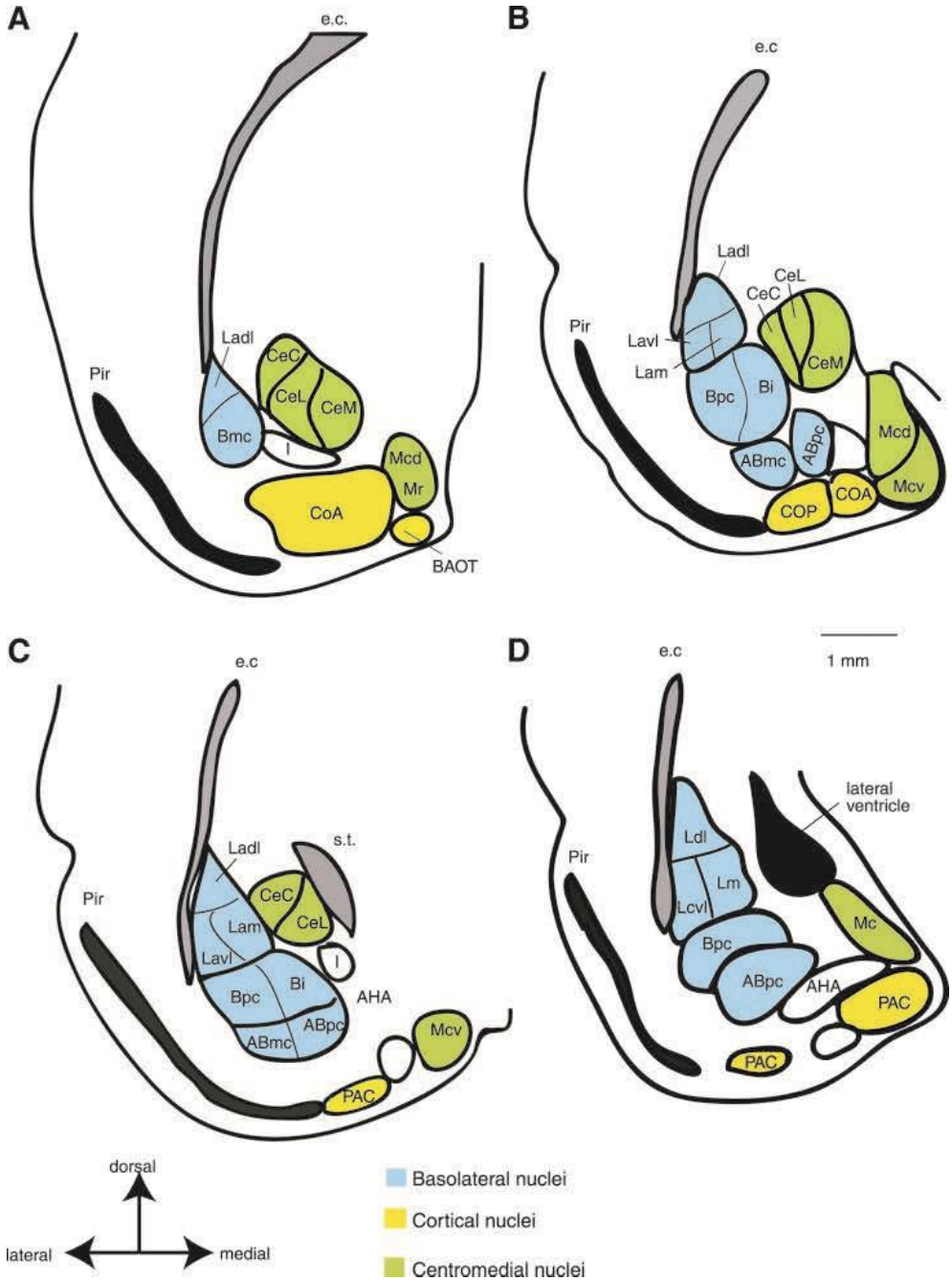


Figure I2: Les noyaux du complexe amygdalien chez le rat.
Les sections coronales sont présentées du plus rostral (A) au plus caudal (D). Les différents noyaux sont divisés en trois groupes. La surface colorée en bleu présente le groupe des noyaux basolatéraux, la surface en jaune présente le groupe cortical, le groupe en vert représente le groupe centro-médian. D'après (Sah et al., 2003).

2-1-1-2-Les projections neuronales du CeA et du BLA

Le BLA reçoit des afférences de différentes sources, du thalamus et des régions corticales, particulièrement des cortex auditif, somatosensoriel et visuel (McDonald, 1982). Les informations olfactives atteignent le noyau latéral et basal à travers des connections provenant du cortex piriforme (Ottersen, 1982). Le BLA possède également des projections réciproques vers les aires poly-sensorielles incluant les cortex préfrontal, enthorinal, hippocampal et l'hippocampe (McDonald, 2003). Le BLA envoie des projections glutamatergiques denses vers le striatum ventral (Kelley et al., 1982; Zorrilla & Koob, 2013). Les synapses de ces projections semblent se localiser en apposition aux varicosités dopaminergiques mésolimbiques fournissant ainsi un site potentiel par lequel les projections glutamatergiques pourraient agir pour augmenter la sécrétion de dopamine au niveau du striatum ventral (Figure I3). Concernant le CeA, la majorité de ses afférences provient du BLA et des noyaux corticaux de l'amygdale. Le CeA envoie des projections vers le mésencéphale incluant l'aire tegmentale ventrale (ATV), la substance noire (SN) et le domaine rétrorubral (RR). Ces projections touchent de façon particulière les corps cellulaires en particulier dopaminergiques (Haber et al., 2000; Wallace et al., 1992). Plus récemment, il a été montré que des afférences corticales projettent également et de façon directe vers le CeA (Price, 2003) (Figure I3).

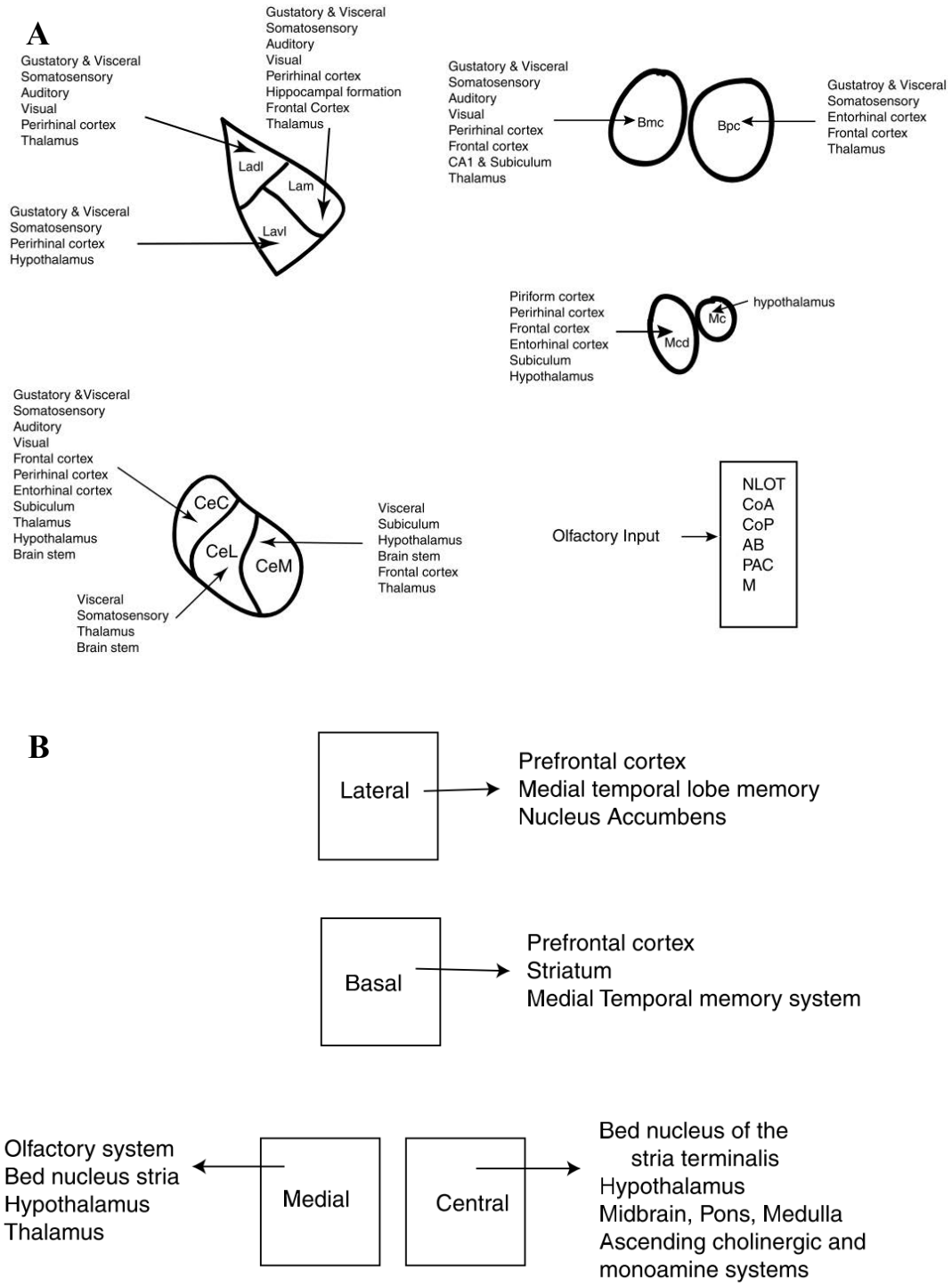


Figure I3: Afférences (A) et efférences (B) du CeA et du BLA des/et vers les autres structures du cerveau. D'après (Sah et al., 2003). NLOT , nucleus of the lateral olfactory tract (NLOT) ; CoA and CoP, anterior and posterior cortical nucleus respectively ; PAC, periamygdaloid cortex ; M, medial nucleus of amygdaloid ; AB, accessory basal nucleus of amygdala ; Ladl, dorso lateral amygdala subdivision; Lam, medial lateral amygdala subdivision; Lavl, ventrolateral amygdala subdivision; Mcd, dorso medial amygdala subdivision; Bpc, basal nucleus magnocellular subdivision; CeA, Central nucleus of amygdala, CeC, CeA capsular subdivision; CeL : CeA lateral subdivision; CeI, CeA intermediate subdivision; CeM, CeA medial subdivision.

2-1-1-3-Les rôles fonctionnels du CeA et du BLA

Selon certaines hypothèses, le BLA serait impliqué dans l'apprentissage associatif Pavlovien ou instrumental basé sur des événements émotionnels. Il reçoit des informations sensorielles via le noyau latéral et agit comme un site d'association entre le stimulus conditionnel (SC) et le stimulus inconditionnel (SI). Ces informations sont utilisées dans le contrôle des activités du CeA. Cependant, le BLA projette également vers le striatum ventral et le cortex préfrontal impliqués dans le contrôle des comportements complexes. Le CeA possède une morphologie différente en comparaison du BLA. Ce noyau est placé dans la partie striatale et non corticale du cerveau. Ses projections sont plutôt de nature GABAergique (acide gamma-aminobutyrique) et non glutamatergiques comme pour le BLA. L'amygdale est phylogénétiquement une structure hétérogène. Le BLA proviendrait des aires corticales, alors que le CeA serait une extension du striatum et des aires olfactives (Swanson & Petrovich, 1998). Le CeA reçoit des afférences sensorielles directes (LeDoux et al., 1998) et, par conséquent, pourrait jouer un rôle dans l'apprentissage et l'expression des comportements de façon indépendante du BLA (Killcross et al., 1997). Il contrôle le tronc cérébral, en utilisant l'ensemble des projections dirigées vers l'hypothalamus et le mésencéphale. Il orchestre ainsi les réponses comportementales, végétatives et neuroendocriniennes (LeDoux, 2000b; LeDoux et al., 1990). De fait, le CeA assurerait des fonctions plus simples, plus élémentaires par rapport au BLA. De nombreuses recherches récentes sur l'amygdale se sont focalisées sur l'étude du noyau central et ses projections sensorimotrices et viscéromotrices. Les différents travaux ont montré que le CeA joue un rôle critique dans l'acquisition des conditionnements aversifs et les réponses végétatives conditionnées chez les rongeurs, les lapins, ainsi que chez les primates y compris l'Homme (Gentile et al., 1986; Hitchcock et al., 1986; Kapp et al., 1979). La lésion du CeA altère l'acquisition de ces réponses et les manipulations pharmacologiques au niveau du CeA altèrent ou facilitent ces acquisitions selon l'agent pharmacologique utilisé (Gallagher et al., 1980; Gallagher et al., 1981). De plus, les études électrophysiologiques de l'activité unitaire ou multiunitaire montrent que les réponses conditionnées des neurones se mettent en place au niveau du CeA quand les animaux sont soumis à une procédure de conditionnement Pavlovien aversif. Ces résultats confirment l'idée selon laquelle le CeA fait partie d'un système qui régule l'acquisition des réponses conditionnées de peur (Davis, 1986) et peut être l'endroit un des endroits où se fait l'association entre des événements aversifs et le stimulus conditionné qui les anticipe (Wilensky et al., 2006) (Figure I3).

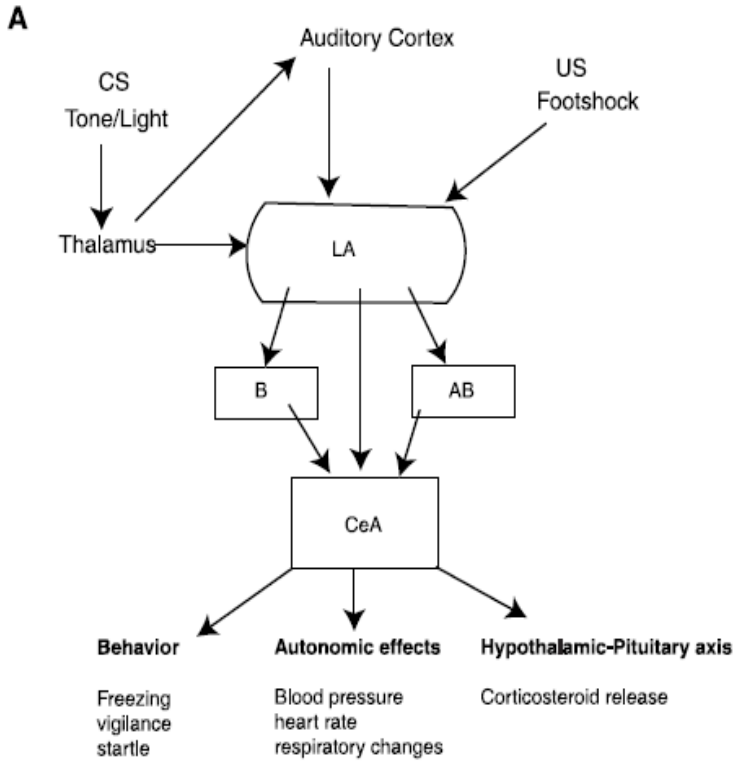


Figure I4: Le modèle fonctionnel du circuit basique et de la plasticité synaptique du conditionnement aversif. Durant le conditionnement aversif, le stimulus sensoriel conditionnel (SC) et le stimulus inconditionnel (SI) convergent vers le noyau latéral (LA) de l'amygdale. Ainsi, un ensemble d'entrées converge vers un seul neurone, ce qui provoque une augmentation (potentialisation à long terme) du potentiel post synaptique excitateur, provoqué par le SC (B). Cette plasticité synaptique augmente la réponse des projections neuronales provenant du LA. Les informations évoquées par le SC atteignent le noyau central (CeA) via les noyaux basal et basal accessoire (AB). Les projections du CeA contrôlent les réponses physiologiques qui incluent le système nerveux autonome et les réponses de l'axe hypothalamo-pituitaire. D'après (Sah *et al*. 2003).

Plus récemment, des études ont proposé un rôle du CeA dans le conditionnement Pavlovien appétitif. Il s'agit de la modulation des réponses d'attention et/ou d'orientation à un stimulus biologiquement signifiant, ainsi que dans la détection de l'erreur de prédiction (Gallagher et al., 1990). La suggestion que l'amygdale est impliquée dans ces types de régulations attentionnelles n'est pas nouvelle. Des travaux datant des années cinquante montraient déjà les réactions d'orientations et d'alertes provoquées chez le chat, après stimulation électrique de l'amygdale (voir article pour plus d'informations sur les effets de stimulation électrique de l'amygdale (Gloor, 1955).

Aussitôt, l'idée que le CeA joue un rôle important dans l'éveil pendant l'apprentissage a été largement défendu par certains travaux (Gallagher & Holland, 1994). Il a été montré qu'en plus des afférences somatomotrices provenant du CeA et projetant vers le

tronc cérébral, d'autres afférences provenant du système monoaminergique, en l'occurrence dopaminergiques et cholinergiques, situées au niveau du mésencéphale, reçoivent les projections du CeA (Wallace et al., 1989). Ces derniers pourraient avoir, selon les travaux, un rôle dans la vigilance, l'éveil et l'attention.

2-1-2-Les projections du CeA vers le mésencéphale

Les marquages neuroanatomiques (Gonzales & Chesselet, 1990) ont permis, à travers le traceur antérograde phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L), de mettre en évidence la présence de connexions neuronales directes, reliant le noyau central et la partie latérale de la substance noire, des projections vers les neurones dopaminergiques, qui à leur tour innervent une partie du striatum dorsolatéral. La distribution des axones de l'amygdale vers les différents neurones dopaminergiques, adrénergiques et noradrénergiques a été examinée grâce au même traceur antérograde PHA-L combiné à la technique du glucose oxidase, un marqueur immunocytochimique des cathécolamines (Wallace et al., 1992). L'injection de PHA-L au niveau de la partie médiane du noyau central de l'amygdale (CeAm) a été détectée au niveau des axones et des terminaisons de groupes cellulaires catécholaminergiques situés au niveau du tronc cérébral. Le CeAm projette principalement vers les cellules dopaminergiques de type A9L (partie latérale de la substance noire pars compacta) et A8, groupes de cellules dopaminergiques, C2/A2 groupe de cellules adrénergiques et noradrénergiques situés au niveau du noyau du tractus solitaire. La partie médiane du A9 (la substance noire pars compacta), ainsi que le groupe de cellules dopaminergique A10 (l'aire tegmentale ventrale) sont légèrement innervés par le CeAm. Celui-ci innerve également les cellules noradrénergiques du locus coeruleus rostral (A6 rostral) et les cellules adrénergiques de la bulbe rachidien (C1). Les cellules noradrénergiques A5, les corps cellulaires du locus coeruleus A7 et les cellules subcoeruleus sont très légèrement innervés. Les terminaisons des neurones provenant du CeAm ne sont pas observées dans les neurones A4 et dans les cellules de la bulbe ventrolatérale A1. Ces résultats montrent que le CeAm innerve principalement les cellules dopaminergiques du mésencéphale A8 et A9 latéral et les cellules adrénergiques C2 et noradrénergiques A2 du noyau solitaire (Wallace et al., 1992) (Figure I5). Aucun noyau appartenant au complexe amygdalien autre que le CeAm ne projette vers d'autres structures du tronc cérébral, hormis ceux qui reçoivent déjà les projections du CeAm.

À leur tour, la substance noire (SN) et l'aire tegmentale ventrale (ATV) projettent vers l'amygdale. Chez le rat, ces projections ont été examinées depuis les années 1970 par des visualisations simultanées, des traceurs rétrogrades et par histofluorescence des

catécholamines (CA) (Loughlin & Fallon, 1983). L'iodure de propidium (IP) injecté au niveau de l'amygdale a été détecté au niveau des neurones catécholaminergiques situés au niveau du mésencéphale. L'examen de ces cellules, contenant les catécholamines et présentes au niveau de la substance noire pars latéralis (SNl), n'a révélé aucun marquage au niveau de l'amygdale provenant de cette structure, indiquant ainsi qu'il n'y a aucune projection dopaminergique de la SNcl vers l'amygdale. Par contre, des neurones dopaminergiques provenant de la partie latérale de l'ATV et de la partie médiane de la SN, ainsi qu'une infime partie du côté dorsale de la SN projettent vers l'amygdale (Loughlin & Fallon, 1983). Ces résultats ont été confirmés plus récemment par Lee *et al* (Lee et al., 2005), en utilisant le traceur rétrograde Fluo-Gold (FG) injecté dans la partie latérale de la substance noire et combiné au marquage de la protéine précoce de transcription «c-Fos». Cette procédure immunohistochimique a été réalisée sur des cerveaux de rats qui ont préalablement subi un apprentissage associatif appétitif. Les résultats ont montré une forte co-localisation de marquage FG et «c-Fos» dans les neurones qui relient la partie médiane du noyau central (CeAm) avec la partie latérale de la substance noire (SNcL). Cette étude semble confirmer d'une part la communication directe entre le CeAm et la partie latérale de la SNcL et, d'autre part, l'implication de ce circuit dans l'apprentissage associatif entre un stimulus visuel et une réponse appétitive. La partie qui suit propose donc d'étudier le rôle du circuit Amygdalo-nigro-strié (ANS) dans l'apprentissage associatif et, en particulier, les mécanismes attentionnels.

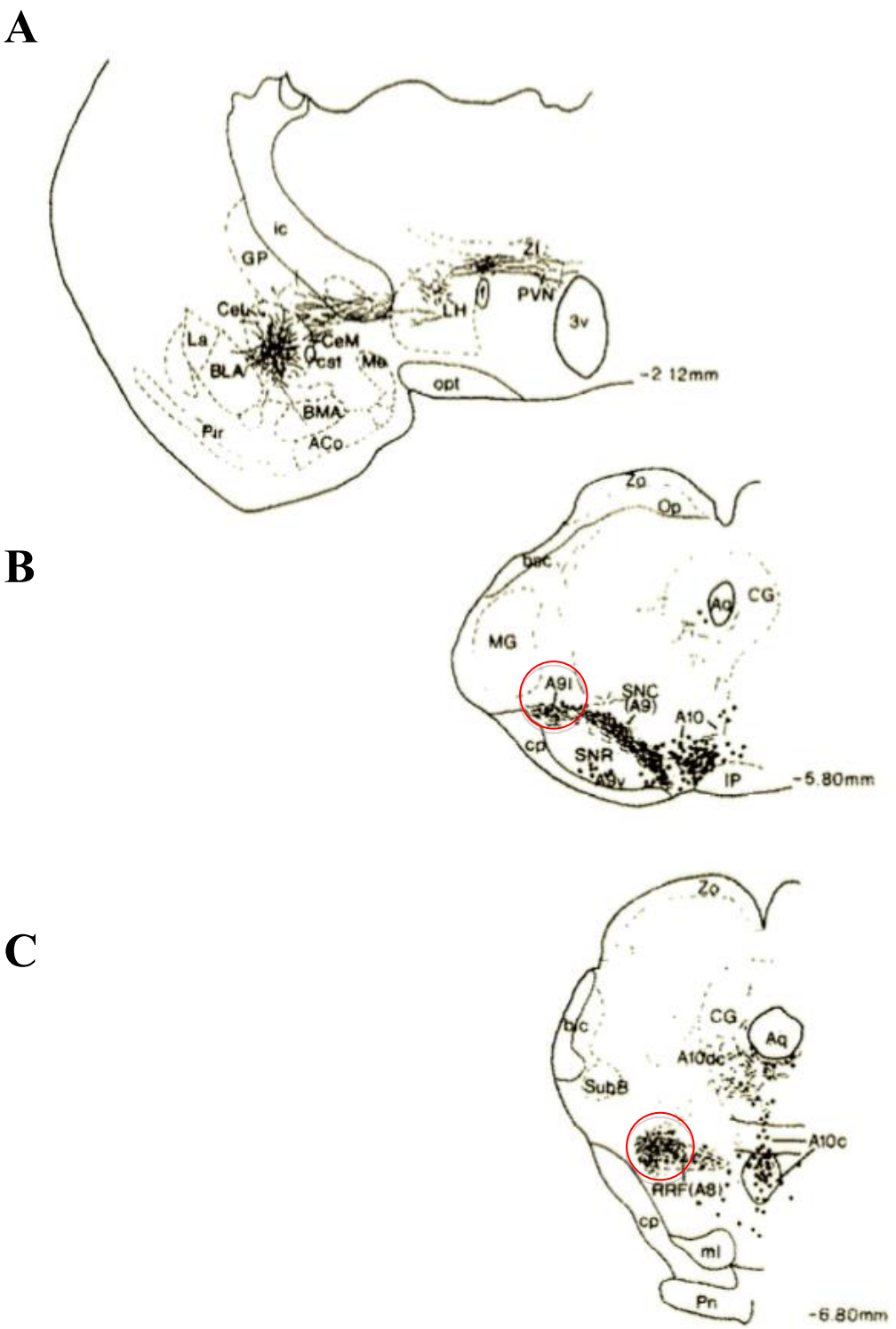


Figure I5: Site d'injection du PHA-L au niveau de la partie médiane du noyau central de l'amygdale (Niveau -2,12 mm) (A) et les axones et les terminaisons marquées au niveau du mésencéphale (niveau -5,80 mm (B) et -6,80mm (C)). D'après (Wallace et al., 1992).

2-2-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel

2-2-1-Le rôle du CeA

2-2-1-1-Le rôle du CeA dans l'associabilité

La tâche la plus utilisée dans l'étude de l'associabilité d'un stimulus est celle dite de ***prédiction en série***, utilisée pour la première fois par Wilson *et al* (Wilson et al., 1992). Dans une première phase de cette tâche, deux groupes de rats sont entrainés à associer un stimulus composé d'une lumière suivie d'un son, l'ensemble étant renforcé dans 50% des essais. Dans la deuxième phase, un des deux groupes de rats subit un changement (groupe «*shift*», dans lequel la lumière est présentée seule et non suivie d'un renforcement). Pour l'autre groupe de rats ou groupe «*Consistent*», les rats continuent à recevoir la même association lumière-son-renforcement dans la moitié des essais et lumière-son-rien dans l'autre moitié. Le tableau 1 ci-dessous résume la tâche de prédiction en série.

Groupe	Phase 1	Phase 2	Test
Consistent	L-S-N, L-S-rien	L-S-N, L-S-rien	L-N
Shift	L-S-N, L-S-rien	L-S-N, L-rien	L-N

Tableau 1: La tâche de prédiction en série en mode excitateur. L= stimulus lumineux; S= stimulus sonore; N= nourriture.

Selon le modèle de P-H (1980), puisque la lumière est suivie du son de façon systématique dans la phase 1 pour le groupe «S*hift»*, et dans les deux phases pour le groupe «*Consistent*», l'associabilité du stimulus lumineux devrait diminuer au fur et à mesure de l'entrainement. Dans le cas du groupe «S*hift»*, l'omission inattendue du Son dans la phase 2 devrait rétablir l'associabilité du stimulus lumineux. Cette associabilité est mesurée dans la phase 3 ou test final, dans lequel la vitesse d'acquisition d'une nouvelle tâche en présence du stimulus lumineux est enregistrée. Dans ce test, la lumière est associée directement au renforcement. Le rétablissement de l'associabilité du stimulus lumineux après la surprise de l'omission du Son dans la phase 2 est traduit par une plus grande rapidité d'apprentissage Lum-renforcement pour le groupe «S*hift»* que pour le groupe «*Consistent*» (Figure I6A). De plus, les rats du groupe «C*onsistent*» montrent plutôt un retard d'apprentissage. Ces résultats

vont à l'encontre des théories liées plutôt au renforcement comme celle de R-W. En effet, dans cette théorie, les rats du groupe « *Consistent*» devraient acquérir un conditionnement plus fort au stimulus lumineux en comparaison des rats qui ont subi le changement de protocole. La théorie attentionnelle de Mackintosh (1975) penche également vers cette interprétation et postule que la grande perte d'associabilité du stimulus lumineux s'opèrerait plutôt dans le groupe «S*hift*» que dans le groupe «C*onsistent*». Les résultats confirment donc les prédictions de la théorie de P-H.

Cette expérience a également été réalisée chez des rats ayant subi une lésion du CeA, afin d'étudier le rôle de ce noyau dans cette associabilité (Holland & Gallagher, 1993a). Ces travaux ont montré que les rats porteurs de lésions bilatérales du CeA ne montrent pas l'acquisition rapide de l'association lumière-nourriture après le changement de protocole (phase 2). Ces rats montrent des réponses significativement inférieures, aussi bien par rapport aux rats contrôles qui ont subi le changement, que par rapport aux rats lésés qui n'ont pas subi de changement (groupe «C*onsistent*»). Le CeA semble donc critique dans l'augmentation et la restauration de l'associabilité du SC après l'effet de surprise. En même temps, les rats lésés du groupe «C*onsistent*» montrent des performances identiques aux rats contrôles du même groupe. Ces résultats montrent clairement que le CeA n'est pas impliqué dans la diminution de l'associabilité due à la présentation systématique, sans surprise de la composante Lumière-Son. Si cette perte dans l'associabilité impliquait le CeA, on aurait dû observer un apprentissage plus rapide de la tâche Lumière-Nourriture chez les rats lésés du groupe «C*onsistent*» par rapport aux animaux contrôles du même groupe (Figure I6).

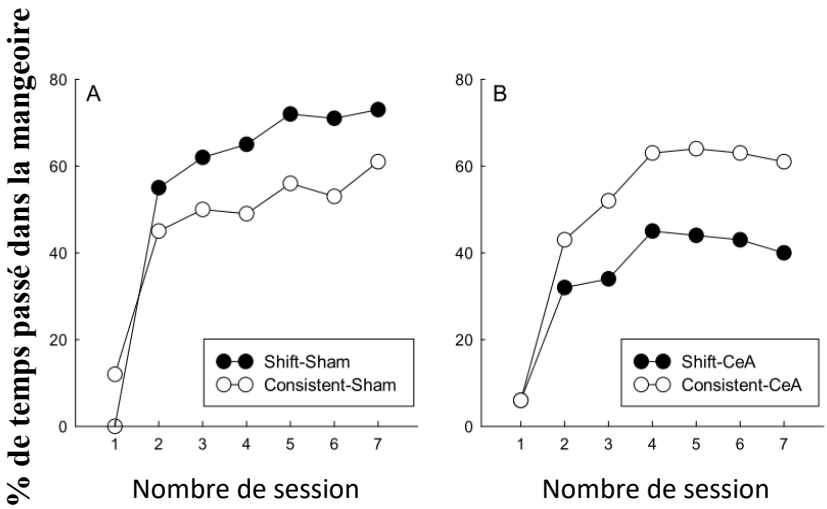


Figure I6: Les courbes représentent le pourcentage de temps passé dans la mangeoire lors du test pour les rats sham (A) et les rats porteurs de lésions du noyau central (CeA) de l'amygdale (B) dans une tâche de prédiction en série. D'après (Holland & Gallagher, 1993a).

Par ailleurs, l'associabilité de la lumière a été testée dans un apprentissage inhibiteur plutôt qu'excitateur (Holland et al., 2001). Dans cette étude, les rats ont subi la présentation des associations click-nourriture et lumière-click–rien lors du test (Tableau 2). Etant donné que la lumière était associée à la nourriture dans 50% des cas dans l'étape 2 d'apprentissage, les animaux auraient dû inhiber leurs actions en présence de la lumière et les favoriser en présence du click pour réussir le nouvel apprentissage.

Groupe	Phase 1	Phase 2	Test
Consistent	L-S-N, L-S-rien	L-S-N, L-S-rien	Click-N, L-click-rien
Shift	L-S-N, L-S-rien	L-S-N, L-rien	Click-N, L-click-rien

Tableau 2: La tâche de prédiction en série en mode inhibiteur. L= stimulus lumineux; S= stimulus sonore; N= nourriture.

Comme dans la première expérience, les rats qui ont subi le changement (groupe «*shift*») ont montré un apprentissage plus rapide que ceux du groupe «C*onsistent*».

À partir de ces résultats, on pourrait affirmer que l'apprentissage excitateur, comme l'apprentissage inhibiteur du stimulus lumineux, est accéléré par la suppression du son et que les rats porteurs de lésions du CeA ne montrent pas d'accélération d'apprentissage après le changement de la phase 2. A l'opposé, cette étude (Figure I6B) a montré non seulement une absence de toute accélération d'apprentissage entre la lumière et la nourriture mais aussi une diminution des réponses des rats lésés après le changement de la phase 2 (groupe «S*hift»*) par rapport aux rats lésés du groupe «C*onsistent»* (Figure I6B), ce qui était inattendu. On peut supposer donc qu'en l'absence d'un mécanisme par lequel l'associabilité des stimuli non fiables serait maintenue à des niveaux très élevés par rapport aux stimuli fiables, c'est à dire en absence du CeA, les rats apprennent la tâche Lum-Nourriture plus rapidement après la phase «*Consistent*» qu'après la phase «S*hift»* puisque au cours de cette dernière procédure, la relation de fiabilité et d'enchainement entre le stimulus lumineux et, le stimulus sonore et le renforcement est perturbée. En effet, dans les conditions de changement de protocole «S*hift»,* la lumière est suivie par le son dans les essais renforcés (L-S-N), mais est présentée seule dans les essais non renforcés (L-rien). L'apprentissage qui pourrait associer la lumière et la nourriture ne peut pas être acquis par ce groupe. En parallèle, dans le groupe « *Consistent* », l'enchainement (L-S-rien) présenté dans les essais non renforcés empêche que la lumière ne soit associée au «non renforcement». Cependant, en l'absence du mécanisme de surprise

proposé par Pearce-Hall (1980), la procédure de «S*hift»* provoquerait une perte d'associabilité par rapport à la procédure «*Consistent»* (Holland et al., 2001). Donc, on peut dire que chez les rats contrôles, le mécanisme de l'augmentation d'associabilité de P-H dépasse le mécanisme de dépression de l'associabilité de Mackintosh (1975) et produit ainsi une modification positive d'apprentissage qu'on observe dans le test. De plus, des arguments expérimentaux suggèrent que bien que l'augmentation de l'associabilité d'un SC induite par la surprise se mette en place de façon rapide, la diminution de cette associabilité s'opère lentement et graduellement. En effet, l'augmentation du nombre de séances d'entrainement (de 10 à 20 séances supplémentaires), lors de la phase *«Consistent»* ralentit la vitesse de l'association L-N lors la phase du test. Au contraire, l'augmentation du nombre de séances de *« Shift »* a peu d'effet sur l'augmentation de l'apprentissage Lum-Nourriture présenté pendant le test (Holland et al., 2002). De plus, quand les rats porteurs de lésion du CeA subissent un entrainement court pendant la phase 2 «*shift*», leur vitesse d'apprentissage pendant le test est légèrement inférieure à la vitesse d'apprentissage des rats du groupe *« Consistent »* (El-Amamy & Holland, 2006). Ces résultats sont cohérents avec la notion selon laquelle un court entrainement suite à un changement de protocole «S*hift»*, même s'il est suffisant pour produire l'augmentation induite par la surprise chez des rats contrôles, est insuffisant pour faire baisser l'associabilité du SC.

L'ensemble de ces résultats soutient l'hypothèse selon laquelle le CeA est critique dans les processus d'augmentation et non de diminution de l'associabilité. Les résultats de l'inhibition latente (Holland & Gallagher, 1993a) vont également dans le sens de cette hypothèse. En effet, dans ce paradigme, les rats sont pré-exposés à un stimulus visuel (V1) neutre, sans qu'il soit suivi par la nourriture dans la première phase. On présente ensuite à une partie des animaux le même stimulus visuel V1, mais cette fois-ci, suivi par la nourriture ; par contre, on présente à l'autre partie des animaux un autre stimulus visuel V2 suivi de la nourriture (Tableau 3).

Groupe	Phase 1	Phase 2
1	V1-rien	V1-N
2	V1-rien	V2-N

Tableau 3: Le paradigme de l'inhibition latente. V= stimulus visuel; N= nourriture.

Pour Pearce-Hall (1980), la pré-exposition au stimulus V1 fait que celui-ci devient un prédicteur fiable de l'absence de tout événement ; ce stimulus perd ainsi son associabilité et l'apprentissage associatif devient par la suite très lent. L'acquisition du conditionnement au stimulus qui a été déjà pré-exposé (V1) est beaucoup plus lente par rapport à celui non pré-exposé (V2), aussi bien pour les rats porteurs de lésions du CeA que pour les rats contrôles. La perte de l'associabilité reste inaltérée par la lésion du CeA. Le groupe lésé du CeA montre une inhibition latente exactement comme le groupe non lésé. Le mécanisme de la diminution de l'associabilité qui a opéré pour les animaux lésés comme pour les non lésés induit la même efficacité indépendamment de l'altération ou non du CeA. Le CeA serait donc impliqué uniquement dans l'augmentation de l'associabilité en cas de surprise ou d'erreur inattendue dans une association déjà connue. Même dans ce cas, les expériences laissent penser que le rôle du CeA est encore plus restreint.

2-2-1-2-Le rôle du CeA dans le processus du blocage/déblocage

Le rôle du CeA dans l'attention a été étudié de façon beaucoup plus fine dans le paradigme du blocage (Kamin, 1969). Dans ce paradigme, le principe de base consiste à montrer que l'acquisition d'une réponse conditionnée à un élément X d'un stimulus composé (AX) associé avec un stimulus inconditionnel (SI) est inhibée par le conditionnement antérieur de l'élément (A) avec le même stimulus inconditionnel (SI), A-SI bloque l'acquisition de AX-SI. Une possible interprétation possible de ce blocage du conditionnement de X est que l'association antérieure de A affecte le traitement de X dans le stimulus composé AX. Selon la théorie de Mackintosh (1975), quand le stimulus A prévoit la récompense (SI), l'introduction d'un stimulus composé AX pour la même récompense n'apporte aucune valeur supplémentaire qui pourrait être associée au stimulus X. Les animaux apprennent rapidement à ignorer le stimulus X qui semble peu prédicteur du SI par rapport au stimulus A. Cependant, ce phénomène de blocage pourrait montrer un déblocage dans certaines conditions. Ainsi, si le composé AX est présenté pour le même stimulus inconditionnel mais avec une quantité modifiée (par exemple une quantité de renforcement différente), le stimulus X fait l'objet d'un nouvel apprentissage ou d'une nouvelle association. On parle dans ce cas d'un phénomène de déblocage (Holland & Gallagher, 1993b; Mackintosh, 1975). Quand la valeur motivationnelle du SI diminue (quantité de nourriture diminuée) dans l'expérience de déblocage, l'animal associe une nouvelle valeur au stimulus AX, soit parce que le stimulus A devient différent du composé AX, soit parce que le stimulus

A seul devient non fiable dans la prédiction de la même récompense. La diminution de la quantité du SI met en cause la fiabilité de l'association A-SI initial. A ce moment, on peut supposer qu'il y a une augmentation d'attention vers le composé AX, qui ferait ainsi l'objet d'un nouvel encodage. Cet effet montre que l'augmentation de l'attention de façon volontaire au stimulus se fait quand la relation entre le stimulus et l'événement est altérée. En outre, ces études ont montré que contrairement aux rats contrôles, les rats avec lésion du CeA ne montrent aucun effet d'apprentissage au stimulus X pendant le déblocage, même si la valeur du SI diminue en présence du composé AX. L'augmentation de l'attention observée en cas de changement de la relation prévue est absente chez le rat porteur de lésion du CeA. En outre, la réaction des animaux contrôles et lésés au niveau du CeA est différente selon si la quantité du SI diminue ou augmente. En effet, dans la procédure de déblocage, quand la quantité de SI est augmentée en présence du composé AX, les performances des deux groupes (contrôle et lésé) augmentent légèrement en présence du stimulus X présenté seul (test). Les deux groupes, lésés comme contrôle, montrent la même réaction au changement. Ce n'est qu'en présentant le SI d'une valeur moindre que les rats contrôles ont montré le déblocage contrairement aux animaux lésés. Ceci signifie que le CeA n'est impliqué que quand la relation entre SC et SI est altérée ou plutôt quand la valeur du SI est altérée de façon négative. Quand le SI est altéré de façon positive, les performances des deux groupes de rats (lésés et contrôles) s'améliorent. Donc, le CeA ne semble pas impliqué dans ce processus d'augmentation d'associabilité. Ces résultats peuvent s'interpréter de différentes façons : soit l'augmentation de l'attention n'intervient que quand la relation entre le stimulus A et le SI est diminuée, ce qui explique les mauvaises performances des rats lésés en présence d'un SI de moindre valeur; soit l'augmentation de l'attention intervient dans les deux cas (SI d'une grande valeur ou d'une petite valeur) mais le CeA ne serait impliqué que dans l'altération du SI dans l'association AX –SI. En effet, quand le stimulus AX est présenté, quelle que soit la valeur de l'altération de SI à laquelle il est associé, le processus attentionnel augmente ; mais afin d'extraire la valeur ajoutée du stimulus X par rapport au stimulus A, un autre phénomène est sollicité, c'est celui de la baisse de l'attention ou de l'ignorance du stimulus inapproprié, en l'occurrence le stimulus A. Le processus de la baisse attentionnelle orienté vers le stimulus A permet de focaliser l'attention au nouveau stimulus X qui a apporté le changement, et plus le changement est grand, plus le contraste entre le A et AX est important et plus l'attention pour le stimulus X augmente. Le CeA serait impliqué plutôt dans le processus de la baisse et non dans l'augmentation attentionnelle et ce processus de baisse attentionnelle serait plus décisif en cas d'altération négative du SI qu'en cas d'altération positive. D'ailleurs c'est cette

dernière proposition qui a été retenue en partie par Holland et ses collaborateurs (Holland & Gallagher, 1993a). Ils postulent que, contrairement aux effets de la lésion du CeA dans les situations qui nécessitent que les rats augmentent leur attention vers le stimulus, la lésion n'affecte pas le processus de baisse attentionnelle. Parallèlement, le CeA ne semble pas nécessaire aux phénomènes attribués au processus d'attention dans le blocage et le déblocage, quand la valeur du SI augmente. Ce qui semble cohérent avec le phénomène d'associabilité décrit plus haut. En effet, dans une expérience de blocage, on présente l'association Lumière-Nourriture pendant la phase d'apprentissage, suivie ensuite par l'association Lumière-Son-Nourriture, puis du test où le son est présenté seul suivi par la nourriture. Les performances d'apprentissage associées au son dans deux groupes de rats (lésions du CeA et contrôles non lésés) sont mesurées (Holland & Gallagher, 1993b). Selon le modèle PH, comme la nourriture est déjà prédite par la lumière, l'associabilité du son finit par diminuer ; il a donc peu de possibilité d'association dans la phase du test à la nourriture. Les rats contrôles et les rats lésés montrent une diminution de vitesse d'acquisition au stimulus sonore par rapport à des rats contrôle n'ayant pas subi une première présentation de la lumière associée à la nourriture. Le blocage d'un apprentissage rapide du stimulus sonore est donc le résultat de la perte d'associabilité de ce stimulus et ce phénomène ne semble pas impliquer le CeA.

Par contre, la lésion du CeA empêche le déblocage quand le renforcement est dévalué. Dans cette expérience de déblocage (Holland & Gallagher, 1993b), deux groupes de rats, groupe «blocage» et groupe «déblocage» reçoivent d'abord un stimulus lumineux associé à une série de renforcements: soit de la nourriture de forte valeur nutritive (*high*), soit de la nourriture de faible valeur nutritive (*low*). Dans la deuxième phase, un stimulus sonore est ajouté à la lumière et le composé est renforcé soit par le même type de renforcement *high* SI ➔ *high* SI ou bien *low* SI ➔ *low* SI pour les groupes «blocage», soit par le renforcement opposé *high* SI ➔ *low* SI ou bien *low* SI ➔ *high* SI pour les groupes «déblocage» selon le tableau ci-dessous:

Groupe	La procédure	Phase 1	Phase 2	Test
Contrôle (HI-CON)	High SI, la phase 2 seule		Lum/son➔SIH	Son
Blocage (HI)	High SI, phase 1 et 2	Lum➔SIH	Lum/son➔SIH	Son
Blocage (LO)	Low SI, phase 1 et 2	Lum➔SIL	Lum/son➔SIL	Son
Déblocage (DN)	High SI shifté vers low SI	Lum➔SIH	Lum/son➔SIL	Son
Déblocage (UP)	Low SI shifté vers High SI	Lum➔SIL	Lum/son➔SIH	Son

Tableau 4 : La tâche de blocage/déblocage. D'après **(**Holland & Gallagher, 1993)

Selon le modèle de P-H, même si l'associabilité du stimulus sonore diminue dans les groupes «blocage», le changement du SI (high SI vers low SI ou low SI vers high SI) dans le groupe «déblocage» devrait augmenter ou maintenir l'associabilité du stimulus sonore, permettant ainsi un apprentissage excitateur entre le nouveau stimulus et le SI. Chez les rats contrôles, le phénomène de déblocage a bien été observé dans le groupe «déblocage» (UP et DN) et non dans le groupe «blocage» (*high et low*) (Figure I7). Cependant, les rats porteurs de lésion du CeA n'ont montré le processus de déblocage que pour le groupe «déblocage» (UP), c'est-à-dire que le CeA n'est impliqué que lorsque la relation entre le stimulus composé et le SI est diminuée. Le processus, qui permet un déblocage en cas d'un renforcement augmenté, n'implique pas le CeA.

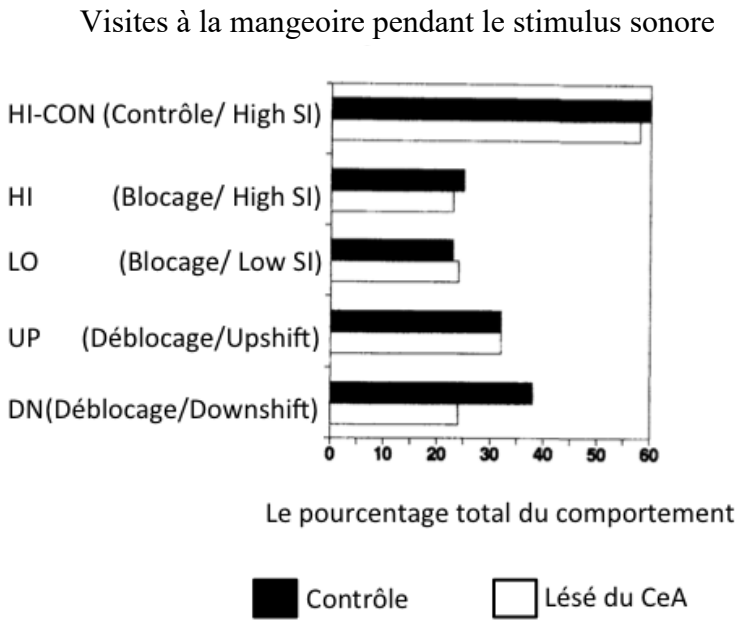


Figure I7: Temps passé dans la mangeoire en pourcentage pour les rats contrôles et les rats porteurs de lésions du noyau central (CeA) dans la tâche de déblocage (Holland & Gallagher, 1993b).

2-2-1-3- Le rôle du CeA dans les réponses d'orientation

Une des formes comportementales largement étudiée, et qui pourrait être une des manifestations du processus attentionnel est celle de la mise en place des réponses d'orientation conditionnées vers un stimulus prédisant la nourriture lors d'un apprentissage associatif. Dans ces travaux, le développement de deux composantes comportementales a été mis en évidence lors de la présentation d'un stimulus qui prédit une nourriture : des réponses dites d'orientation conditionnée vers ce stimulus et des réponses d'approche du renforcement (Gallagher & Holland, 1994; Han et al., 1997; Lee et al., 2005).

En présence d'un nouveau stimulus visuel ou auditif, les animaux s'orientent de façon spontanée vers cette nouveauté. Ils s'approchent, se redressent et peuvent même se poser à proximité. Ce sont des réponses spontanées inconditionnées.

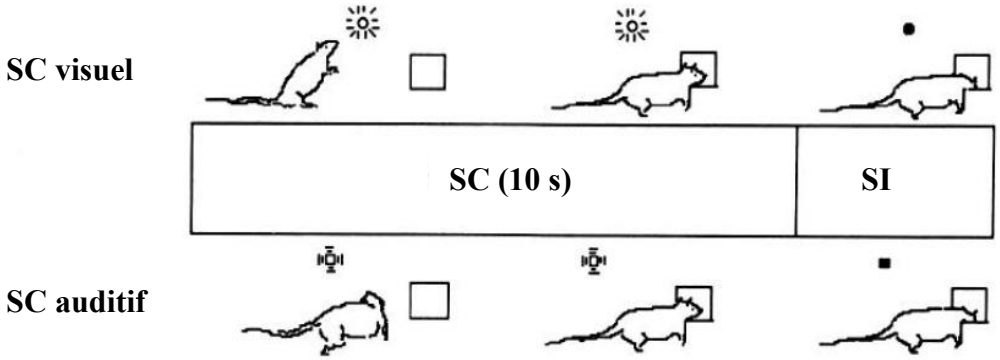


Figure I8: Les deux types de comportements observés durant le conditionnement Pavlovien appétitif. L'association d'un stimulus conditionné (10s) visuel (SC visuel) ou auditif (SC auditif) avec la nourriture s'accompagne du développement d'un comportement du redressement vers la lumière ou un comportement de sursaut orienté vers le son. Le nombre de visites de la mangeoire, illustré à droite du schéma, est enregistré pendant les 5s qui suivent le stimulus. D'après (Gallagher et al.,1990).

Ces réponses d'orientation disparaissent rapidement avec la répétition lorsqu'aucun événement biologiquement signifiant ne se manifeste à la suite de la présentation du stimulus nouveau. En revanche, si ce stimulus est suivi d'une récompense (procédure de conditionnement Pavlovien), les réponses d'orientations (RO) augmentent progressivement et deviennent des réponses d'orientation conditionnées. L'attention portée au stimulus augmente avec son association à la récompense. En parallèle, le comportement d'approche du magasin (RC) où est délivrée la récompense augmente également (Figure I8).

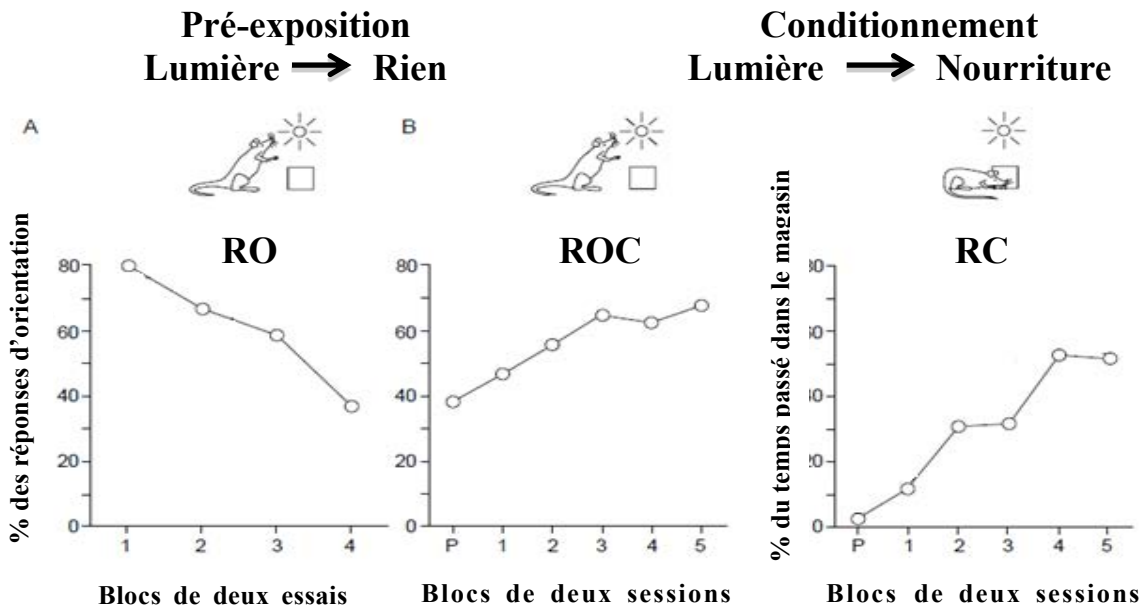


Figure 19: Les réponses d'orientations spontanées et conditionnées. Avant le conditionnement, le stimulus visuel seul provoque des réponses d'orientations (RO) spontanées (redressement vers la lumière) qui diminuent progressivement avec la répétition (phénomène d'habituation) (A). La présentation du stimulus suivie par la nourriture augmente les réponses d'orientation, on parle de réponses d'orientations conditionnées (ROC) (B). Le nombre d'entrées dans la mangeoire ou réponse conditionnée (RC) augmente progressivement avec la répétition de la présentation du stimulus visuel conditionné (SC). D'après (Gallagher et al., 1990).

En effet, une fois que la relation de causalité entre le stimulus et le renforcement est établie chez l'animal, le nombre de réponses d'orientation, au lieu de diminuer comme dans le cas des stimuli neutres pendant l'habituation, augmente progressivement et se maintient pour une durée beaucoup plus longue (figure I9). Ces RO vers le stimulus signifiant pourraient refléter la mise en place d'un processus d'encodage et de mémorisation des propriétés sensorielles du stimulus, nécessitant une attention répétée et prolongée de la part de l'animal. Ce comportement d'orientation conditionnée manifesté par ces animaux lors d'un apprentissage Pavlovien appétitif semble solliciter le noyau central de l'amygdale (CeA), en particulier sa partie médiane (CeAm). Les premières expériences ont réalisé des lésions au niveau du CeAm chez le rat, par injection bilatérale d'acide iboténique. Ces animaux subissent ensuite une habituation à un stimulus lumineux, puis une association Pavlovienne classique (Lumière-nourriture L-N) comme indiqué dans la Figure ci-dessous (Gallagher et al., 1990)

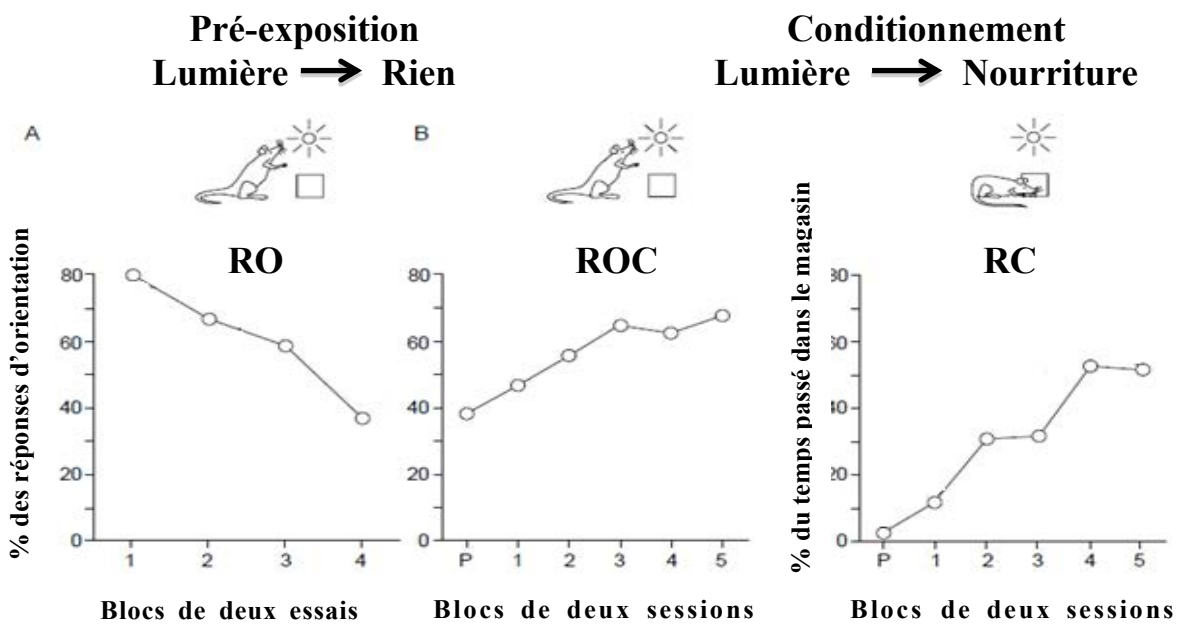


Figure I10: L'effet de la lésion du noyau central de l'amygdale sur les réponses d'orientation. Les deux groupes de rat lésés au niveau du noyau central (rond noir) et non lésés (rond blanc) diminuent leurs réponses d'orientation spontanées au stimulus en absence de nourriture (RO) (A). En présence de récompense, les rats contrôles augmentent leur nombre de réponses d'orientation conditionnées (ROC) alors que les rats lésés ne montrent aucune augmentation (B). Les visites de la mangeoire ou réponse conditionnée (RC) augmentent pour les deux groupes de rats lésés et non lésés (C). D'après (Holland & Gallagher, 1999).

Les résultats de ces expériences montrent que les animaux ont d'abord un taux élevé de réponses lors de la présentation d'un stimulus nouveau qui dure 10 secondes (Figure I10A). Ces réponses diminuent au fur et à mesure de la répétition du stimulus (phénomène d'habituation). Le même décours a été enregistré aussi bien chez les animaux porteurs de lésions du CeA que chez les animaux contrôles. Ni les réponses d'orientation inconditionnelles, ni l'habituation de ces réponses ne sont altérées par la lésion du CeA, ce qui indique que ce noyau n'est pas impliqué dans la capacité des animaux à traiter les informations sensorielles et leurs conséquences.

En revanche, quand le conditionnement commence et que le stimulus est suivi de la récompense (Figures I10B-C), les animaux avec lésion du CeAm sont incapables de développer les réponses d'orientation conditionnées vers ce stimulus comme les animaux contrôle, alors que les réponses d'approche du renforcement se développent normalement. Le CeA ne semble pas impliqué dans l'acquisition des réponses conditionnées dirigées vers la nourriture (visite de la mangeoire). De plus, ces résultats montrent que ni les capacités sensorimotrices, ni la motivation des animaux à apprendre la tâche ne sont altérées puisque

les animaux porteurs de lésion du CeA apprennent les conséquences de la présentation du stimulus lumineux comme les animaux contrôles. Ces données suggèrent, qu'en plus de son rôle établi dans l'apprentissage émotionnel, des circuits spécifiques à l'intérieur du complexe amygdalien impliquant le CeA contribuent à la régulation des réponses d'orientations conditionnées. L'augmentation des réponses d'orientation observées dans ces expériences pourrait refléter une augmentation de l'attention volontaire (ou *top-down*) portée au stimulus quand il est associé à une récompense. Dans ce cadre, la diminution des réponses d'orientation spontanées est possible parce qu'elles n'apportent aucune information signifiante pour l'animal. Le CeA est impliqué uniquement en cas de stimulus signifiant qui prédit et anticipe un événement à forte valeur motivationnelle pour l'animal. Le CeA serait donc impliqué de façon exclusive dans l'attention volontaire alloué à un stimulus qui anticipe un événement et semble différentiellement mobilisé quand il s'agit d'une attention *bottom-up* ou *top-down*.

À partir de ces résultats, on pourrait conclure que la régulation de l'attention, même volontaire vis-à-vis d'un stimulus signifiant, n'est pas assurée par les mêmes circuits neurobiologiques. Au sein de l'attention volontaire, on peut ainsi distinguer plusieurs composantes fonctionnelles. Les travaux de Holland suggèrent que le CeA est impliqué au moins dans deux fonctions comportementales qui interagissent dans le processus attentionnel. La première concerne la modulation des réponses d'orientation au début d'un apprentissage, vis-à-vis d'un stimulus signifiant ou qui commence à l'être pour un animal. La deuxième fonction intervient dans l'augmentation de l'associabilité d'un stimulus engagé dans une association sujette à des suppressions inattendues. Celle-ci implique, en plus du CeA, d'autres structures avoisinantes notamment au niveau du mésencéphale.

2-2-2- Le rôle de l'ATV et de la SN dans la surprise et la détection de l'erreur

Dans le but de comprendre le rôle du mésencéphale dans les apprentissages associatifs, de nombreux auteurs ont étudié le fonctionnement des neurones dopaminergiques et leur rôle dans la détection d'erreurs, aussi bien dans la SN que dans l'aire tegmentale ventrale (ATV). Ainsi, à travers des recherches électrophysiologiques, l'évolution de l'activité de ces neurones dopaminergiques a été analysée chez le singe, dans une situation d'apprentissage associatif instrumental. Au début de l'entraînement, la plupart des neurones dopaminergiques montrent une brève augmentation de la fréquence de décharge après la

réception de la récompense, cette activité pouvant traduire une réponse motivationnelle des neurones dopaminergiques lors de l'apprentissage appétitif. Après plusieurs jours d'entraînement, l'animal apprend à saisir le levier de réponse dès l'apparition du stimulus prédictif (ou conditionné) afin d'obtenir la récompense. Ce changement comportemental s'accompagne d'un transfert progressif de la réponse des neurones dopaminergiques : la récompense n'induit plus de réponse phasique, mais cette réponse apparait lors de la présentation du stimulus prédictif (SC). Après ou au cours de l'association stimulus-Nourriture, les décharges neuronales dopaminergiques n'apparaissent plus en présence de la nourriture mais à la seule présentation du stimulus (Schultz et al., 1993) (Figure I11B). En revanche, lorsque la récompense n'est pas délivrée après l'apparition du stimulus prédictif, l'activité des neurones dopaminergiques diminue sous son niveau de base (inhibition) au moment où la récompense aurait dû être reçue (Figure I11**C**). Ce phénomène est observé lorsque l'animal ne reçoit pas de récompense du fait d'un comportement erroné, mais aussi lorsque la récompense n'est pas délivrée par l'expérimentateur en dépit d'une performance correcte (Schultz, 1998, 2007).

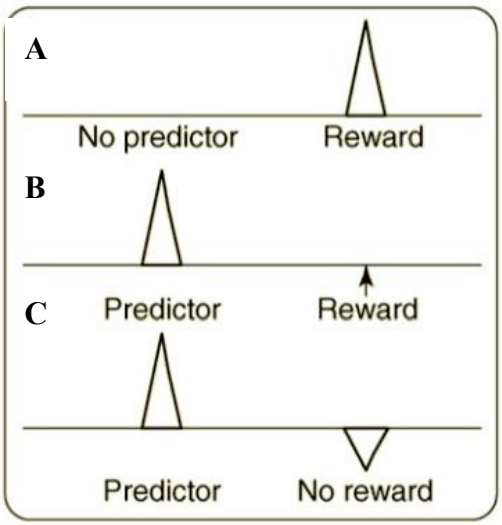


Figure I11: Schémas des réponses électrophysiologies des neurones dopaminergiques dans une association stimulus-récompense. L'absence de toute réponse à une récompense (Reward) prévue (predictor) après association (pas d'erreur de prédiction) (A), le codage d'erreur de prédiction au moment de la récompense peut présenter deux cas: une activation suite à une récompense imprévue (erreur de prédiction positive) (B), une dépression suite à une omission de la récompense prévue (erreur de prédiction négative) (C).(Schultz, 2007).

Ces résultats suggèrent que les neurones dopaminergiques déchargent en réaction à la suppression d'un événement prévu, en l'occurrence la récompense. Ils semblent réagir à une

erreur de prédiction. L'inhibition de leur activité en l'absence d'une récompense prédite indique un processus d'anticipation associé à la présence d'un stimulus (Schultz, 1998). À partir de ces résultats, on peut noter que la décharge neuronale dopaminergique se fait dans deux cas, d'abord suite à un stimulus qui commence à être signifiant, ce qui laisse supposer qu'un mécanisme d'encodage est en cours de réalisation et que ce mécanisme nécessite un processus attentionnel vers un nouveau stimulus qui devient signifiant. Le deuxième cas de décharge fait suite à une erreur de prédiction de la récompense ou tout simplement suite à un changement imprévu dans l'environnement, ce qui à son tour nécessite la mobilisation de l'attention. Les neurones dopaminergiques montrent deux patrons de réponse différents : dans le cas du stimulus signifiant, il y a une augmentation de décharge alors que lorsque la récompense prévue est supprimée, il y a une inhibition de l'activité enregistrée. L'opposition entre inhibition et activation des neurones dopaminergiques selon la présence du stimulus qui indique la récompense ou l'absence de la récompense suggère que le traitement de l'inattendue ou de l'erreur de prédiction est géré de façon différentielle. Ceci laisse penser que ces neurones pourraient être sous l'influence et le contrôle d'autres neurones tantôt inhibiteurs tantôt activateurs. De nombreuses études postulent le rôle du CeA dans le contrôle de ces processus, même si certains auteurs ont montré l'implication d'autres structures, comme l'habenula latérale, dans l'inhibition de l'activité des neurones dopaminergiques après la suppression de la récompense (Matsumoto & Hikosaka, 2007).

Le circuit CeA-SNc peut ainsi représenter un bon candidat et une importante source de régulation puisque plusieurs projections du CeA sont GABAergiques (Pitkänen et al., 1997; Swanson & Petrovich, 1998), même si on ne sait pas bien actuellement comment les projections majoritairement GABAergiques du CeA vers le SN pourraient gérer ces mécanismes. De plus, plusieurs discussions du rôle des neurones dopaminergiques dans la prédiction de l'erreur d'une récompense montrent également l'implication de l'aire tegmentale ventrale (ATV) plutôt que de la SNc (Ardenne et al., 2008; Eshel et al., 2016). Or, les travaux anatomiques montrent que très peu de neurones venant du CeAm projettent vers l'ATV (Kaufling et al., 2009). Ceci n'élimine pas une possible interaction entre l'ATV et le SNc dans le processus de la prédiction de l'erreur et du changement imprévu. Ces interactions pourraient impliquer des circuits indirects, par exemple, à travers l'hypothalamus latéral. Une autre possibilité est que l'ATV influence l'activité du CeA latéral. En effet, le CeA latéral, testé en présence de la lumière et de la nourriture, montre un niveau plus élevé d'activation neuronale (expression de « c-fos ») par rapport aux rats à qui on a présenté la lumière seule et ceci quelles que soient les conditions d'apprentissage. Sachant que le CeA latéral reçoit des

neurones dopaminergiques de la SNc et de l'ATV (Hasue & Shammah-Lagnado, 2002), il est possible que les informations liées à la récompense soient transmises de plusieurs aires dopaminergiques au CeA latéral, qui à son tour module la partie médiane du CeA (Hasue & Shammah-Lagnado, 2002).

En se basant sur les études réalisées jusqu'à présent, on ne peut pas conclure concernant le rôle des interactions entre système dopaminergique et amygdale dans les processus de prédiction ou d'encodage d'erreur et d'inattendu, mais nous défendons dans ce travail l'hypothèse de l'implication du circuit reliant le CeA à la SNc et au striatum, étant donné la riche interconnections entre SNc et CeA. Certains travaux étayent cette hypothèse en montrant le rôle du circuit reliant le CeA à la SN puis au striatum dorsal dans les processus attentionnels en particulier les réponses d'orientations vers un stimulus signifiant.

2-2-3-Le rôle de la voie ANS

Des études, en particulier issues de l'équipe de Holland, ont mis en relief l'implication du CeAm dans les réponses conditionnées d'orientation, à travers ses projections ipsilatérales vers la partie latérale de la substance noire (SNc), qui à son tour projette ipsilatéralement vers la partie dorsolatérale du striatum (SD).

L'implication la voie Amygdalo-nigro-striée (ANS) reliant la partie médiane du noyau central (CeAm) à la substance noire pars compacta (SNc) ou plus particulièrement la partie latérale de la substance noire (SNcl) et le striatum dorsolateral (SDL) dans le conditionnement des réponses d'orientation a été fréquemment testé en utilisant le paradigme des lésions croisées. Ce paradigme consiste à invalider la voie ANS tout en limitant le nombre d'interventions lésionnelles et en créant un système de contrôle avec les lésions des mêmes structures mais combinées différemment entre les groupes de rats. Ainsi, une destruction ponctuelle de la partie médiane du noyau central de l'amygdale (CeAm) par injection unilatérale d'acide iboténique est combinée à une dégénérescence des neurones dopaminergiques par injection de 6-OHDA dans la partie dorsolatérale du striatum (SDL) contralatéral. Le 6-OHDA injecté dans le SDL détruit de façon rétrograde les axones et les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de la SNcl (Dowd & Dunnett, 2005; Kirik et al., 1998). Cette combinaison lésionnelle très ciblée doit rendre la voie ANS dysfonctionnelle dans les deux hémisphères, puisque les projections du CeAm sur la SNcl sont ipsilatérales et que les projections de la SNcl vers le SDL sont également ipsilatérales (Gonzales & Chesselet, 1990). La lésion différentielle d'une seule composante de la voie dans chaque hémisphère doit suffire pour altérer le fonctionnement de la voie dans les deux hémisphères.

Le groupe contrôle réalisé pour vérifier l'hypothèse du rôle de la voie ANS dans les réponses d'orientation subit des lésions soit du CeAm et de la SDL ipsilatérales, soit des lésions focales unilatérales du CeAm seul ou du SDL seul. Cette lésion asymétrique est utilisée pour démontrer que les RO conditionnées dépendent de la régulation de la voie nigrostriée par le CeAm. Dans ce cas, la lésion asymétrique, comme la lésion bilatérale du CeAm devrait abolir l'acquisition des réponses d'orientation conditionnées.

Les expériences utilisant ces protocoles lésionnels montrent que la lésion croisée du SDL et du CeAm n'a aucun effet sur les réponses d'orientation spontanées à un stimulus lumineux neutre, c'est-à-dire non associé à un renforcement (Han et al., 1997). La Figure I12 représente les résultats d'expériences dans lesquelles 4 groupes d'animaux sont utilisés : le groupe contrôle (CTL), le groupe lésé avec lésion unilatérale du CeA (CN), le groupe avec lésion unilatérale du striatum (ST) et le dernier groupe, avec lésion croisée du CeA d'un côté et du striatum du côté opposé (CN/ST). Les 4 groupes d'animaux montrent un taux élevé de réponses en présence du stimulus neutre durant les premières séances. Ces réponses diminuent au fur et à mesure de la répétition du stimulus (phénomène d'habituation). Le même décours a été enregistré pendant une deuxième séance de présentation du stimulus neutre.

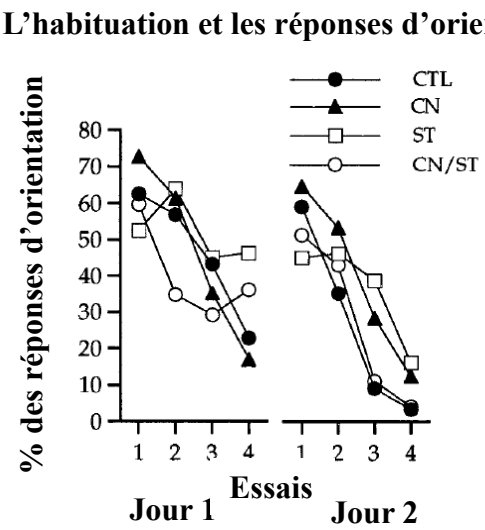


Figure I12: Les réponses au stimulus visuel durant deux sessions de présentation de stimulus lumineux seul. Les animaux des quatre groupes Contrôle (CTL), lésé du CeA de façon unilatérale (CN), lésé du striatum de façon unilatérale (ST) et avec lésion croisée du CeA d'un côté et du striatum du côté opposé (CN/ST). Les 4 groupes montrent les mêmes performances concernant les réponses d'orientation face à la nouveauté et l'habituation. D'après (Han *et al.* 1997).

Cependant, lorsque le stimulus est suivi d'un renforcement, les trois groupes d'animaux (contrôle ainsi que les deux groupes avec lésion unilatérale du CeA ou du

striatum) augmentent leur taux de réponses conditionnées au fur et à mesure des séances contrairement au groupe d'animaux avec lésions croisées (CN/ST) qui ne montrent aucun conditionnement des RO au stimulus conditionné (Figure I13A).

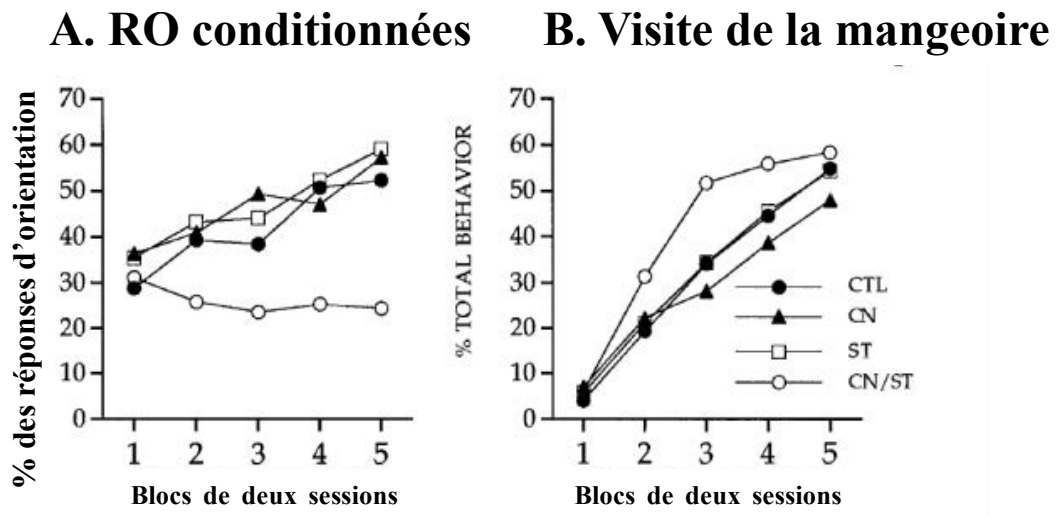


Figure I13: Réponses d'orientation conditionnées (A) et réponses d'approche du magasin (B) durant 10 séances pendant lesquelles le stimulus lumineux SC est associé à la nourriture SI. Seuls les rats avec lésions croisées CN/ST ne développent pas de réponse d'orientation conditionnées. Aucune différence des réponses d'approche du renforcement n'est constatée entre les différents groupes (CTL : groupe contrôle, CN : lésion du CeAm, ST: lésion du striatum, CN/ST : lésions croisées du CN et du ST) (D'après Han et al., 1997).

En parallèle, tous les groupes développent des réponses d'approches du magasin pendant la présentation du SC (Figure I3B). Le fait de rendre la voie ANS dysfonctionnelle par la lésion croisée empêche l'acquisition des réponses d'orientation vers le SC, alors que l'acquisition des réponses vers le SI reste intacte. Les lésions unilatérales des neurones dopaminergiques de la SNcl, du CeAm ou des lésions conjointes ipsilatérales de ces deux structures n'empêchent pas le développement des réponses d'orientation conditionnées (Lee et al., 2005).

Ainsi, la communication entre la partie médiane du CeA avec la partie latérale de la substance noire, elle-même connecté à la partie dorsolatérale du striatum a fait l'objet de plusieurs travaux, mais le rôle de chaque structure dans les réponses d'orientation conditionnées et plus particulièrement dans le processus attentionnel reste encore peu clair, même si certains travaux ont proposé quelques pistes. Il a été montré par exemple, que l'inactivation temporaire du striatum dorsolatéral par injection de lidocaïne combinée à une

lésion neurotoxique contralatérale du CeA perturbe de façon sélective l'augmentation des réponses d'orientation au SC pendant les premières sessions du conditionnement, tout en laissant intacts les réponses d'orientation spontanées et le comportement d'approche du renforcement. Lorsque l'inactivation du striatum cesse, une augmentation des réponses d'orientation apparait de façon immédiate (Han et al., 1997). Ces résultats permettent de conclure que la partie dorsolatérale du striatum n'est pas impliquée dans le conditionnement lui-même, mais serait plutôt impliquée dans l'expression de ce comportement (Han et al., 1997). Il s'avère en outre, et de façon similaire, que l'inactivation du SDL du même côté que la lésion du CeAm ne perturbe ni l'apprentissage ni l'expression des réponses d'orientation conditionnées (El-Amamy & Holland, 2006).

Par contre, la lésion qui déconnecte le CeAm de la SNcl bloque l'acquisition des réponses d'orientation conditionnées même si la communication entre les deux structures (CeAm et le SNcl) et le rôle de ces interactions dans les réponses d'orientation conditionnées est limité dans le temps. En fait, les projections neuronales qui relient ces deux structures sont actives uniquement au début de l'acquisition de ce comportement, mais une fois mis en place, le SNcl seul prend le relai et maintient l'information exprimé *via* le SDL sous forme de comportement d'orientation conditionnée (El-Amamy & Holland, 2006). L'ensemble de ces travaux suggère que la SNc est activée par le CeA pendant l'apprentissage et maintient les informations acquises de manière à pouvoir moduler les fonctions sensori-motrices du SDL au moment de l'action.

Ces travaux illustrent la dynamique d'acquisition et d'expression des réponses d'orientations dirigées vers un stimulus signifiant, étudiée dans le cadre de la mise en place d'un processus du conditionnement ou d'association. Il paraît donc que ce comportement conditionné ou en cours de conditionnement mobilise la voie ANS de façon différentielle selon le moment de l'apprentissage de la tâche et surtout le degré de fiabilité ou non des associations établies entre le nouveau stimulus et la récompense. Ainsi, et même si l'ensemble des expériences citées ci-dessus apportent des preuves solides concernant l'implication de la voie ANS dans la mise en place des réponses d'orientation conditionnées, il reste néanmoins à déterminer comment ce comportement peut refléter le mécanisme d'un processus attentionnel présent tout au long de l'apprentissage, depuis l'acquisition de la tâche jusqu'à son intégration systématique dans le comportement de l'animal. Ces travaux expliquent encore moins comment ce circuit communique ou non avec d'autres structures pour mettre en place ce processus attentionnel.

Un certain nombre d'études ont cherché à explorer les interactions reliant le CeA et la substance noire pars compacta (SNc) et leur rôle dans l'attention. Pour ce faire, ils ont quantifié l'activité du gène « c-Fos » dans ces structures après introduction de changements dans les tâches. Le but était d'étudier l'implication de la communication entre le CeA et la substance noire lorsque la relation entre le stimulus conditionnel et le stimulus inconditionnel est altérée. L'idée est de comprendre les mécanismes par lesquels le processus attentionnel volontaire se met en place et dans quelle mesure il implique le CeA ainsi que ses projections vers le mésencéphale. En effet, dans ces travaux qui ont étudié le rôle attentionnel des projections du CeA vers le mésencéphale dans l'apprentissage associatif, l'altération de la relation entre le SC et le SI est interprétée comme un évènement inattendu ou une surprise par rapport à une association déjà apprise. Cette altération ferait intervenir le processus attentionnel volontaire puisque la signification de l'information apportée par un stimulus dans une association prévue est perturbée. Ainsi, l'étude menée par Lee et collaborateurs en 2010 par exemple, avec des rats ayant reçu de la nourriture juste après un stimulus de façon imprévue montre une grande expression de « c-Fos » dans les neurones du CeAm qui projettent vers la SNcl, en comparaison de l'expression Fos dans les neurones du CeAm de rats qui ont toujours reçu la nourriture comme récompense. Ces auteurs observent donc une augmentation de l'activité neuronale au niveau du CeAm suite à la surprise provoquée par l'altération de l'association stimulus-rien qui se transforme en stimulus-nourriture.

Ce résultat semble à première vue en contradiction avec les résultats des travaux de Schulz réalisés sur les primates postulant que l'erreur de prédiction positive augmente l'activité des neurones dopaminergiques, en contraste avec la prédiction négative qui supprime l'activité des neurones dopaminergiques à travers les projections GABAergiques du CeA. L'arrivé d'une récompense imprévue est accompagnée par une augmentation de l'activité des neurones DA, augmentation censée être le résultat d'une diminution de l'activité du CeA (Schultz, 1998; Schultz et al., 1993). Cependant, il semble que le CeA soit également riche en neurones secrétant plusieurs types de peptides qui peuvent également moduler de façon dynamique les projections vers la SNc, ce qui complexifie les interactions entre CeA et neurones DA (Cassell et al., 1986). Ainsi, les résultats pourraient changer en fonction du moment où l'activité des neurones est mesurée, par exemple au moment de l'erreur de prédiction positive il pourrait que l'activité du CeA augmente permettant une libération accrue des neuromodulateurs qui continueraient à être actifs même quelques heures après leur libération même alors que le CeA quant à lui reste inactif. Toujours est-il que les activités neuronales qui permettent aux structures CeAm et

SNcl de communiquer et se contrôler mutuellement en cas d'erreur de prédiction ou tout simplement à la suite d'un changement de situation semblent contribuer à la rapidité de l'encodage et par conséquent à la vitesse de l'apprentissage de la tâche ou d'une association entre un stimulus et une récompense. On peut parler dans ce cas du processus d'associabilité. Ce processus d'associabilité a été étudié par Bucci & Macleod (Bucci & Macleod, 2007) dans la tâche de prédiction en série expliqué ci-dessus (Voir page 30). En effet, dans cette tâche la présentation d'un couple lumière-son, suivie d'une présentation de la lumière seule augmente l'attention vers le son, ce qui augmente donc son associabilité en présence de la nourriture et accélère l'association Son-Nourriture. Cette rapidité d'apprentissage est altérée lorsque qu'il y a une déconnection ou inactivation même transitoire entre le CeA et le SNc (Bucci & Macleod, 2007). En outre, en utilisant la même procédure, une importante expression de « c-Fos » a été détectée immédiatement dans le CeA de rats soumis à une présentation de lumière seule par rapport à ceux qui ont eu l'association lum-son seulement. Ces résultats confirment l'idée selon laquelle les neurones du CeA sont actifs en cas de changement imprévu et non attendu et pas seulement actifs à l'absence ou à la présence de la nourriture (Bucci & Macleod, 2007).

L'ensemble de ces résultats montre à l'évidence l'importance de la communication entre le CeA et la SNc en cas de surprise ou nouveauté lors d'une association. On peut donc émettre l'hypothèse d'une remobilisation attentionnelle volontaire suite à l'altération de l'association ou tout simplement l'apprentissage d'une nouvelle association signifiante. Cette remobilisation attentionnelle exige une interaction entre le CeA et la SNc puisque l'activité neuronale a été détectée massivement dans ces deux structures, même s'il existe d'autres travaux qui montrent l'implication d'autres structures voisines. En effet, le processus d'encodage ou de détection de l'erreur a été également attribuée à une autre structure, la substantia innominata/noyau basal (SI/nBM) qui est à son tour connue pour son rôle dans le traitement de la surprise (Bucci et al., 1998; Chiba et al., 1995; El-Amamy & Holland, 2006). En effet, de nombreuses études insistent sur l'implication du système cholinergique du prosencéphale et le rôle qu'il peut jouer dans la régulation du processus attentionnel. Par exemple, la lésion neurotoxique de la SI/nBM produit un déficit dans la tâche de réaction temporelle dans laquelle des rats doivent localiser et répondre rapidement à un stimulus visuel (Robbins et al., 1989). De façon similaire, la lésion des neurones magnocellulaires cholinergiques par injections de l'immunotoxine 192 IgG-saporine réduit la rapidité d'apprentissage dans la tâche adaptée du paradigme de (Chiba et al., 1995; Wilson et al., 1992). Premièrement, il semble que ces neurones cholinergiques du prosencéphale basal

possèdent des projections vers un certain nombre de régions corticales et seraient impliqués dans la modulation des processus de traitement des informations sensorielles au niveau cortical (Sarter & Bruno, 1997). Ceci suggère une possible utilisation des données sensorielles dans le processus attentionnel. Deuxièmement, ces projections cholinergiques vers le cortex sont-elles mêmes modulées par les afférences venant du noyau central de l'amygdale. Par exemple, l'activité du cortex est étroitement liée à l'activité du prosencéphale basal, qui est à son tour bloquée par la lésion du CeA (Kapp et al., 1979). Les études anatomiques des projections du CeA vers le prosencéphale basal confirment ces résultats (Jolkkonen & Pitkanen, 1997).

L'ensemble de ces données, couplées aux résultats des études précédentes, laisse supposer que la lésion du CeA interfère avec les performances dans plusieurs tâches d'apprentissage associatif impliquées dans le traitement attentionnel d'un stimulus conditionné. L'implication du CeA dans la modulation de certains aspects des processus de traitement du stimulus conditionnel pourrait non seulement passer par ses projections vers la SNc, mais également à travers ses neurones projetant vers le prosencéphale basal.

2-2-4-Le processus attentionnel entre l'associabilité et les réponses d'orientation

Des événements importants sont capables d'interrompre le traitement de stimuli en cours. Typiquement, les nouveaux stimuli qui se déclenchent de façon brusque (par exemple bruits soudains, apparition d'objet dans le champ visuel) déclenchent des réponses d'orientation (RO) qui incluent souvent des mouvements orientés vers le stimulus, des redressements ainsi que d'autres comportements comme des réponses autonomes, telles qu'une augmentation de la fréquence cardiaque et une activité neuronale caractérisée comme la vigilance (Holland, 1977). Ces comportements suggèrent une mobilisation d'un processus de traitement de l'événement. Avec la présentation répétée d'un stimulus sans renforcement, ces comportements d'orientation inconditionnée disparaissent. Cependant, si le stimulus est à plusieurs reprises associé avec les boulettes de nourriture, les RO réapparaissent. En comparaison avec d'autres procédures de contrôle, il s'avère que cette potentialisation des RO est un processus du traitement Pavlovien (Holland, 1979). Il semble que ces réponses d'apprentissage reflètent et dirigent l'attention vers les événements qui ont une importance biologique à travers l'apprentissage associatif. Cependant, les rats, mêmes porteurs de lésion du CeAm, sont capables d'acquérir des réponses conditionnées dirigées vers le magasin et ont montré des réponses d'orientation inconditionnée intactes avant l'association stimulus-

nourriture. Ainsi, les déficits d'orientation conditionnée observés lors de l'association Stimulus-Récompense ne sont pas dus aux déficits généraux d'apprentissage et, par conséquent, ces déficits ne sont pas non plus dus à l'implication d'une forme d'associabilité. Bien que l'acquisition de RO conditionnée et l'augmentation de l'associabilité induite par la surprise exigent l'intégrité du circuit ANS, le traitement par le cerveau de ces deux fonctions, réponses d'orientation conditionnées et associabilité, semble diverger. Par exemple, bien que la déconnection du CeAm du SI/NBM ou du cortex pariétal postérieur élimine l'augmentation des performances induite par la surprise dans le traitement du SC, il n'empêche pas l'acquisition des RO conditionnées (Bucci et al., 1998; Chiba et al., 1995). En outre, bien que la fonction de la SNc soit critique pour l'acquisition et l'expression des réponses d'orientations conditionnées (El-Amamy & Holland, 2006, 2007), aucun argument ne permet d'allouer un rôle à la SNc dans l'expression de l'augmentation de l'associabilité précédemment acquise (Lee et al., 2008).

Même si les RO et le phénomène d'associabilité sont des processus qui relèvent de l'attention, il semble qu'ils ne soient pas assurés par les mêmes mécanismes. Il est possible que la mise en place de la force associative soit mesurée pendant un apprentissage associatif linéaire, c.à.d. lorsque la situation d'apprentissage est stable (en l'absence d'erreur de prédiction), alors que l'associabilité est un mécanisme spécifique, qui sollicite une forme d'attention suite à une erreur de prédiction.

2-2-5-Le processus attentionnel orienté vers l'apprentissage versus l'action

À partir des résultats de la tâche de prédiction en série, on peut constater que le changement d'attention suite à un imprévu ne produit pas nécessairement un changement dans le traitement de l'événement en cours. Par contre, il pourrait y avoir des conséquences sur le contrôle de l'action et la mise en place d'un nouvel apprentissage c.à.d. un effet sur l'associabilité du stimulus, d'où l'hypothèse d'une séparation dans les mécanismes impliqués dans la modulation de l'attention dans une action en cours ou ceux sollicités pour la mise en place d'un nouvel apprentissage.

Cette hypothèse est plausible par rapport au modèle de Pearce-Hall (1980), dans lequel le changement d'associabilité n'a pas un effet direct sur les performances en cours mais joue un rôle d'accélérateur dans un nouvel apprentissage. Un certain nombre de tâches comportementales est utilisé pour examiner l'attention dans une action en cours chez les rats. La tâche la plus utilisée consiste à présenter un stimulus devant lequel les rats doivent répondre par un comportement en sa présence et un autre comportement en son absence

(Sarter, 1998) d'où la nécessité d'entretenir une attention soutenue afin d'exprimer le comportement approprié. Dans une autre tâche, le rat fait face à un ensemble possible de trous illuminés qui exige de l'animal une réponse rapide à la présentation du stimulus (Robbins, 2002). La sollicitation de l'attention est maintenue par la dégradation des paramètres physiques des stimuli (leurs durées et leurs intensités) mais également en introduisant des évènements distracteurs ou en altérant les relations établies entre les évènements dans la tâche (par exemple en changeant la densité des essais ou en altérant les signaux d'alerte). Pour étudier le processus attentionnel en cours d'action, le paradigme de «la réaction temporelle de la série à 5 choix» ou RT5C a souvent été utilisé (Robbins, 2002). Dans cette expérience, les rats ont d'abord été entrainés à émettre un nombre de 3-7 réponses (nez dans un trou, NP). Après 5 s d'un signal d'alerte, un de ces trous est rapidement illuminé (0.5-1 s) et le rat doit répondre pendant un intervalle de 1-5 secondes pour avoir une récompense. Seules les réponses correctes dans les trous illuminés sont renforcées par des boulettes de nourriture. Même si les différentes performances sont mesurées, cette étude s'est focalisée sur la probabilité, la précision et la latence des réponses. Une fois les performances stabilisées, des sollicitations attentionnelles sont introduites par des diminutions de la durée des stimuli (0,10 ou 0,25 secondes), par introduction de stimuli sonores distracteurs durant les essais ou en changeant l'intervalle entre le début du signal d'alerte et la présentation des stimuli. Finalement, différentes lésions ont été effectuées. En complément avec d'autres données (Muir et al., 1996), les résultats montrent que la perturbation du système cholinergique ou du cortex préfrontal médian (CPFm) altère la précision et la latence des réponses, mais rarement le déroulement de la tâche elle-même (Maddux et al., 2007). Il a également été montré que des altérations semblables étaient observées après des lésions du CeA (Holland et al., 2000). De plus, l'effet de l'altération de la relation S-R a été testé en introduisant un renforcement partiel des réponses, après un renforcement continu. À la différence des résultats obtenus dans la tâche de «RT5C» décrite chez les rats contrôles, dégrader la relation prédictive stimulus-renforcement a altéré toutes les réponses au stimulus. Cette diminution des réponses était particulièrement évidente après l'introduction des distracteurs supplémentaires. Au choix, les animaux préfèrent orienter leurs comportements vers le stimulus fiable plutôt que les stimuli peu probables. Ainsi, alors que ce type de changement était censé augmenter l'associabilité du stimulus selon le modèle de P-H, il a en fait exercé l'effet opposé sur la capacité du stimulus à contrôler l'attention dans l'action.

À partir de ces résultats, on peut tirer plusieurs conclusions à propos de la nature de l'attention dans l'apprentissage associatif et dans l'action. D'abord, le rôle de l'attention dans

l'apprentissage et l'action sont séparables. Plusieurs études suggèrent des distinctions dans les processus cérébraux quand les rats allouent l'attention à l'apprentissage d'une nouvelle information, différant des processus pour agir ou entamer une action sur la base des informations précédemment acquises. En outre, les preuves comportementales de ces expériences indiquent que bien que les changements attentionnels au cours de l'apprentissage suivent le modèle de P-H (1980), l'attention déployée dans l'action ne peut pas être interprétée dans ce cadre. Par exemple, dans ces expériences, comparées à des prédicteurs fiables du renforcement, les prédicteurs non fiables contrôlent mieux l'attention dans l'apprentissage, mais moins bien dans l'action. Le processus attentionnel orienté vers un stimulus en cours d'action est peu influencé par de légères modifications de traitements sensoriels ou par des réponses d'orientations (Gallagher et al., 1990; Holland, 1977) qui aurait comme conséquence l'augmentation (ou la diminution) de l'associabilité immédiate du stimulus. Le changement attentionnel se produit en raison d'un processus cumulatif d'essais successifs et d'une synergie du traitement à des niveaux multiples de systèmes neuraux.

3- Les autres circuits neuronaux impliqués dans les processus attentionnels

Dans ce travail, j'ai identifié des parties de circuits cérébraux impliquées dans l'augmentation ou la diminution de l'associabilité de stimulus, dans l'erreur de prédiction et dans les réponses d'orientation. Cependant, ces circuits peuvent avoir des fonctions beaucoup plus larges et d'autres circuits neurobiologiques sont susceptibles également de jouer des rôles importants dans l'attention dans des tâches d'apprentissages associatifs. Par exemple, certains chercheurs ont montré l'implication du cerveau antérieur, des systèmes corticaux et hippocampiques dans les apprentissages associatifs. Par exemple, des études ont montré le rôle du système hippocampique dans la diminution de l'associabilité de stimulus et le rôle du système amygdalo-cortical dans l'augmentation de l'associabilité. De façon plus précise, certaines données suggèrent que le système amygdalo-cortical est impliqué dans l'augmentation de l'associabilité en cours d'action lente et le système hippocampique impliqué dans la diminution de l'associabilité en cours d'action rapide. Une dynamique temporelle opposée relie semble-t-il ces deux régions cérébrales et contribue au contrôle et la mise en place de l'apprentissage associatif (O'Reilly & Rudy, 2001).

Concernant le rôle des systèmes cholinergiques, bien que ces systèmes soient certainement très étudiés, il est peu probable qu'ils soient les seuls critiques dans les

processus attentionnels dans l'apprentissage associatif, à côté des systèmes dopaminergiques. Les neurones non cholinergiques dans le cerveau antérieur modulent également l'activité néocortical en réponse aux stimuli externes et une telle modulation est altérée par la modification des relations associatives entre les stimuli et les renforcements (Lin & Nicolelis, 2008). De même, bien qu'il y ait une spécialisation du CPFm dans l'attention en cours d'action et du cortex pariétal postérieur (CPP) dans l'attention orientée vers le stimulus pendant l'apprentissage, là encore il y a beaucoup d'exceptions à cette double dissociation (Maddux et al., 2007). La plupart des descriptions du fonctionnent du CPP dans l'attention ont été effectuées chez l'humain et chez les primates. Ces études soulignent le rôle de ces structures dans la sélection du comportement dans l'action et dans de nombreux processus attentionnel de type «*bottom-up*» plutôt que dans le processus « *top-down* » (Buschman & Miller, 2007).

Ces modèles de l'attention dans l'étude associative, tel que le modèle de Pearce et Hall P-H (1980), ont fourni un cadre productif dans lequel on peut étudier des relations entre des régions différentes du cerveau et des manifestations variées de comportements. Cependant, ces cadres ne devraient pas constituer des limites à notre investigation expérimentale afin de comprendre comment les systèmes neuronaux intègrent de multiples fonctions psychologiques et comportementales.

4-le rôle de la voie ANS dans les processus attentionnels après automatisation

4-1-Le rôle de la voie nigro-striée dans le processus d'automatisation

4-1-1-Le rôle du striatum dans le processus d'automatisation

L'implication du striatum dorsal dans les automatismes est un fait établi (R. J. McDonald & White, 1993). Il serait à l'origine du développement de la relation S-R, en particulier sa partie dorso-latérale. En effet, des lésions du striatum dorsolatéral réalisée par des injections de NMDA empêchent la mise en place des performances instrumentales sur-apprises qui restent sensibles à une modification de la valeur motivationnelle du renforcement (Yin et al., 2004). Ces résultats montrent le maintien de contrôle des performances par le renforcement même après un entrainement excessif. D'ailleurs, notre équipe (Faure et al., 2005) a montré que la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNpc par une déplétion dopaminergique au niveau du striatum latéral, altère le passage d'une performance dirigée vers un but en l'occurrence le renforcement, à des performances automatiques

soutenue par la seule association S-R. Les animaux lésés maintiennent une réponse instrumentale intentionnelle sous la dépendance du renforcement après sur-apprentissage.

Il serait donc très intéressant de comprendre le rôle de la dopamine ou de la voie nigro-striée dans la mise en place de ce mécanisme.

4-1-2-Le Rôle de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire pars compacta dans le processus d'automatisation

Dans les tâches associatives, la répétition des essais permet au stimulus et/ou au contexte de devenir prédicteur du renforcement ou de sa disponibilité : le stimulus conditionné (SC) dans le cas de la tâche Pavlovienne, le stimulus discriminatif (SD) pour la tâche instrumentale signalée et le contexte dans le cas de la tâche instrumentale non signalée. Ce processus associatif permet au stimulus et/ou au contexte d'acquérir une valeur motivationnelle élevée.

Parmi les premières études à proposer une relation directe entre les neurones dopaminergiques chez les animaux soumis aux apprentissages instrumentaux et l'acquisition par ces animaux d'un automatisme comportemental, se sont focalisées sur les analyses de l'activité électrophysiologique des neurones au cours de l'apprentissage (Ljungberg, Apicella, & Schultz, 1992). Ces études ont montré que le taux de décharges des neurones dopaminergiques du complexe SNc/ATV augmente en relation avec l'augmentation de la valeur motivationnelle acquise par une stimulation associée au renforcement lors de l'apprentissage instrumental, mais décroît après sur-apprentissage en parallèle de la réduction de la valeur motivationnelle du stimulus. Ces résultats laissent supposer, qu'après surentraînement des animaux soumis à l'apprentissage instrumental, les neurones dopaminergiques de la SNc et l'ATV sont moins actifs au niveau électrophysiologique et au niveau de la libération de dopamine dans les structures cibles. Or, même si le taux de décharges des neurones dopaminergiques augmente, au cours de l'apprentissage, initialement lors de l'apparition du renforcement appétitif, puis lors de la présentation des stimuli sensoriels associés au renforcement (Schultz et al., 1993), ils diminuent voire s'estompent après sur-apprentissage en présence de renforcement. A la fin de l'apprentissage, ces neurones restent cependant actifs aux stimuli prédicteurs du renforcement. La décharge des neurones dopaminergiques au stimulus plutôt qu'au renforcement serait un signal possible de stabilisation des performances, celles-ci deviennent sous le contrôle du stimulus et non sous le contrôle du renforcement. Alors qu'après sur-apprentissage, on s'attendrait que cette décharge neuronale au stimulus deviendrait encore moins importante puisque l'animal a automatisé son

comportement avec peu de changement.

4-1-3-Le Rôle du cortex dans le processus d'automatisation

Il a été montré que des lésions réalisées avant l'apprentissages de la partie latérale du striatum dorsal, mais non de la partie médiane, entraînent la préservation de la sensibilité à la dévaluation du renforcement après sur-apprentissage d'une tâche instrumentale (Yin et al., 2004). La partie latérale du striatum dorsale semble donc impliquée dans la mise en place des automatismes comportementaux et sa lésion entraîne le maintien de la dominance du renforcement sur la performance. Par ailleurs, des lésions du cortex infralimbique avant apprentissage entraînent également le maintien d'une performance sensible à la dévaluation même après sur-apprentissage (Killcross & Coutureau, 2003). De plus, l'inactivation du cortex infralimbique (IL), après sur-apprentissage, entraîne la réapparition d'une performance sensible à la dévaluation et donc au but de l'action. Pour ces auteurs, le cortex infralimbique inhibe l'influence de l'association R-Rft sur la performance, permettant ainsi la prise de contrôle par l'association S-R et la formation de l'automatisme. En effet, ces auteurs supposent, comme Dickinson, que l'association R-Rft n'est pas « perdue » lors de l'automatisation. Cependant, si Dickinson suppose que ce processus R-Rft perd le contrôle sur la performance au cours du sur-apprentissage, Killcross et Coutureau font l'hypothèse d'un processus actif d'inhibition de ce contrôle, c'est à dire que les deux processus coexistent et restent en compétition l'un contre l'autre, et qu'ils sont réversibles.

4-1-4- L'amygdale et la valeur motivationnelle des stimuli dans le processus d'automatisamtion

Une des structures clef dans l'acquisition d'une valeur motivationnelle par un stimulus associé à la consommation d'un renforcement est l'amygdale.

Les études lésionnelles ont montré le rôle spécifique du complexe basolatéral dans divers aspects de la fonction motivationnelle dans des protocoles de conditionnement appétitif Pavlovien. Par exemple, des lésions du BLA chez le rat entraînent des déficits d'apprentissage d'un conditionnement Pavlovien de second ordre, des déficits dans des procédures instrumentales de renforcement secondaire, ainsi que dans des tâches de potentialisation de la consommation de nourriture par un stimulus conditionnel Pavlovien (Hatfield et al., 1996; Holland et al., 2002). Les auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle les lésions du BLA empêchent l'acquisition d'une valeur renforçante conditionnée par le SC. Finalement, des lésions du BLA provoquent une insensibilité à un changement de la valeur motivationnelle du renforcement par une aversion gustative dirigée sur le renforcement (Hatfield et al., 1996). Ce résultat met en avant le rôle spécifique de cette partie de l'amygdale dans le processus par lequel un SC est capable d'activer la représentation actuelle de la valeur motivationnelle du

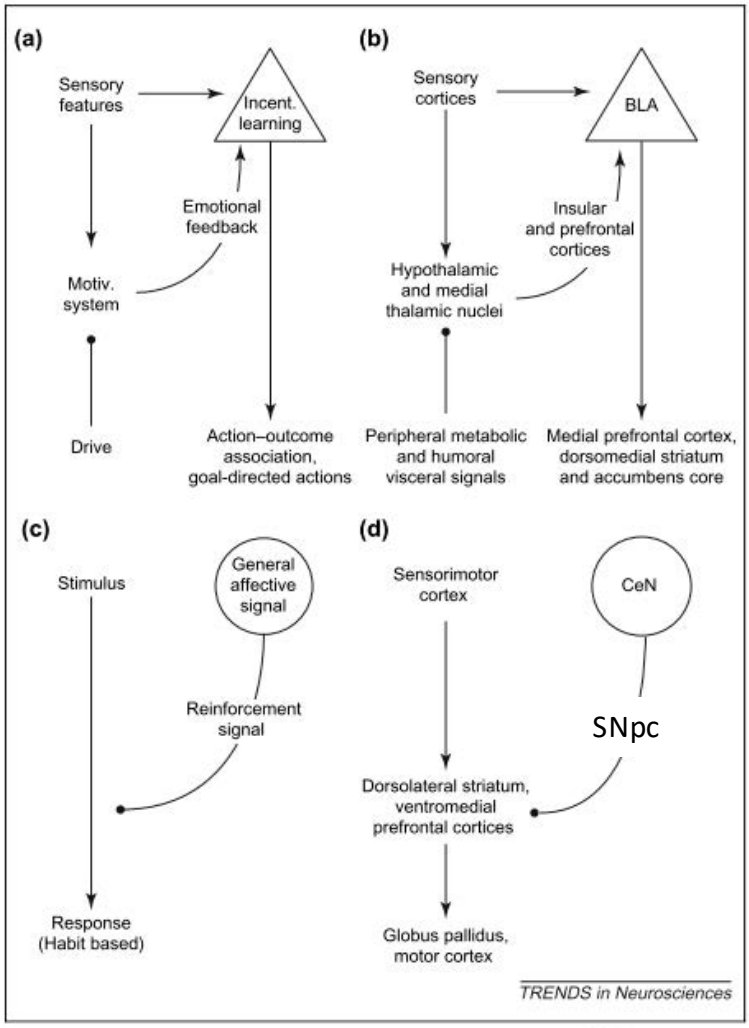
renforcement.

De plus, la lésion du BLA diminue l'effet d'une dévaluation du renforcement et l'effet de la dégradation de la contingence, sans perturber l'acquisition de la réponse instrumentale. Ces animaux lésés se comportent comme s'ils avaient acquis la tâche sans former d'association entre la réponse et le renforcement, ce qui revient à supposer que les animaux ont acquis la performance comme un automatisme, uniquement sous-tendu par une association S-R (Balleine et al., 2003). En fait, l'acquisition d'une représentation du renforcement au cours de l'apprentissage instrumental semble perturbée par des lésions du BLA, privant les animaux de l'accès en mémoire à une représentation précise du renforcement codant ses qualités sensorielles. Ils n'auraient alors accès qu'à une représentation du renforcement en tant qu'événement renforçant. Tous ces résultats indiquent que le BLA est très important dans le codage de la représentation du renforcement avec toutes ses caractéristiques sensorielles, et dans l'acquisition d'une valeur motivationnelle par un stimulus associé à un renforcement, que ce soit dans un conditionnement Pavlovien ou un apprentissage instrumental.

Quant au noyau central de l'amygdale ou le CeA, certaines études suggèrent qu'il joue un rôle dans l'association entre un stimulus prédictif et les propriétés émotionnelles et affectives des évènements auxquels ce stimulus est associé (Balleine & Killcross, 2006). Le CeA semble impliqué dans la mise en place des réponses affectives générales dans une association stimulus-réponse permettant un effet mobilisateur indépendamment de la spécificité du renforcement qui est derrière la réponse. En effet, le modèle du processus du renforcement instrumental est basé sur deux processus : le premier est impliqué dans l'association entre les stimuli environnementaux de la récompense instrumentale et le processus motivationnel spécifique ; le deuxième est impliqué dans l'association entre les caractéristiques sensorielles et le *feedback* émotionnel. Le premier processus s'appelle « *l'incentive learning* » (Voir figure I14). Il s'agit d'un processus par lequel les caractéristiques sensori-perceptives des évènements appétitifs comme aversifs acquièrent une signification affective. La signification affective est nourrie par le feedback émotionnel, qui est à son tour modulé par la rencontre entre le processus motivationnel moteur qui est la faim ou la soif et le renforcement. *L'incentive learning* peut contrôler la direction et l'intensité des performances instrumentales aussi bien directement qu'indirectement. Donc, l'amygdale et de façon particulière le noyau basolatéral est impliqué dans la mise en place de la valeur du renforcement vers lequel l'action instrumental est orientée, au début de l'apprentissage. Cependant, après le sur-apprentissage où la relation Stimulus-Réponse domine, l'élément

motivationnel qui maintient l'acquisition de l'automatisme par opposition à l'action dirigée vers un but, a pour origine le système affectif. Cet élément agit comme un catalyseur qui maintient et renforce la connexion entre les représentations sensorielles et motrices. Le signal affectif aurait pour source le CeA et non le BLA. Ce mécanisme se met en place grâce au contrôle du CeA via les afférences dopaminergiques qui projettent vers le striatum dorsolatéral et en collaboration avec les projections du CeA vers le cortex préfrontal ventromédian impliqué dans le contrôle motivationnel de l'automatisme (Balleine & Killcross, 2006).

L'ensemble de ces résultats plaide en faveur d'un rôle de l'amygdale dans ce qu'on appelle *l'incentive learning*, capable de mobiliser la réponse ou l'action aussitôt que les indices prédictifs sont perceptibles. Le BLA serait primordial dans la mise en place d'une valeur motivationnelle spécifique au renforcement et le CeA serait derrière la valeur affective générale, les deux noyaux, le BLA et le CeA, formant « *l'incentive learning* » qui joue un rôle crucial dans le comportement automatisé.



D'après Balleine and Killcross 2006

Figure I14 : Le rôle de l'amygdale dans « *l'incentive learning* » instrumental

4-1-5-Le rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée dans le processus d'automatisation

Si le rôle de la voie ANS dans les réponses d'orientations vers un stimulus discret dans un apprentissage Pavlovien est de plus en plus établi, un rôle de la voie ANS dans la mise en place de l'automatisation a été récemment étudié. Lingawi et al (Lingawi & Balleine, 2012) ont montré que la partie antérieure du noyau central de l'amygdale est impliquée dans l'acquisition de l'automatisation et que le CeA antérieur agit avec le striatum dorsolateral au moment du transfert d'une action dirigée vers un but à une action automatisée. Le surentrainement a rendu le groupe de rats contrôles insensible à la dévaluation du

renforcement induite par aversion gustative, alors que la lésion bilatérale du CeA antérieur réduit cette insensibilité et augmente l'influence de la dévaluation sur les performances des rats lésés. Donc même après un surentrainement, l'action dirigée vers un but est maintenue chez le groupe lésé du CeA antérieur de façon bilatérale. En outre, la lésion du CeA antérieur et du striatum dorsolateral du côté opposé (Voie ANS) produit le même effet en altérant l'automatisation de l'action. Par contre, la lésion du striatum dorsolatéral effectuée du même côté que la lésion du CeA, permet les mêmes performances que chez les rats contrôles qui continuent à appuyer sur la pédale même après la dévaluation. La déconnexion entre le CeA antérieur et le striatum dorsolateral dans le même hémisphère est insuffisante pour perturber l'automatisation après la dévaluation.

Ces résultats montrent l'implication de la voie ANS dans le processus d'automatisation même s'ils n'expliquent pas clairement le rôle joué par chaque structure et comment ces structures interviennent pour inhiber la relation stimulus-réponse.

5-CONCLUSIONS

L'attention est un processus complexe qui fait appel à plusieurs phénomènes et qui s'établit grâce à un ensemble de réseaux neuronaux. Les RO, le phénomène d'associabilité ainsi que l'erreur de prédiction en sont les plus symptomatiques. Cependant, il semble que ces différents phénomènes ne sont pas assurés par les mêmes mécanismes. De plus, les mécanismes impliqués dans l'augmentation et la diminution de l'associabilité semblent également indépendants. Bien que le modèle de Pearce et Hall fournisse quelques règles théoriques par lesquelles l'attention sélectionne le mécanisme approprié, les données neurobiologiques suggèrent que le CeA, en collaboration avec le système cortical, par la nature de leur fonctionnement, sont critiques pour l'augmentation rapide de l'associabilité du SC induite par la surprise. Parallèlement, le système hippocampique, par un fonctionnement plus lent, est essentiel pour des pertes plus progressives de l'associabilité, qui se produisent quand des événements sont bien prévus.

Les changements de l'associabilité diffèrent donc, selon les circonstances dans lesquelles ils se produisent, l'associabilité en cas d'erreur de prédiction diffère de celle produite en cas d'exactitude de prédiction. L'associabilité dépend également des objectifs à atteindre lors d'une tâche. Ainsi, les mécanismes de l'associabilité dans d'apprentissage diffèrent de ceux déployés lorsqu'une action est en cours. Les études suggèrent des

distinctions dans les processus cérébraux impliqués lorsque les rats allouent l'attention à l'apprentissage d'une nouvelle information, processus différant des processus mis en jeu pour agir, ou entamer une action sur la base des informations précédemment acquises. Le premier processus ferait appel aux projections CeA-CPFm, tandis que le deuxième solliciterait le CeA-CPP.

En outre, l'associabilité d'un SC composé (AX), est traitée différemment selon qu'il s'agit d'une sous-prédiction ou d'une sur-prédiction du renforcement. Ainsi, dans le phénomène de Blocage/Déblocage, la sous-prédiction du SI est considérée comme une erreur de prédiction qui provoquerait l'augmentation de l'associabilité du SC (A) et par conséquent le déblocage, tandis que la sur-prédiction du SI a peu d'effet sur l'associabilité du SC (A). Bien qu'il présente un modèle d'explication pertinente, la distinction entre les deux modes attentionnels possibles, *top-down* et *bottom-up*, rajoute une couche de complexité à la compréhension des mécanismes plus qu'il n'en résout. Se pose entre autre la question de la place de l'associabilité du SC dans chaque type de processus et circuits neurobiologiques empruntés.

Nombreux sont les travaux, qui ont mis au jour l'importance des réponses d'orientations conditionnées, dans le déclenchement de l'associabilité du SC de façon particulier et le processus attentionnel d'une manière plus générale dans des tâches d'apprentissages. Le rôle du circuit ANS paraît déterminant dans la mise en place des réponses Pavloviennes conditionnées. Même si les mécanismes de l'associabilité du SC se sont montrés plus ou moins indépendants de ceux sollicités dans le cas des RO, certains réseaux neuronaux, en particulier le CeA, semblent faire le lien entre les différents circuits.

En conclusion, l'exposition à des tâches d'apprentissage est susceptible de solliciter plusieurs processus, ayant des conséquences multiples, des changements directs et indirects de l'efficacité du SC, ainsi que de l'efficacité du SI. Le processus attentionnel est le mécanisme qui accompagne et coordonne ces changements le long de ces apprentissages et à travers les différents modes de leurs expressions.

Conclusions et projet de thèse

A travers l'ensemble des travaux cités précédemment, nous avons cherché à mieux comprendre comment l'associabilité et les erreurs de prédiction altèrent le processus du traitement du stimulus et peut-être le renforcement et ainsi l'apprentissage. Nous avons constaté que l'attention n'est pas sollicitée de la même manière qu'il s'agisse de l'apprentissage ou des réponses comportementales. Elle est également impliquée de façon différentielle entre les deux processus «*bottom-up*» et «*top-down*», même si les limites entre ces deux processus attentionnels, orientés vers un but pour le «*top-down*» et sollicités par la saillance des stimuli pour le «*bottom-up*», sont moins nettes et complexes. Un stimulus neutre peut être associé à une nourriture et acquérir une signification biologique à travers cette nourriture et devient capable de mobiliser facilement l'attention. Ce processus serait ainsi capable à faire appel à l'attention «*top-down*» (Marshall et al., 2006). Il semble donc important d'imaginer plusieurs circuits neuronaux qui représentent différents types d'informations sensorielles, moteur, état interne, et mémoire et qui entrent en synergie en offrant plusieurs combinaisons possibles et plusieurs entrées, à travers lesquels sont modulés des comportements lors d'un apprentissage. La distinction entre attention en cours d'action et attention dans l'apprentissage peut refléter une telle modulation à différents niveaux du traitement de stimulus. Le processus de sélection en compétition qui aide à éliminer les informations distractrices et à focaliser l'attention sur le stimulus le plus saillant et le plus approprié, peut suivre des mécanismes différents selon le type de traitement. Ainsi, dans une tâche, l'animal orienterait la part la plus importante de son attention aux évènements déjà connus et fiables pour pouvoir accomplir des bonnes performances et très peu d'attention serait réservé au nouvel apprentissage contrairement à ce que prédit le modèle de Pearce-Hall, ce qui rend ces modèles d'apprentissages plausibles dans une fenêtre restreinte de comportements.

Du point de vue neurobiologique, dans l'ensemble, ces résultats soulignent, même si les données actuelles de la littérature sont moins tranchées, au moins le rôle pivot du CeA, en particulier la partie médiane, dans le contrôle de la voie SNcl-SDL, ainsi que les projections cortico-cholinergiques (Maddux et al., 2007) dans le processus de la détection de l'erreur ou de l'inattendu. Bien qu'en relation étroite avec le processus attentionnel, ce mécanisme de détection du changement propose des explications qui prennent en compte le changement une

fois l'association entre un stimulus et une récompense ou entre deux stimuli établie. Il intègre très peu le rôle de l'attention dans le maintien de la vigilance tout le long du comportement et très peu de données expliquent comment ces circuits sont responsables de la dynamique du contrôle de l'attention, l'initiation, le désengagement ou le changement attentionnel. On peut imaginer que ces systèmes attentionnels sont anatomiquement séparés et que le CeA joue le rôle de chef d'orchestre de l'ensemble de ces circuits pour assurer une bonne coordination. De plus, le CeA pourrait être impliqué dans les réponses d'orientations conditionnées mais il est également impliqué dans le processus d'automatisation. Ainsi, et afin d'apporter quelques éléments de réponses dans la compréhension du processus attentionnel, nous avons choisi de reprendre le principe de lésions croisées utilisées chez l'équipe de Holland afin d'étudier le rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée dans le processus attentionnel chez le rat, mais cette fois-ci dans une tâche instrumentale et non Pavlovienne comme c'est le cas pour l'équipe de Holland. Configuré de la sorte, nous avons pu suivre l'apprentissage et l'associabilité entre un stimulus sensoriel discret avec une réponse instrumentale (appuis sur une pédale pour l'obtention de nourriture). Nous avons également pu, contrairement aux travaux de Holland, étudier l'évolution du processus attentionnel pendant et après automatisation de la tâche instrumentale. Une tâche d'erreur de prédiction ou de surprise a été mise en place également pour décortiquer le mécanisme comportemental de nos animaux contrôles comme lésés de la voie Amygdalo-nigro-striée.

Une partie de nos résultats est présentée avec plus de détails dans l'article qui suit.

Article: Role of the amygdalo-nigro-striatal circuit in attentional processing of an overtrained instrumental signal

Role of the amygdalo-nigro-striatal circuit in attentional processing of an overtrained instrumental signal

Mouna Es-Seddiqi, Valérie Doyère et Nicole El Massioui

Institut des Neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI), UMR 9197, Université Paris Sud, CNRS, Université Paris Saclay, Orsay, 91405, France

Running title: Amygdalo-nigro-striatal circuit and habit

Text pages:
Figures:
Tables: 1
Abstract (150 mots max):
intro (500 mots max) :
discussion (1500 mots max)

Corresponding author: N. El Massioui, Institut des Neurosciences Paris-Saclay (Neuro-PSI), UMR 9197, Université Paris Sud, CNRS, Université Paris Saclay, Orsay, 91405, France.
Phone: 01 69 15 49 78; Fax: 01 69 15 77 26; email: nicole.elmassioui@u-psud.fr

Key words: central nucleus of amygdala, nigro-striatal pathway, habit formation, devaluation, rat.

Introduction

Two-factor theory assumes that the control over instrumental responding maintained by a signal arises from the implicit Pavlovian contingency between the signal and the outcome that occurs if subjects perform the required instrumental response (Mowrer, 1947; Rescorla and Solomon, 1967; see Dickinson et al, 1995). During initial training, the instrumental performance is goal directed and essentially controlled by an action–outcome association timely available when the signal is presented to the subjects. After extensive training, the performance becomes essentially signal-driven (stimulus–response (S–R) association) and the shift from goal-directed action to habit is supposed to reflect an increasing domination of the S–R association on behavior with overtraining (Adams and Dickinson, 1981; Dickinson, 1985).

The last decades propose a crucial role of striatum in instrumental learning and in habit formation. First, the lateral part of the dorsal striatum has been implicated specifically in performance on procedural tasks (White, 1989, 1997; Packard and McGaugh, 1996; Devan and White, 1999; Devan et al., 1999; Featherstone and McDonald, 2004). Second, goal-directed actions and S–R habits formed during learning of an instrumental behavior have been shown to rely on a frontostriatal neural network. Rats with lesions or inactivation of the medial part of the striatum (DMS) or the prelimbic part of the prefrontal cortex are no longer able to perform a goal directed action but rather display habit-based performance (Balleine and Dickinson, 1998; Killcross and Coutureau, 2003; Yin et al., 2005; Tran-Tu-Yen et al., 2009). Conversely, rats with lesions or inactivation of the lateral part of the dorsal striatum (DLS) or the infralimbic part of the prefrontal cortex are unable to develop habitual responding and their behavior remains dominated by the goal of their actions (Blundell, Hall, and Killcross, 2003; Yin, Knowlton, and Balleine, 2004). Moreover, the main DA afferences to the dorsolateral striatum arise from the lateral part of the Substantia Nigra pars compacta nucleus (nigrostriatal pathway) whose degeneration induces DA deafferentation of the dorsolateral striatum and thus prevents the development of routine S–R performance, leaving instrumental behavior under A–O control that is persistently sensitive to modification of the motivational value of the reward (Faure et al., 2005).

Based on anatomical and functional studies, it has been proposed that the central nucleus of amygdala (CeA) may modulate the nigrostriatal pathway via projections from the

medial part of the CeA (CeAm) to the lateral part of the SNc (pars lateralis) (Krettek & Price, 1977; Gonzales & Chesselet, 1990; Shinonaga et al, 1992; Han et al, 1997; Lee et al, 2005; Fudge & Haber, 2000). Neurotoxic lesions disconnecting the CeAm from the DLS prevent rats from expressing normal conditioned orienting responses to a functionally meaningful stimulus (Gallagher et al., 1990; Han et al., 1997). This suggests that the integrity of the CeAm-SNc-DSl (ANS) circuit play a crucial role in attentional processing to the conditioned stimulus during learning.

To explore further the role of the ANS pathway in signal processing during training and overtraining of an instrumental task, we first studied the effects of the ANS disconnection on habit development during overtraining of a signaled instrumental task. We then assessed the role of the ANS pathway in updating attentional processing in the same instrumental task but using a novel signal.

MATERIALS AND METHOD

Two separate experiments were conducted in this study. The first experiment assessed the effect of disconnecting the medial central amygdala-Substantia nigra-dorsolateral striatum (ANS) circuit on an overtraining induced signal-lever press habit. The ANS disconnection was done by lesioning the medial central amygdala (with ibotenic acid) in one hemisphere and inducing dopaminergic depletion in the contralateral nigro-striatal pathway (through 6-OHDA injections in the lateral striatum). Ipsilateral lesions and Sham operated animals complete the design (see figure 1). The purpose of the second experiment was to assess the role of the ANS circuit in assigning a specific versus a general emotional value to the conditioned stimulus after habit learning. The effects of disconnecting the ANS circuit on a stimulus-stimulus transfer test was assessed in animals with contralateral or ipsilateral ANS lesion compared to bilateral medial amygdala lesion.

EXPERIMENT 1: Role of the ANS circuit on S-R (light-lever-press) habit formation

Animals: Sixty five male Sprague-Dawley rats (Charles River, France), weighing from 280 to 300 g, were housed in pairs in a temperature- and humidity-controlled colony room and maintained under a 12h light-dark cycle (23°C, 41%, light on at 8:00 AM). On arrival in the laboratory, rats were given free access to food and water for two weeks and handled on a daily basis. Experiments were conducted in accordance with the guidelines established by the European Communities Council Directive (2010/63/EU Council Directive Decree) for compliance and use of laboratory animals.

Experimental groups (Figure 1): Four experimental groups were designed: (1) *CeA lesion* (group AMY): Bilateral lesion of the medial part of the central nucleus of the amygdala. In rats, this part of the CeA has been shown to project directly to the substantia nigra pars

compacta (SNc; Lee et al, 2005); (2) *Contralateral lesion (group CONTRA)*: the medial part of the CeA was lesioned in one hemisphere and a DA lesion of the nigrostriatal pathway was performed in the contralateral hemisphere; (3) *Ipsilateral lesion (group IPSI)*: both CeA and nigrostriatal pathway were lesioned in the same hemisphere. This lesion should spare the pathway and thus be a control of contralateral lesions; (4) *Pseudo lesion (SHAM group)*: animals were subjected to exactly the same treatment except the micropipette was not introduced in the brain.

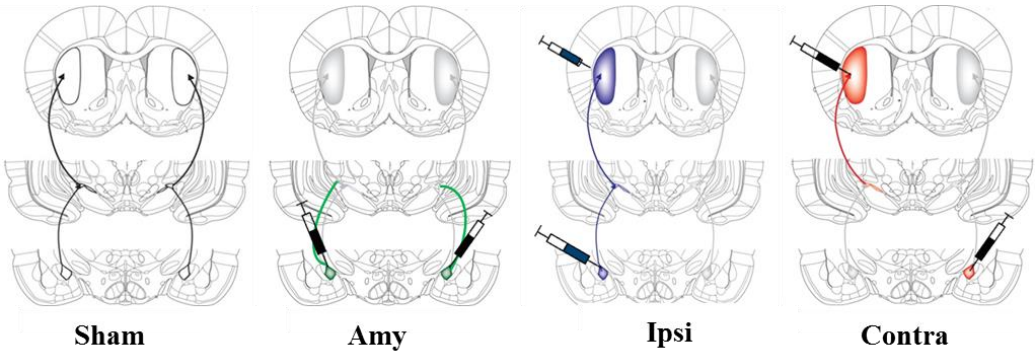


Figure 1: Schema of the different lesions.

Surgical procedures: Rats were anaesthetized with pentobarbital (Sanofi, Libourne, France; 50 mg/kg) and received one 0.1 ml injection of atropine (0.25 mg/ml, i.m, Laboratoire Aguettant, Lyon, France) to prevent respiratory problems. They were then placed in a stereotaxic frame on a thermal barrier to maintain their body temperature (37-38 °C). Two types of neurotoxins were injected (depending on the experimental groups) through a glass micropipette (internal tip diameter: 70-80 µm) glued to the needle of a 10-µl Hamilton syringe filled with liquid paraffin solution at a rate of 0.1µl/min: Ibotenic acid (0.2 µl, 10 µg/µl) was injected in the central nucleus of amygdala (CeA) at the following sites: AP: ± 2.56, ML: ± 3.9, DV: -7 relative to bregma (Paxinos et al., 1986); 6-OHDA (0.3 µl/site, 5 µg/µl) was injected in the lateral striatum at two different sites relative to bregma: AP : + 0.2,

ML : ± 3.6, DV: - 5.6 and – 4 (anterior site) and AP : - 0.8, ML : ± 3.9, DV : -5.6 and – 4 (posterior site). These injection sites were close to the caudate putamen (CPU)/globus pallidus junction where the nigral dopaminergic axons ascend along the internal capsule and enter the CPU as described by Kirik et al. (1998). Glass micropipettes were left in place for 5 additional minutes. After surgery, animals were given an injection of Valium (0.1 ml, i.p, 0.2 %, Roche, Neuilly-sur-Seine, France) to avoid seizures.

Apparatus: Animals were trained in six identical Skinner boxes (Campden Instruments, Cambridge, UK) placed in a dark sound-attenuating cubicle ventilated by an exhaust fan (sound intensity 40 dB). Skinner boxes (34.3 cm height x 50.8 cm width x 34.3 cm depth) were from heavy-duty aluminum except for the clear Plexiglas front wall, which formed a downward opening door. On the left wall, a pellet dispenser delivered precision pellets (Campden, 45 mg) into a magazine located in the middle of the left wall. Rats could access the food by pushing with their nose a hinged flap suspended at the magazine aperture. Three lamps (2 W each) were disposed on this panel in a triangle manner: one central light was mounted 7 cm above the magazine entry and two lateral lights were mounted apart it two cm below. On the opposite wall, a lever was located 10 cm from the back wall and 3 cm away from the floor. The floor of the chambers was composed of 16 rods (0.47 cm in diameter made out of stainless steel and spaced 0.95 cm apart). A house lamp was located in the roof of the chamber. A single loudspeaker was mounted in the back part of the ceiling through which an auditory stimulus (1200 Hz, 80 dB) could be delivered. The Skinner boxes were connected to a computer via an interface through which stimulus, lever-presses, and magazine entries could be monitored and recorded.

Behavioral procedures (Figure 2): Two weeks after surgery and a week before training, rats were placed on a restricted diet to maintain 85% of free-feeding body weight. **Pre-training phase:** On day 1, animals were placed in Skinner boxes for a 30 min session. Levers were

removed and the reinforcement consisted in one precision pellet delivered at variable intervals ranging between 20 and 100 s, with an average of 60 s (VI60 schedule). On days 2 and 3, levers were inserted in boxes and each lever press was reinforced by one precision pellet (CRF schedule). The session ended when rats obtained 50 reinforcements or after 30 min. In case of failure, rats were submitted to a second session on the next day. From the 4th to 7th day, pressing the lever led to pellet delivery with a variable interval schedule ranging between 10 and 40 s with an average of 20 s (VI20 schedule) for 30 min.

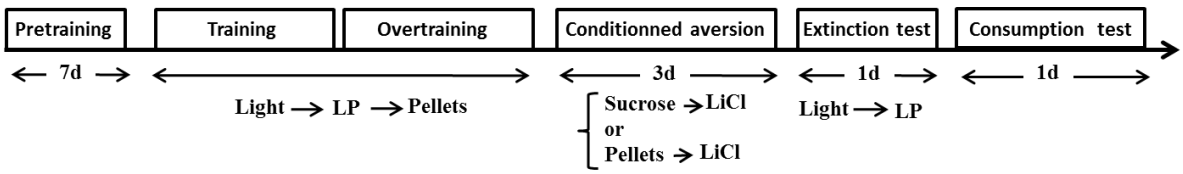


Figure 2: Flow-chart of the first experiment. d: days; LP: lever-press; LiCl: lithium chloride.

Training and overtraining phase: 30 presentations of 10 s flashing of the central light (0.5 s on/0.5 s off) was delivered at variable intervals ranging from 30 to 80 s, with an average of 45 s. After the offset of the stimulus, a 5s period allowed animals to obtain pellets by pressing the lever. Number of actions were recorded during the 5 s preceding the stimulus, during the stimulus (average of the two 5s periods of light) and during the 5s post stimulus. The discrimination learning phase terminated when rats reached a predetermined criterion: a coefficient of acquisition was calculated from the rate of actions recorded during the stimulus divided by the rate of actions before plus during the stimulus. Thus, a coefficient of acquisition of 0.5 corresponds to an equivalent rate of responding before and during the stimuli, i.e. no learning of the stimulus signaling value. The coefficient of acquisition will tend toward 1 when the rate of actions increases during the stimuli and decreases in between the stimuli. Based on preliminary studies, the criterion is reached and learning phase ends

when the coefficient of acquisition reaches 0.7. After reaching the criteria, all rats were overtrained for 12 more sessions.

Conditioned aversion: After completion of overtraining sessions, animals of each lesion group were assigned to two different subgroups counterbalanced on their performance during previous learning sessions: devalued groups which underwent a taste aversion procedure with the food pellets (i.e. the current reinforcer) and non-devalued groups which underwent a taste aversion procedure with a new food (sucrose pellets). From the beginning of the experiment, all animals were habituated to eat sucrose pellets in their home cages to avoid neophobia. Conditioned taste aversion was carried out in the operant chamber with the lever removed. One hundred pellets (50 food or 50 sucrose pellets) were placed in the magazine and rats were allowed 15 min access to it prior to being given an intraperitoneal injection of Lithium chloride (LiCl: 5 ml/kg of body weight, 0.3 M; Sigma Aldrich) in the colony room. This procedure was repeated for 3 consecutive days.

Extinction test: On the following day, levers were reinserted in boxes and all groups were submitted to a single 20 min extinction test in which 15 non-reinforced light stimuli were randomly delivered. The number of lever presses and the number of magazine entries were analyzed during the stimulus.

Choice consumption test: Five minutes after the extinction test, all groups of rats were given a choice test during which a small dish containing 100 food and 100 sucrose pellets was placed in front of the magazine in the operant chamber with the lever retracted. Rats were given free access to this dish for 10 min. The number of pellets eaten was recorded.

EXPERIMENT 2: Role of the ANS circuit on signal transfer

Experimental groups: Twenty eight male Sprague Dawley rats (Charles River, Lyon, France) were subjected exactly to the same treatment as previously. Four groups were carried

out (Sham (n=6), Contra (n = 12), Ipsi (n = 11) and Amy (n = 5)) with the same surgical procedure. These three groups were trained and overtrained as detailed in experiment1 except that the duration between surgery and learning was four weeks instead of two. After overtraining, animals were directly subjected to a transfer test using a novel stimulus (a tone).

Orienting responses: Disconnecting the CeA from the SNc-DLS circuit has been shown to prevent the development of orienting responses to the stimulus during Pavlovian conditioning (Han et al., 1997). The influence of the ANS circuit on orientating responses toward an instrumental signal was assessed. In our situation, the flashing light could be considered as an occasion-setter, indicating the moment during which food is available. The occurrence of orienting responses was examined before and during instrumental conditioning. First, habituation of unconditioned responses to the stimulus was examined in one session consisting of four unreinforced 10 sec-flashing light presentation, with averaged ITI of 170 sec. Two categories of behavior were considered (Han et al., 1997): rearing characterized by standing on the hind legs with both front legs off the floor and head movements oriented toward the stimulus. Conditioned orienting responses were examined during signal presentations in the twelve first trials of instrumental learning. All orientation responses (OR), observed during the presentation of the stimulus, are recorded and analyzed offline.

Transfer on a new signal: After overtraining, rats were submitted to a new instrumental signal, a tone. The aim was to measure the ability of the different groups to transfer responses from the overtrained light to a new stimulus, i.e. to generalize the signal value from one known stimulus to a new stimulus, signaling reward availability. The animals were subjected to one session using the same protocol as during training and overtraining but with a tone stimulus. The number of lever presses and magazine entries were recorded during the stimulus.

Immunohistochemical analyses: After completion of the behavior, rats were killed with an overdose of pentobarbital (120mg/kg, i.p; Sanofi, Libourne, France) and perfused transcardially with 100 ml of 0.9% sodium chloride containing 0.5% heparine and 1% sodium nitrite, followed by 300 ml of 4% paraformaldehyde (4°C) in 0.1M phosphate buffer (PB). Brains were removed, post-fixed for 4 hours at 4°C in the same fixative, and immersed in a graded series of sucrose phosphate-buffered solutions (12%, 16% and 18%). Serial coronal sections (40 µm thick) were cut on a freezing microtome and collected in an anatomical series. Sections were stored at –20 °C in a cryoprotective solution (30% glycerol and ethylene glycol in 0.1M PB).

Extension of nigro-striatal lesion**:** Tyrosine Hydroxylase (TH) was used as a marker of dopamine neurons in the Substantia Nigra pars compacta, dopamine processes in the striatum (Björklund and Lindvall, 1984). Free floating sections were pre-incubated in PBS (*phosphate buffered saline)* containing 5% Normal Goat Serum (NGS) and 0.2% Tritone for 60 min at room temperature. Sections were then incubated for 72 hr in cold room (4°C) in PBS containing 5% NGS, 0.2% Tritone and the TH antibody (diluted 1:10 000, Sigma, Saint Quentin Fallavier, France). Sections were rinsed and placed after in secondary antibody (diluted 1:200, Sigma, Saint Quentin Fallavier, France) for 1h30 in temperature room. Tissue was then transferred to ABC complex solution using Vectastain standard Elite ABC kit for 1h30 in temperature room. Sections were then processed by DAB (0.5g/l) reaction containing nickel in equivalent quantities of DAB and 0.04% of H202. The reaction was stopped by rinsing in water and the sections were mounted on gelatin coated slides. Reconstruction of the extension of TH labeling in SNc and striatum was done by microscopically examining sections with reference to the stereotaxic atlas of Paxinos and Watson (1986) and chemoarchitectoneic atlas of Paxinos et al. (1999a,b). To define clearly the extent of lesion in the SN, we measured the loss of the DA cell bodies and DA fibers in pars compacta and pars

reticultata of the SN. In the dorsal striatum, the loss of DA innervations was measured using TH immunochemical labeling of DA fibers.

Extension of amygdala lesion: sections were stained with Nissl to identify immunostained structures and measure extension of the lesion.

Statistic: Behavioral data were analyzed with contrast analysis of variance (ANOVAs; Rouanet et al., 1990).

RESULTS

1) Role of the ANS circuit on S-R (light-lever-press) habit formation

***Immunohistochemistry*:** Several rats were discarded due to inacceptable lesions. The final number of rats for each group were: Sham (n=16), Contra (n=17), Amy (n=15), Ipsi (n=17). 6-OHDA injected in the lateral striatum induces a retrograde degeneration of DA neurons in the lateral part of the SNc and, as a consequence, a loss of DA fibers in the lateral striatum (Figure 3A). At the striatal level, the DA depletion of the lateral striatum is nearly complete (80-90%) and mainly localized between -0.26 et -1.80 mm from Bregma. There is no difference in extension of the loss of TH labeled neurons between Contra and Ipsi animals (Figure 3B; $F<1$). At the SNc level, degeneration of about 70% of DA neurons of the lateral part of the nucleus was observed (Figure 3C) with no between groups (Contra and Ipsi) difference (Figure 3D). At the central nucleus of amygdala level, the larger lesion of the medial CeA is observed at the most posterior site (-2.56 from bregma; Figure 3E). Lesion of the medial part of the nucleus represents about 70% of the total CeA at these coordinates and there is no between groups difference (Figure 3F).

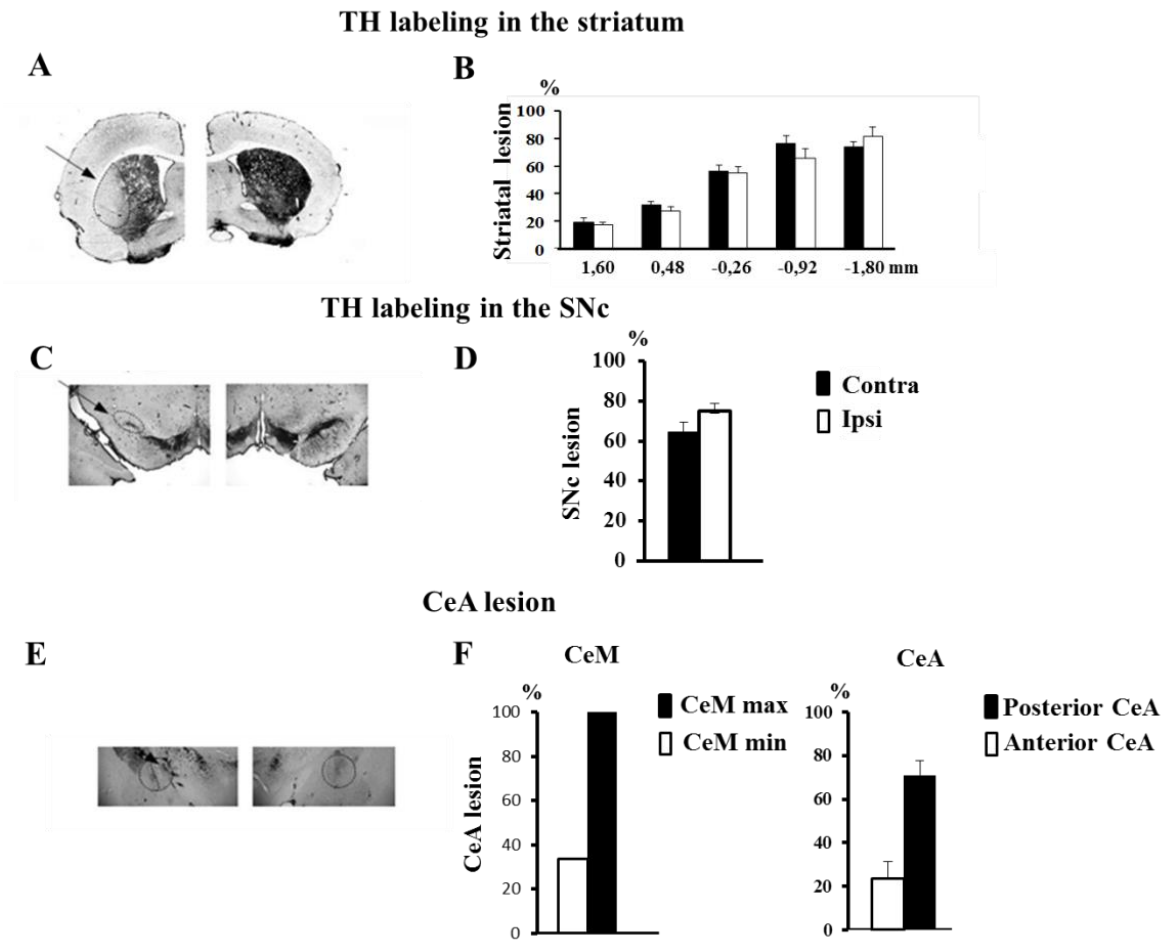


Figure 3: A: TH labeling in the striatum (left: lesioned side, right: non-lesioned side); B: histograms represent the average percentage of the lesioned area in the dorsal striatum. Surfaces are presented according to an anterior-posterior axis relative to Bregma (1.60 mm, 0.48 mm, -0.26 mm, -0.92 mm, -1.80 mm) (Paxinos et al., 1986). C: TH labeling in the substantia nigra pars compacta (SNc) (left: lesioned side, right: non-lesioned side); D: histograms represent the percentage of lesioned area in the SNc at -5.20 mm relative to Bregma. E: TH labeling in the CeA, indicating the lesion in the medial part of the nucleus; F: left histograms represent the maximun and minuimun lesioned area in the CeM at AP: -2.56 (Paxinos et al., 1986); right histograms represent the average percentage of lesioned area in the anterior (AP: -1.80) and posterior CeA (AP: -2.56) relative to Bregma. Data are expressed as means + SEM.

***Behavioral training and overtraining (data not shown)*:** A global coefficient of instrumental learning was used as an index for reaching the learning criterion. All groups required the same number of sessions to reach the criterion ($F<1$). Analysis of the number of lever-presses during the light signal in the first 16 first learning sessions when no group still reached the criterion, showed a significant increase of performance with training sessions ($F(15, 930) = 72.15$; $p <0.001$) and no difference between groups ($F(3,62)= 1.28$; ns). In parallel, the mean

number of magazine entries decreased from session to session ($F(15,930) = 28.35$; $p < 0.01$), with no between group difference ($F<1$). During the 11th sessions of overtraining, the number of lever presses per sessions still slightly increased ($F(10,620)= 6.20$; $p < 0.01$) with no difference between groups ($F(3,62)=1.57$, ns). All animals reached a stable plateau of magazine entries ($Fs<1$).

Conditioned Taste aversion (Figure 4A): The three consecutive daily LiCl injections produced a robust conditioned aversion shown by a decreased number of eaten pellets whatever the type of food ($F(2,116) =258.54$; $p < 0.001$). However, the association between the pellets consumed and illness was more rapid when rats were conditioned with sucrose pellets than with food pellets ($F(1,58)= 10.50$; $p < 0.01$). This difference could be due to a "latent inhibition type" effect due to the habitual consumption of food pellets in the learning context. There was no difference between the different lesion groups ($F(7,58) =2.12$; ns).

Consumption test (Figure 4B)**:** In order to assess the aversive value acquired by the two different foods, pellets were presented simultaneously in a different context 24 h after the last session of conditioned aversion. All rats showed a strong conditioned aversion to the devalued food regardless of the type of pellet associated with illness ($ps<0.001$).

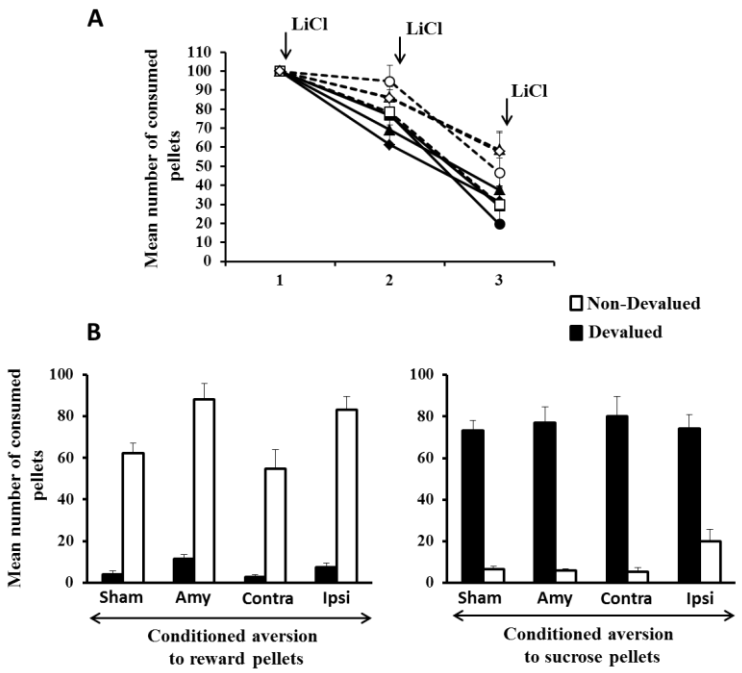


Figure 4:
A: conditioned taste aversion: number of consumed food (pellets or sucrose) after Lithium Chloride (LiCl) injections. Devalued animals: open symbols and dotted lines; Non-devalued animals: black symbols and black lines. Circle: Sham; Triangle: Ipsi; Diamond: Amy; Square: Contra.
B: Consumption test: mean number of consumed pellets (left histograms) or sucrose pellets (right histograms) for devalued (taste aversion with food pellets; black histograms) or non-devalued (taste aversion with sucrose pellets; white histograms) groups.

Extinction test **(Figure 5):** All groups showed a rapid extinction of lever pressing with trials repetition ($F(2,114)= 79.58$; $p <0.001$), with no between group difference ($F<1$). Sham, Amy and Ipsi groups were no more sensitive to reward devaluation (no devaluation effect; Sham and AMY: $Fs<1$; IPSI: $F(1,57)=2.12$, $p=.15$). However, animals from the Contra group remained sensitive to devaluation, showing less responding to the light after outcome devaluation ($F(1,57)= 4.54$, $p=0.037$). There was no significant interaction ($p>.05$).

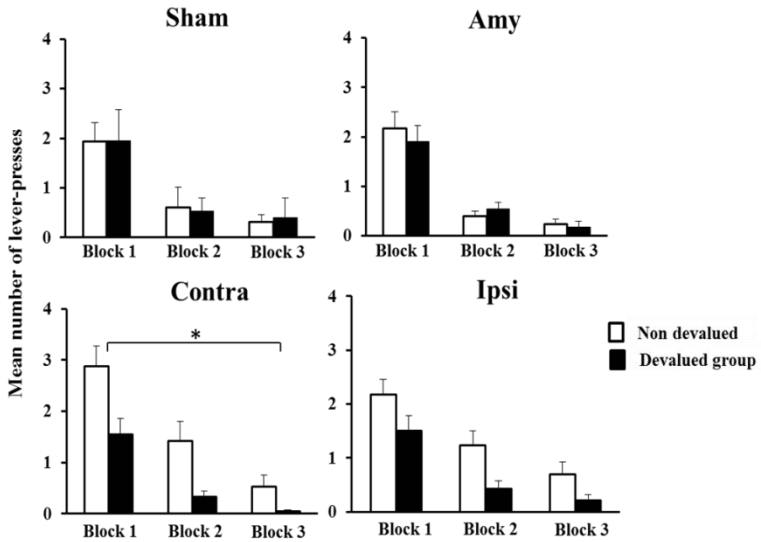


Figure 5 : Devaluation test : Mean number of lever-presses for the different groups during presentation of the light in extinction. White histograms: non-devalued animals; Black histograms: devalued animals.

2) Role of the ANS circuit on signal transfer to a new stimulus

***Immunohistochemistry*:** Several rats were discarded due to inacceptable lesions. The final number of rats for each group became: group Contra (n=10), group Amy (n=4), group Ipsi (n=9), group Sham (n=6). As in experiment 1, the DA depletion in the lateral striatum is nearly complete and mainly localized between -0.26 and -0.92 mm from Bregma. There is no difference in extension of the TH labeled neurons between Contra and Ipsi animals. At the SNc level, degeneration of the lateral part of the nucleus was similar as the one observed in experiment 1 with no between groups (Contra and Ipsi) difference. At the central nucleus of amygdala level, the larger lesion of the medial CeA is observed at the most posterior site (-2.56 from bregma) and lesion represents about 80% of the total CeA at these coordinates.

Behavioral training and overtraining:

Orienting responses: During habituation to the light, unconditioned orienting responses appeared on the first trial and decreased with stimulus repetition. There was no between groups difference and no group x session interaction (Fs<1). During the first learning trials, orienting responses remained stable in all lesion groups, with no between group difference (F<1).

Learning and overtraining: There was no difference between groups during the first 11 sessions of training when no group still reached the criterion or during overtraining (Fs<1). However, in contrast to the first experiment, the Contra group required more sessions to reach the criterion than the Sham (F1,16)=31.27, p<.001), the Amy (F(1,16)=19.98, p<.001) or the Ipsi groups (F(1,14)=8.47, p<.05) (Figure 6).

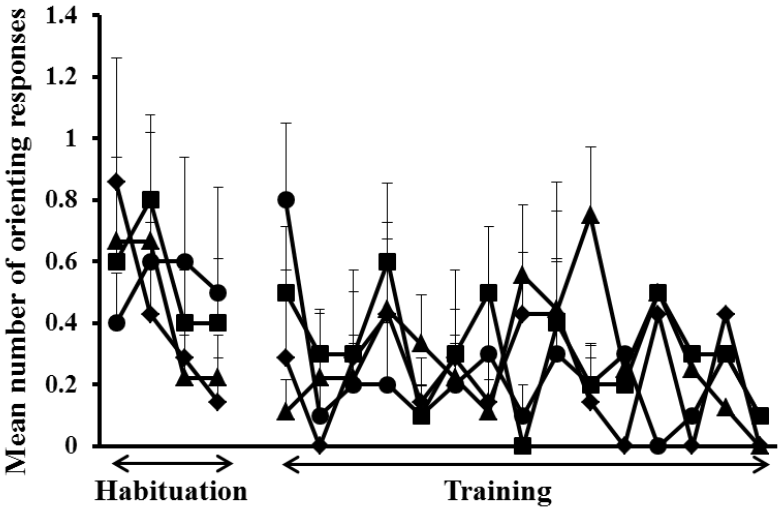


Figure 6: Mean number of orienting responses to the light during habituation (4 presentations) and during the fifteen first trials of learning. Circle: Sham; triangle: Ipsi; diamond: Amy; square: Contra.

Transfer test to the tone:

Effect on instrumental responses: Figure 7 represents the mean number of lever presses to the light during the last session of overtraining and to the tone during the first and the last blocks of transfer. During the last session of overtraining, all rats pressed more the lever during the light than during the pre-light period (Sham: $F(1,5)=92.8$, $p<.001$; Amy: $F(1,3)=19.01$, $p=.022$; Ipsi: $F(1,8)=46.003$, $p<.0001$; Contra: $F(1,9)=21.100$, $p=.001$). Introduction of the new stimulus (the tone) induced a differential behavioral reactivity as a function of lesions. During the first five trials, animals with CeA lesions still increased their rate of pressing the lever to the tone compared to the pretone period ($F(1,3)=49.00$, $p<.001$) whereas all other groups did not react any more to the stimulus (Sham and Ipsi: $Fs<1$; Contra: $F(1,9)=2.205$, $p=0.17$). During the last block of the transfer session, Sham animals as animals with CeA lesion pressed more the lever during the tone than before the tone (Sham: $F(1,5)=7.24$, $p=.043$; Amy: $F(1,3)=9.83$, $p=.052$). In contrast, both Ipsi and Contra groups did not learn the food predictive value of the tone and still did not press more the lever during the tone (Ipsi: $F(1,8)=4.23$, $p=.074$; Contra: $F(1.9)=1.41$, $p=.26$). It is worth noting that the rate of lever

pressing during the prestimulus period was stable for all groups except for group Contra which showed an important decrease of their lever pressing rate when the tone was first introduced (OT vs 1rst block: $F(1,9)=23.008$, $p<.001$) with a recovery during the last block of transfer (1rst block vs last block: $F(1,9)=18.81$, $p=.001$), thus showing a general (rather than selective) impact of the tone on instrumental behavior.

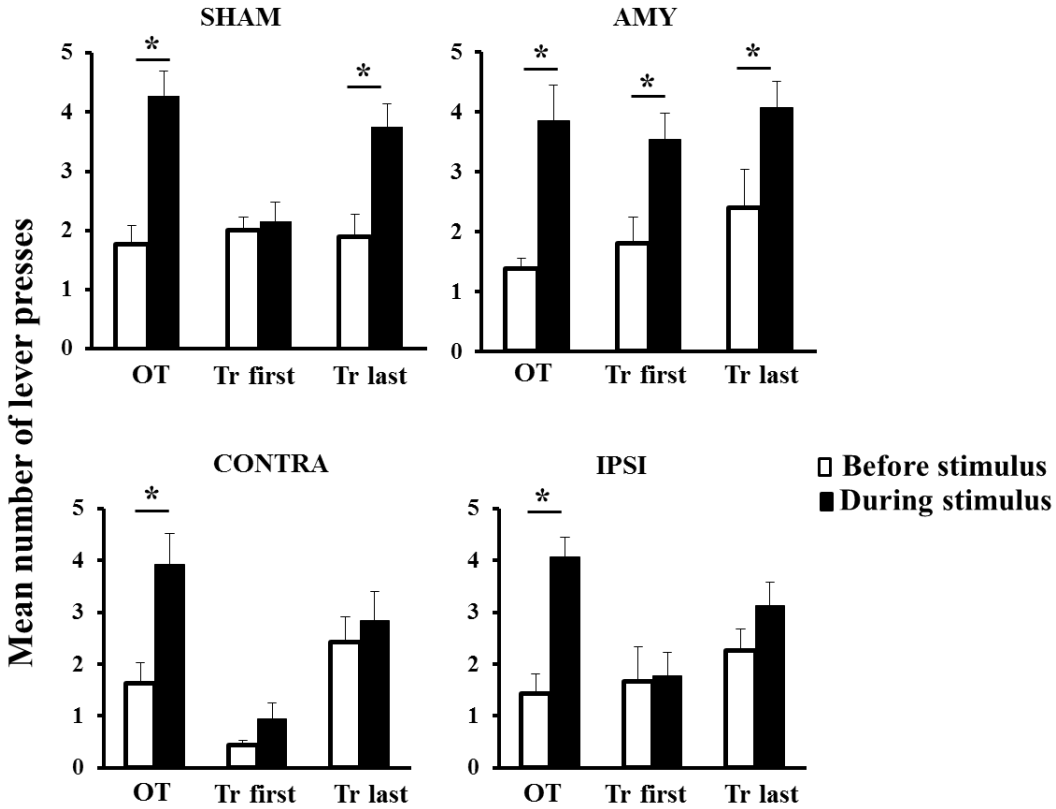


Figure 7: Transfer of actions from the light to the tone. For each experimental groups, left histograms represent the mean number of responses to the light during the last day of overtraining (OT); central histograms represent responses to the tone during the first block of trials of the transfer test (Tr first); right histograms represent the mean number of actions during tone presentations on the last block (Tr last) of transfer trials. White histograms: pre-stimulus period. Black histograms: during the stimulus.

DISCUSSION

In this study, we examined the role of the Amygdalo-nigro-striatal (ANS) circuit first in learning and habit development of an instrumental learning task, and second in adaptation to an unexpected change of the stimulus predicting the reward.

The results indicate that all groups of animals showed a progressive increase of lever-pressing for food when the light stimulus was presented during learning followed by a stabilization of instrumental performance during overtraining. Performances in terms of number of lever presses and food-cup responses were similar for all groups, indicating that lesions did not alter learning processes. Thus, amygdala central nucleus or ANS circuit are not critical for learning and expression of both instrumental (pressing the lever) and Pavlovian (food-cup responses) behaviors in our conditioning task. Concerning orienting responses to the stimulus, our results show that spontaneous orienting responses to the unconditioned stimulus decreased with trial repetition as already described in the literature (Holland, 1977 ; Kaye and Pearce, 1984; Han et al. 1997), with no effects of the lesions. During learning, in contrast to the development of conditioned OR during Pavlovian conditioning, there was no increase of orienting responses with learning which remained stable across trials for all groups. In our instrumental task, ORs to the signal may be in competition with the instrumental responses (lever pressing). When the stimulus was presented, rats oriented rapidly toward the lever to start pressing and wait for the reward as they learned the relationship between the end of the signal and the availability of instrumental actions for food delivery, and did not show obvious attention to the stimulus itself (rearings to the light). It is interesting to precise that the light cue was placed on the opposite side of the lever which certainly increased this competition phenomenon with the instrumental responses (pressing the lever to get food) preventing the expression of the Pavlovian behavior (orienting to the light) or at least making it less easily detectable through simple observations. A parallel

can be made between the recently shown competition between Pavlovian responses (freezing) and instrumental responses (fleeing responses in shuttle boxes) in instrumental defensive tasks. Indeed, in rats expressing poor avoidance learning but a high rate of freezing, inhibiting freezing responses (by lesions of the central amygdala) can favor instrumental performance, allowing animals to finally express avoidance (Choi, Cain, & LeDoux, 2010; Lázaro-Muñoz, LeDoux, & Cain, 2010). In our situation, the necessity to obtain food by our deprived rats promoted instrumental behavior at the expense of exploration of the conditioned signal. The ANS lesion or the amygdala lesion did not have any influence on this process.

Habit behavior was normally formed in Sham and Amy groups. According to most views, two complementary processes control the acquisition and performance of actions. In early acquisition, the animal's action is directed to the goal (A-O), and responses are flexible, sensitive to the reward incentive value and thus to reward devaluation. After extended training, instrumental performance shift from goal-directed to habit process. In this case, responding becomes driven by stimulus, and is no more sensitive to reward devaluation. This shift in control of instrumental performance from the consequence of action (the goal) to the antecedent of action (the stimulus), thus reflects the increasing control of the stimulus-response association on behavior. Our results show that amygdala lesioned animals could still develop habit-based behavior as Sham animals. It is in contrast with the results obtained by Lingawi and Balleine (2012), which showed a habit disruption in CeA lesioned animals. Several differences in their procedure could explain this difference of CeA effects on habit development. First, they used an instrumental situation (lever-pressing to get sucrose solution) during which lever-pressing was reinforced using a RI60 procedure. There was no signal indicating a timely precise period of action-reward availability as in our situation. It could be thus that altering the action by devaluing the reward is easiest that altering the response to the signal predicting the availability of the reward. Second, they obtained a

devaluation effect only when they lesioned the anterior part of the CeA. They had no effect with a more posterior lesion. Compared with their coordinates, we did not lesioned the anterior part but mostly a most posterior part of the nucleus (posterior medial CeA), using the same coordinates as in Hollands' team papers. This confirms that lesions of the most posterior part of the central amygdala did not prevent habit learning, rats being insensitive to reward devaluation as Sham operated animals. However, disconnecting the ANS circuit impaired habit formation whereas the control disconnection did not, suggesting that the functional interaction between the CeA and the dorsolateral striatum (DLS), a region previously implicated in habit formation (Yin et al, 2004; Faure et al, 2005), is essential in the processing of the biologically significant signal and its consequences during instrumental learning and in the mediation of goal-directed and habitual actions. However, the differential effects of the CeA lesion and the ANS lesion are quite puzzling if both structures are part of a functional circuit. The CeA (posterior part) does not seem to be involved in habit formation but the ANS is with the same CeA lesion. It is not coherent with Lingawi and Balleine results (2012) who found habit disruption after CeA (anterior part) and ANS lesions and with Holland's studies in which both CeA and ANS lesions disturbed attentional processing of significant stimuli (Esber et al., 2015; Lee, Youn et al., 2006). One possible interpretation is that, we did not do a striatal lesion as Lingawi and Balleine (NMDA striatal injections) but induced nigrostriatal dopaminergic degeneration by injecting 6-OHDA in the striatum. It could be thus that our habit disruption following ANS lesion is in fact, mainly due to the DA depletion. This could explain the tendency to develop the same behavior in Ipsilateral lesioned animals. Our results would thus mean that unilateral DA lesions of the nigrostriatal system are sufficient to prevent habit formation.

When a new stimulus (a tone) is introduced in the experimental situation, without changing the contingencies between the signal, the action and the reward (as previously with the light),

Sham animals showed a drastic initial decrease of instrumental responses during the tone signal but transfer the previously acquired meaning from the previous (light) to the new stimulus (tone) within the first transfer session. This decrease in lever-pressing indicates that animals were detecting the novelty in the situation which transitorily modified their behavior, before learning that the relationships between events did not change. Moreover, as we know from the previous experiment, that overtrained animals developed a habit in our conditions, our results mean that even a habit-based behavior can be, in normal animals, disrupted by a drastic change in the experimental context. However, it is not the same for animals with CeA lesions. Even during the first trials of transfer, they keep pressing the lever during the new stimulus as they did during the light. This could indicate that the CeA is involved in novelty detection in our instrumental task. After amygdala lesions, rats were no more able to detect the novelty in their environment and to behave accordingly. This role of central amygdala in attention and responses to a signal or to error-detection in the learning situation has already been described in the literature using Pavlovian conditioning (Holland 1977; Kapp et al. 1979; Hunt and Campbell 1997 ; Lee et al, 2010). Moreover, intact CeA has been shown to be essential for processing enhancing attention to a change in the contingencies between events (Lee et al, 2005), as the CeA–SNc circuitry is critical for the enhancement of learning that is often induced by surprising omission of an expected event (Lee et al, 2006, 2008). These results are coherent with the fact that midbrain dopamine areas are known to be important for processing reward prediction error information (Schultz et al. 1997). Moreover, the CeA has been shown to provide an emotional value that is not specific to the characteristics of the stimulus and is independent of its current motivational value (Balleine and Dickinson 1998; Balleine and killcross 2006). Our results thus indicate that central amygdala is necessary to detect a signal modification in an overtrained instrumental task and that animals thus transfer the response to the new stimulus without any behavioral changes.

Rats with ANS lesion (Contra group) and animals with the control lesion (Ipsi group) showed the same drastic decrease of instrumental behavior when the tone was presented as Sham lesioned animals. Contra animals showed also a generalized disruption during ITI. The main difference with Sham animals was that they did not transfer the signal value to the tone during the session. Previous studies using Pavlovian conditioning showed that enhanced attention to a light, produced by the surprising omission of an expected tone (previously acquired light-tone-reward association), required intact function of SNc and CeA at the time of surprise (Lee et al, 2008). However, in our instrumental contingencies, animals with the nigro-striatal (ANS lesion and control) were not able to transfer the biologically significant meaning from one stimulus to a novel one as "normal" animals. One possible interpretation relies on the fact that we previously showed that animals with an ANS lesion (Contra) and nearly also the Ipsi control animals were not able to develop a habit in contrast to Sham and animals with CeA lesion. Overtrained habit-based behavior is effectively known to transfer or reverse more rapidly than non-habitual behavior (Reid, 1953; Zeaman & House, 1963; Lovejoy, 1968; Sutherland and Mackintosh, 1971). We also previously showed that an intact striatum is necessary to preserve this effect (Van Golf-Racht and El Massioui, 2000). This could explain the incapacity or the delay of ANS lesioned animals in transferring the signal value. Another potential interpretation relies on the role of the dopaminergic system and the striatum in flexible behavior, in particular in reversal tasks (Robbins et al, 1990; Reading et al, 1991; El Massioui and Van Golf-Racht, 1997).

In conclusion, in our instrumental conditions, the ANS dopamine pathway is involved in habit development as well as in the generalization of the biologically significant value of a signal warning for the availability of the reward (through the instrumental action). The fact that, in this situation, the roles of the ANS circuit and of the Central amygdala are not similar

while they both should be part of the same circuit needs more studies to fully understand this discrepancy.

Bibliography

Adams, C. D., & Dickinson, A. (1981). Instrumental responding following reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *33*(2), 109–121. https://doi.org/10.1080/14640748108400816

Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, *37*(4–5), 407–19. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704982

Balleine, B. W., & Killcross, S. (2006). Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends in Neurosciences*, *29*(5), 272–9. https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.03.002

Blundell, P., Hall, G., & Killcross, S. (2003). Preserved Sensitivity to Outcome Value after Lesions of the Basolateral Amygdala, *23*(20), 7702–7709.

Choi, J. S., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2010). The role of amygdala nuclei in the expression of auditory signaled two-way active avoidance in rats. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *17*(3), 139–47. https://doi.org/10.1101/lm.1676610

Devan, B. D., McDonald, R. J., & White, N. M. (1999). Effects of medial and lateral caudate-putamen lesions on place- and cue-guided behaviors in the water maze: relation to thigmotaxis. *Behavioural Brain Research*, *100*(1–2), 5–14. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0166-4328(98)00107-7

Devan, B. D., & White, N. M. (1999). Parallel information processing in the dorsal striatum: relation to hippocampal function. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *19*(7), 2789–2798.

Dickinson, A. (1985). Actions and habits: the development of behavioural autonomy. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, *308*, 67–78.

Dickinson, A., Balleine, B. W., Watt, A., Gonzalez, F., & Boakes, R. A. (1995). Motivational control after extended instrumental training. *Animal Learning & Behavior*, *23*(2), 197–206. https://doi.org/10.3758/BF03199935

El Massioui, N., & Van Golf Racht-Delatour. (1997). Contrasting effects of central nucleus of the amygdala and dorsal striatum lesions on active avoidance learning and its contextual modification. *Neuroscience Research Communications*, *21*(2), 103–111. https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6769(199709/10)21:2<103::AID-NRC213>3.0.CO;2-9

Esber, G. R., Torres-Tristani, K., & Holland, P. C. (2015). Amygdalo-striatal interaction in the enhancement of stimulus salience in associative learning. *Behav Neurosci*, *129*(2), 87–95. https://doi.org/10.1037/bne0000041

Faure, A., Haberland, U., Condé, F., & El Massioui, N. (2005). Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(11), 2771–80. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3894-04.2005

Featherstone, R. E., & McDonald, R. J. (2004). Dorsal striatum and stimulus–response learning: lesions of the dorsolateral, but not dorsomedial, striatum impair acquisition of a simple discrimination task. *Behavioural Brain Research*, *150*(1–2), 15–23. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00218-3

Fudge, J. L., & Haber, S. N. (2000). The central nucleus of the amygdala projection to dopamine subpopulations in primates. *Neuroscience*, *97*(3), 479–94. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10828531

Gallagher, M., Graham, P. W., & Holland, P. C. (1990). The amygdala central nucleus and appetitive Pavlovian conditioning: lesions impair one class of conditioned behavior. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *10*(6),

1906–11. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2355257
Gonzales C, & Chesselet MF. (1990). Amygdalonigral pathway: an anterograde study in the rat with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *J Comp Neurol*, *8*(297(2)), 182–200.
Han, J. S., McMahan, R. W., Holland, P. C., & Gallagher, M. (1997). The role of an amygdalo-nigrostriatal pathway in associative learning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *17*(10), 3913–9. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9133409
Holland, P. C. (1977). Conditioned stimulus as a determinant of the form of the Pavlovian conditioned response. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *3*(1), 77–104.
Kaye, H., & Pearce, J. M. (1984). The strength of the orienting response during Pavlovian conditioning. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *10*(1), 90–109.
Killcross, S., & Coutureau, E. (2003). Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cerebral Cortex*, *13*(4), 400–408. https://doi.org/10.1093/cercor/13.4.400
Krettek, J., & Price, J. L. (1977). Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat. *J Comp Neurol*, *172*(4), 687–722. https://doi.org/10.137
Lázaro-Muñoz, G., LeDoux, J. E., & Cain, C. K. (2010). Sidman instrumental avoidance initially depends on lateral and basal amygdala and is constrained by central amygdala-mediated Pavlovian processes. *Biological Psychiatry*, *67*(12), 1120–7. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.002
Lee, H. J., Groshek, F., Petrovich, G. D., Cantalini, J. P., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2005). Role of amygdalo-nigral circuitry in conditioning of a visual stimulus paired with food. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(15), 3881–8. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0416-05.2005
Lee, H. J., Youn, J. M., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2008). Temporally limited role of substantia nigra-central amygdala connections in surprise-induced enhancement of learning. *The European Journal of Neuroscience*, *27*(11), 3043–9. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06272.x
Lee, H. J., Youn, J. M., O, M. J., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2006). Role of substantia nigra-amygdala connections in surprise-induced enhancement of attention. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(22), 6077–81. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1316-06.2006
Lovejoy E. (1968). *Attention in discrimination learning*. *Holde-Day*. San fransisco.
Mowrer, O. H. (1947). On the dual nature of learning—a re-interpretation of “conditioning” and “problem-solving.” *Harvard Educational Review*, *17*, 102–148.
Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of Hippocampus or Caudate Nucleus with Lidocaine Differentially Affects Expression of Place and Response Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *65*(1), 65–72. https://doi.org/https://doi.org/10.1006/nlme.1996.0007
Reading P.J, Dunnett Stephen. B, & Robbins Trevor. W. (1991). Dissociable roles of the ventral, medial and lateral striatum on the acquisition and performance of a complex visual stimulus-response habit. *Behav Brain Res*, *45*, 243–248.
Reid LS. (1953). The development of noncontinuity behavior through continuity learning. *J Exp Psychol*, *46*(2), 107–12.
Rescorla, R. A., & Solomon, R. l. (1967). Two-process learning theory: relationships between pavlovian conditioning and instrumental learning. *Psychological Review*, *74*(3).

Robbins, T. W., & VJ, B. (1990). The role of the striatum in the mental chronometry of action: a theoretical. *Review Rev Neurosc*, *2*(4), 181–214. https://doi.org/15107237

Shinonaga, Y., Takada, M., & Mizuno, N. (1992). Direct projections nucleus and substantia from the central to the globus pallidus nigra in the cat. *Neuroscience*, *51*(3), 691–703.

Sutherland N.S, & Mackintosh N J. (1971). *Mechanisms of Animal Discrimination Learning*. (Academic Press, Ed.). New York.

Tran-Tu-Yen, Marchand, A. R., Pape, J. R., Di Scala, G., & Coutureau, E. (2009). Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behaviour. *European Journal of Neuroscience*, *30*(3), 464–471. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06834.x

White, N. M. (1989). Reward or reinforcement: What's the difference? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *13*(2–3), 181–186. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0149-7634(89)80028-4

White, N. M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*(2), 164–169. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80004-9

Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning, *19*(August 2003), 181–189. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.03095.x

Yin, H. H., Ostlund, S. B., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience*, *22*(2), 513–523. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04218.x

Zeaman D, & House BJ. (1962). Approach and avoidance in the discrimination learning of retardates. *Child Dev*, *Jun*(33), 355–72. https://doi.org/10.137

Chapitre 2: Le processus attentionnel dans l'apprentissage temporel après entrainement et surentrainement

INTRODUCTION

Les relations temporelles sont utilisées pour prédire les évènements et les anticiper en mettant en place les comportements adaptés. Sans le paramètre temporel, l'apprentissage associatif risque d'être altéré ou sérieusement ralenti, voire même impossible dans certaines conditions. L'estimation temporelle est aussi importante que le processus attentionnel dans l'apprentissage associatif.

Les travaux présentés dans le premier chapitre m'ont conduite à la conclusion selon laquelle le processus attentionnel est sous le contrôle de plusieurs mécanismes élémentaires impliqués de façon différentielle dans l'acquisition du conditionnement, depuis le début de l'apprentissage jusqu'au sur-apprentissage. Dans ce deuxième chapitre, l'accent est plutôt mis sur la part de ce processus attentionnel dans les relations temporelles de l'apprentissage associatif. L'impact de l'attention sur le processus d'estimation temporelle a fait l'objet de plusieurs travaux en psychologie chez l'Homme comme chez l'animal, mais très peu d'études se sont penchées sur la question des réseaux neurobiologiques impliqués dans ce processus chez l'Homme ou chez l'animal. Nous proposons à travers cette partie de débroussailler cette piste, tout en explicitant les liens que pourraient entretenir les mécanismes de la perception ou de l'estimation temporelle avec les processus attentionnels impliqués dans l'apprentissage associatif détaillé dans le premier chapitre.

La première partie de ce travail sera consacrée à la compréhension des mécanismes de la perception temporelle, plusieurs travaux lui ayant été consacrés vu son importance dans l'apprentissage. Elle sera suivie par une deuxième partie dans laquelle je présenterai les travaux sur les processus attentionnels et leurs implications dans la perception temporelle.

1-Le rôle de l'attention dans l'estimation temporelle

1-1-L'estimation temporelle

La perception du temps mesure l'estimation subjective de l'animal, comme de l'Homme, de l'écoulement du temps. Elle est basée sur des mesures psychophysiques de l'écoulement du temps, sans se préoccuper de ses bases neurobiologiques qui restent encore un mystère pour les scientifiques.

Les premiers travaux psychophysiques réalisés sur la perception temporelle chez l'Homme datent du 20ème siècle (pour plus de détails voir (Droit-Volet & Wearden, 2003)).

Un des pionniers dans ce domaine est le psychologue français Paul Fraisse (Fraisse, 1967). Ce psychologue a fait la distinction entre la perception temporelle pour des durées relativement brèves, jusqu'à quelques secondes, et l'estimation temporelle qui désigne la capacité à appréhender des durées longues, supérieures à plusieurs secondes jusqu'à des heures voire plus. Les études ont montré également que les animaux de laboratoire, comme l'Homme, étaient sensibles à ces relations temporelles entre les événements, basées sur des durées courtes, et que cette sensibilité participe à la mise en place du conditionnement chez l'animal (Gallistel & Gibbon, 2000).

En se basant sur ces travaux, les expériences ultérieures (Gibbon, 1977, 1991), visant à tester la perception du temps, ont montré que l'estimation des durées courtes (de l'ordre des secondes), contrairement aux durées longues (de l'ordre des minutes voire des heures), suit approximativement la loi dite de Weber. Cette loi stipule que la précision temporelle entre deux durées exprimée en valeur relative reste constante. En effet, les estimations d'une durée montrent une certaine variabilité d'un essai à un autre, cette variabilité est représentée sous forme d'un écart type de la moyenne des estimations émises. Or, plus la durée à estimer est grande, plus la variabilité des estimations est grande, et ceci de façon proportionnelle à la durée estimée. Cette propriété est dite scalaire et elle suit la loi de Weber.

Il semblerait également que la perception du temps chez l'Homme et l'animal soit fondée sur les mêmes mécanismes psychophysiologiques. Les données de la littérature psychologique convergent en faveur d'un mécanisme central de traitement, possédant à sa source une base de temps assimilée à une sorte d'horloge interne. Plusieurs modèles ont été proposés avec une complexité progressive, même si toutes ces propositions font référence à un nombre d'éléments fondamentaux qui sont préservés d'un modèle à l'autre. On en distingue au moins deux, considérés comme les plus importants, celui de Treisman (1963) et celui de Gibbon (1990) dit également, théorie du temps scalaire.

Cependant, les travaux neurobiologiques actuels sont loin de faire l'unanimité sur les structures impliquées, comme sur les mécanismes de leur fonctionnement dans l'estimation temporelle qui seraient à l'origine de ces modèles d'horloge interne. Les résultats des études neurobiologiques seront abordés en détails et en relation avec les deux principaux modèles psychophysiques dans les paragraphes qui suivent.

1-1-1-Modèles psychologiques de l'estimation temporelle

1-1-1-1- Les modèles de l'horloge interne

1-1-1-1-1- Le modèle de Treisman

Le modèle de Treisman est considéré comme un des premiers modèles expliquant les mesures psychophysiques de l'estimation du temps observées chez l'Homme. Comme son nom l'indique, il a été proposé par Treisman, un psychologue américain (Treisman, 1963) et il est d'abord connu sous le modèle de l'Horloge interne. Selon Treisman, ce modèle de l'horloge interne fonctionne de la façon suivante (Figure II1) :

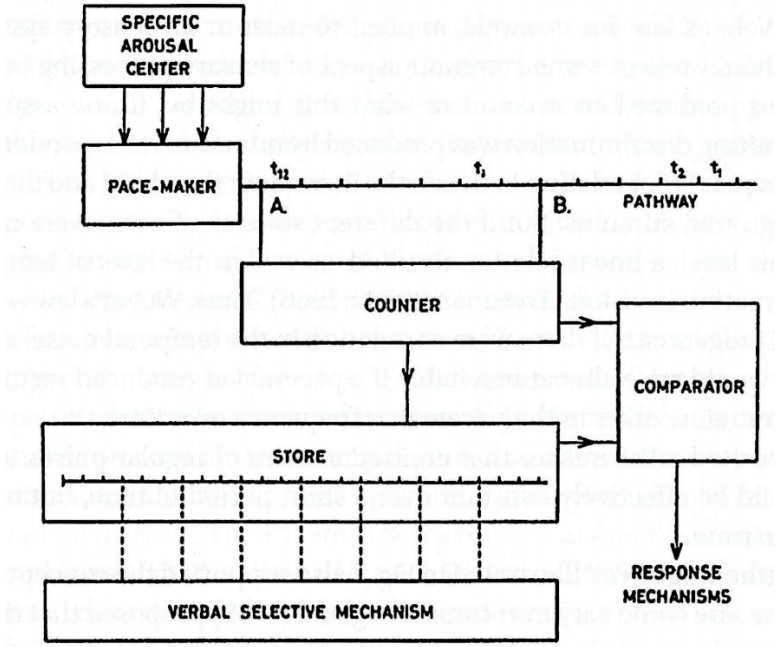


Figure II1: Le modèle de l'Horloge interne d'après Treisman (1963).

Specific Arousal center : centre d'éveil spécifique ; Pace-maker : Pacemaker ; Counter : Compteur ; Store : magasin de stockage ; Comparator : comparateur ; Verbal selective mechanism : mécanisme de sélection verbale. Response mechanisms : mécanisme de réponse.

Le ***Pacemaker***, ou le moteur de cette horloge, produit une série d'impulsions, qui sont acheminés vers un Compteur. Le **Compteur** enregistre le nombre d'impulsions reçus de la part du Pacemaker et les transfère ensuite vers **un magasin de stockage**. En cas de jugement temporel, ces mesures sont évoquées du magasin de stockage par une autre structure, le **Comparateur** ; celui-ci fait appel aux valeurs stockées afin de les comparer avec celles en cours de traitement, reçues au fur et à mesure de la part du Compteur. Le comparateur est donc en liaison constante avec le Compteur et le magasin de stockage. En fonction de ces

comparaisons, l'individu sélectionne et émet la réponse appropriée dans les conditions proposées. Il existe également un **Centre d'éveil** spécifique qui agit sur le Pacemaker et pourrait modifier la vitesse d'émission d'impulsions si les conditions du jugement temporel sont modifiées.

Ce modèle contient le mécanisme basique de l'horloge, qui a été ultérieurement utilisé par Gibbon et ses collaborateurs pour développer un nouveau modèle, qui sera connu sous le nom de la théorie du temps scalaire (*scalar expectancy theory* (SET)) (Figure II2)

1-1-1-1-2-La théorie du modèle scalaire de Gibbon. j

Cette nouvelle conception ressemble énormément au modèle de Treisman hormis un mécanisme majeur qui fait sa différence (voir ci-dessous). En plus, ce modèle a montré sa capacité à être conforme à la majorité des recherches expérimentales, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal, ce qui l'a transformé en un modèle plus général et beaucoup plus plausible aux yeux des neurobiologistes.

Les deux modèles comportent un mécanisme d'horloge en Pacemaker, Compteur, un magasin de stockage ou mémoire de référence, et un processus de comparaison permettant d'émettre le jugement temporel final. Le rôle principal de l'horloge interne reste toujours assuré par le **Pacemaker**, celui-ci délivre d'impulsions à une fréquence régulière. Un **Compteur ou accumulateur** qui enregistre les impulsions délivrés pendant l'intervalle de temps à estimer en sortie du Pacemaker. A la différence du premier modèle, la mémoire de travail est nommée comme le mécanisme qui permet de maintenir accessible le nombre d'impulsions accumulés au cours de l'intervalle. Ces impulsions sont ensuite orientés vers le **Comparateur**; celui-ci établit un jugement de durée calculé à partir de la mémoire des références comparé à la mémoire de travail (Gibbon, 1977, 1991). Une des particularités majeures de ce modèle est la présence d'un **Interrupteur** (Figure II2). Le rôle de l'interrupteur consiste à entretenir la connexion entre le Pacemaker et l'accumulateur. En effet, en présence d'un stimulus temporel, l'interrupteur, connecté à la source du comptage ou ***Pacemaker***, se ferme permettant ainsi aux tic-tacs de passer au Compteur. A la fin du stimulus, l'interrupteur s'ouvre, ce qui coupe la connexion et interrompt l'incrémentation. Donc, la durée subjective estimée dépend du nombre d'impulsions comptabilisés par le Compteur qui ne correspond pas toujours au nombre d'impulsions émis par le Pacemaker. L'état attentionnel du sujet modifie le fonctionnement de l'interrupteur et influence ainsi la quantité des tic-tacs qui parviennent au Compteur.

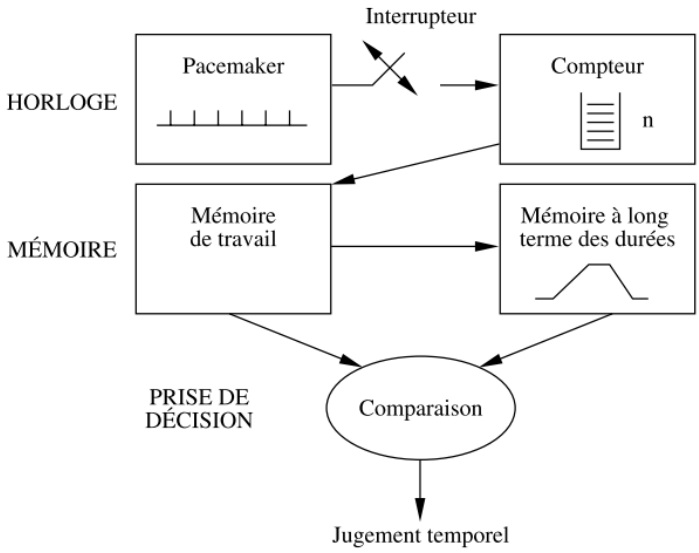


Figure II2: Le modèle du temps scalaire selon Gibbon et Church (1984) adapté par (Droit-Volet, 2001)**.**

1-2-L'attention joue-t-elle un rôle dans l'estimation temporelle ?

1-2-1-L'attention au temps dans les tâches du conditionnement classique

Depuis les premiers travaux sur le conditionnement, Pavlov (Pavlov, 1927) a insisté sur les paramètres temporels dans la modulation des réflexes conditionnés. Certes, la contiguïté temporelle entre le stimulus neutre et le stimulus inconditionnel est importante pour établir le réflexe, mais il s'est rendu compte rapidement que l'introduction de délais de quelques secondes entre la fin du stimulus conditionnel et la présentation du stimulus inconditionnel déplace le réflexe conditionné vers la fin de ce nouveau délai tout en continuant à anticiper la présentation du stimulus inconditionnel. En outre, si seul le stimulus inconditionnel est présenté à intervalle fixe, le réflexe se manifeste vers la fin de cet intervalle, comme si le temps lui-même était devenu un stimulus conditionnel.

Dans le même sens d'idée, Balsam et ses collaborateurs (Balsam et al., 2010; Balsam et al., 2002) considèrent que la rapidité de l'apprentissage entre les deux stimuli conditionnel et inconditionnel dépendrait autant de leur contiguïté que de la capacité de l'animal à percevoir la durée temporelle qui les sépare et sa régularité au cours de l'apprentissage. Dans ce cas, les processus attentionnels sont alloués aussi bien au paramètre temporel qu'aux

caractéristiques sensorielles des stimuli. La capacité d'extraire le facteur temporel comme facteur déterminant dans l'apprentissage accélère la rapidité de l'association en orientant les ressources attentionnelles vers les durées entre les stimuli. C'est ce qu'illustrent avec grande pertinence les travaux de Wheeler et Holland (Holland & Wheeler, 2012). Dans l'expérience utilisée par ces auteurs, deux groupes de rats ont été utilisés, le groupe dit «*informative*» (INF) et le groupe «*uninformative*» (UNF). Le premier groupe est soumis dans la phase 1 à deux stimuli sonores différents, S1 dure 10s et S2 dure 30 secondes, les deux sont suivis de sucrose. Pour le groupe UNF, la moitié des essais de S1 dure 10 secondes et l'autre moitié dure 30 secondes suivi toujours par du sucrose. Dans la phase 2, un stimulus Lumineux de 10 secondes est présenté juste avant les stimuli sonores à tous les groupes. Dans la phase de test, le groupe INF montre une acquisition de la nouvelle association Lumière-Sucrose beaucoup plus rapide que le groupe UNF, chez qui l'indice temporel n'est pas informatif car non constant. En effet, pour ce groupe, seule la fin du stimulus sonore informe de l'arrivée de la récompense empêchant ainsi toute forme d'anticipation temporelle par l'animal. Au contraire, pour le groupe INF, chez qui la valeur temporelle prédictive est associée au son, celle-ci a joué en faveur de l'associabilité du stimulus lumineux dans l'association Lumière-Sucrose. Même si la tâche n'est pas orientée vers une estimation temporelle en tant que telle, il semble que les animaux sont capables d'estimer et d'extraire la durée temporelle comme facteur indépendant vers lequel les ressources attentionnelles sont orientées.

1-2-2-L'attention dans les tâches temporelles

1-2-1-1-Deux modèles attentionnels : Interrupteur ou éveil ?

Très tôt, l'attention s'est imposée comme processus psychologique déterminant dans le fonctionnement de l'horloge interne. Les premiers travaux faisant le lien entre ces deux mécanismes ont été effectués principalement chez l'Homme (Brown, 1985). D'après le modèle de l'horloge interne, l'estimation du temps est influencée par plusieurs facteurs à des niveaux différents. Parmi ces facteurs, l'attention joue un rôle clé. Certains auteurs considèrent que dans de nombreuses situations, en absence d'attention, l'interrupteur ne fonctionne pas (Lejeune, 1998) ou, plus précisément, il entre dans un mode d'oscillation qui alterne des phases d'ouverture et de fermeture au cours de la durée traitée. Les phases d'ouverture l'emporteraient sur les phases de fermeture quand les ressources attentionnelles sont sollicitées par des tâches alternatives non temporelles. Il y aurait donc une perte d'impulsions. Et moins il y a d'impulsions, plus la durée est jugée courte. Ceci conduit donc

à une sous-estimation temporelle indépendante de la longueur des durées à évaluer. Donc une relation de type ***additif*** existe entre l'attention et la durée, qui est sous le contrôle de l'interrupteur ou 'Switch'. La Figure II3A montre l'emplacement de cet interrupteur dans le modèle de l'horloge interne.

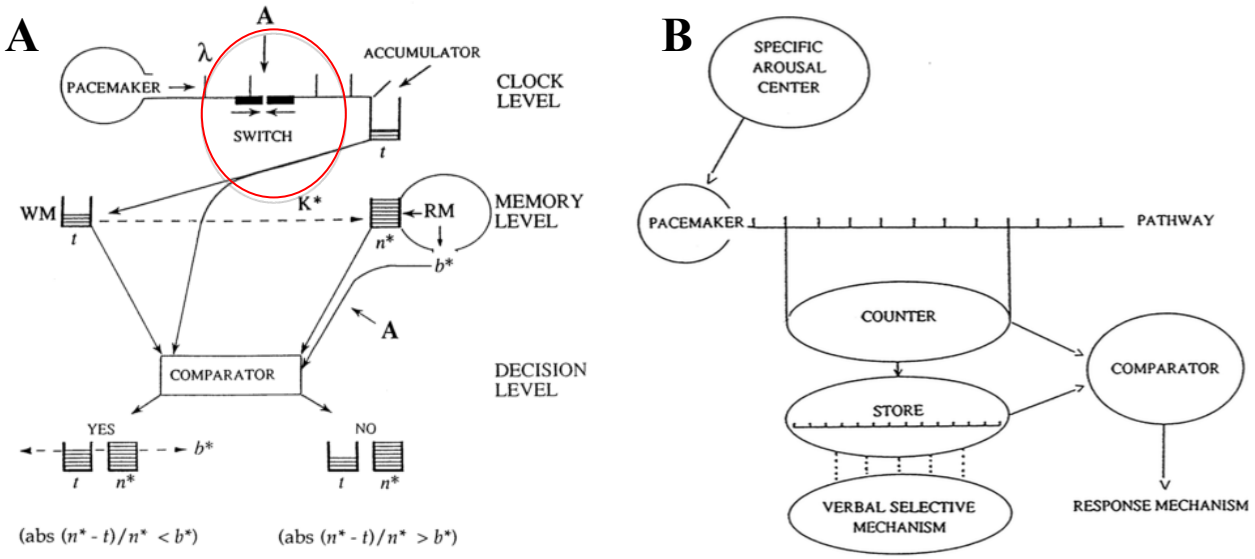


Figure II3: Le modèle attentionnel de l'interrupteur selon (Gibbon et al., 1984) (A), du centre de l'éveil selon (Treisman, 1963)(B). D'après (Lejeune, 1998).

À l'inverse, d'autres travaux (Treisman, 1963) suggèrent que les stimuli augmenteraient le niveau d'éveil de l'individu avec pour conséquence une augmentation du rythme de base de temps physiologique. Cela se traduirait, alors, par une augmentation du nombre d'impulsions émis. Ainsi, plus le nombre d'impulsions par unité de temps est élevé, plus la vitesse de l'horloge est rapide, et plus la durée est jugée longue. D'où la surestimation des intervalles évalués. Dans ce cas, on parle d'un effet de type ***multiplicatif*** entre l'éveil et la durée à estimer et ***non additif*** comme dans le premier processus (Figure II3B). La théorie de l'horloge interne permet ainsi de différencier deux types d'effet, un effet attentionnel de type additif et un effet lié au niveau d'éveil de type multiplicatif (Burle & Casini, 2001).

Ces différentes interprétations se sont basées sur les études pharmacologiques utilisant des médicaments pour accélérer le niveau d'éveil (Meck & Church, 1983), mais aussi sur les études comportementales effectuées sur l'attention en utilisant plusieurs tâches aussi bien chez l'Homme que chez l'animal (Lejeune, 1998).

1-2-1-2-La procédure du peak interval et le processus attentionnel

Une des tâches, la plus utilisée dans le jugement temporel chez l'animal, est celle de *peak interval*. Cette tâche consiste à présenter un stimulus d'une durée cible, suivi dans certains essais par une récompense en cas d'appui sur une pédale. Au fur et à mesure que l'animal encode la durée cible, la moyenne des réponses données par les animaux se présente sous forme d'une courbe Gaussienne en cloche dont le pic est centré autour de la durée à juger. En procédant à quelques légères modifications, cette tâche de la courbe de *peak interval* en cloche est également utilisée chez l'Homme (Figure II4)(Rakitin et al., 1998)

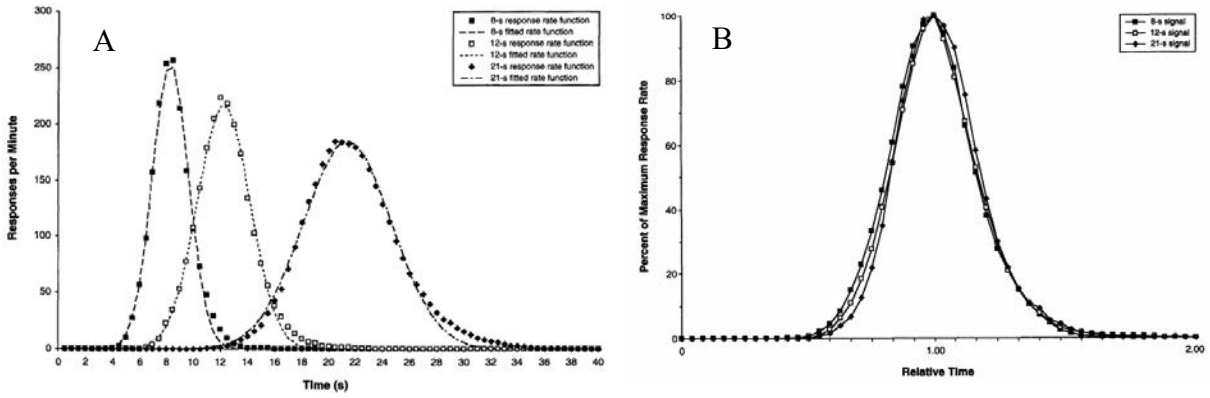


Figure II4: La courbe en cloche de la procédure de «*peak interval*» pour 3 durées 8 secondes, 12 secondes et 21 secondes chez l'Homme (A), après superposition des 3 courbes (B). D'après Rakitin *et al., 1998.*

Les propriétés scalaires (expliquées plus haut), caractéristiques de la machine temporelle, permettent d'obtenir une courbe unique si on normalise plusieurs cloches de durées différentes (ex: 8 secondes/12 secondes et 21 secondes) à une durée standard. La Figure II4B montre cette superposition.

Ainsi, en utilisant la procédure de « *peak interval* », combinée à une deuxième tâche, il a été montré (Brown et al., 2007) que la présentation d'un stimulus conditionné de façon neutre ou aversive au cours d'une tâche de jugement temporel, provoque des effets différentiels sur le comportement de l'estimation temporelle. Dans cette expérience de « *peak interval* », les animaux sont entrainés à appuyer sur un levier afin de recevoir une récompense après 30 secondes de la présentation d'un stimulus sonore et des essais non-renforcés de 90s sont introduits. Une fois les performances stabilisées, et la courbe classique en cloche obtenue, les rats sont soumis soit à un conditionnement lumière-rien (conditionnement lumineux neutre) soit à un conditionnement lumineux aversif dans un autre contexte

(Stimulus lumineux-choc électrique). Le jour du test, pour les deux groupes, aversif ou neutre, le stimulus lumineux de 6 secondes est présenté soit 9 secondes avant le début du stimulus sonore, soit 3s après le début du stimulus sonore. Dans ce dernier cas le stimulus lumineux est présenté en présence du stimulus sonore sans que ce dernier ne soit interrompu. Le but a été d'introduire un stimulus lumineux aversif distracteur sans modifier la durée du stimulus sonore afin d'étudier l'effet émotionnel sur le jugement temporel dans une tâche du « *peak interval* » classique. Les résultats ont montré que le stimulus lumineux présenté avant, comme celui présenté pendant le stimulus sonore, provoque un déplacement de la courbe de « *peak interval* » vers la droite par rapport à la courbe contrôle (Figure II5), et ceci est vrai pour les deux groupes, aussi bien pour ceux qui ont reçu un conditionnement neutre du stimulus lumineux que pour ceux qui ont reçu un conditionnement dans lequel le stimulus lumineux est devenu aversif.

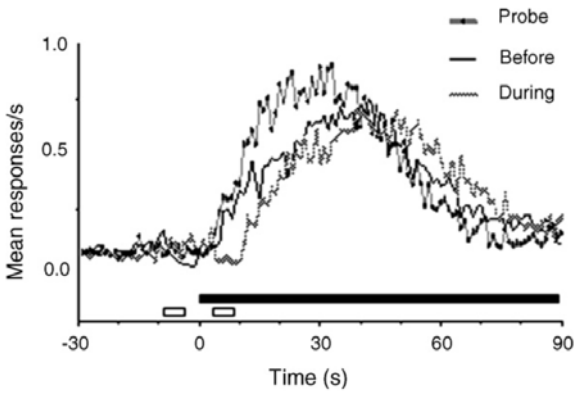


Figure II5: le taux moyen d'appui sur le levier en fonction du temps écoulé.
La figure présente la courbe des taux d'appuis pour les essais contrôles (ligne grise épaisse avec des cercles), pour le groupe pour lesquels le stimulus lumineux aversif est présenté avant le stimulus temporel (ligne noire), et pour le même groupe mais cette fois-ci le stimulus lumineux aversif est présenté pendant le jugement temporel (ligne grise claire). Les données sont des moyennes de quatre séances d'essais, et sont tracées à partir des 30s qui précèdent le début du stimulus sonore, celui-ci dure 90 secondes. Le stimulus sonore est indiqué par la barre horizontale noire alors que le stimulus lumineux, présenté avant ou pendant le son, est indiqué par les barres horizontales blanches. D'après (Brown et al., 2007).

La présentation du stimulus lumineux avant ou pendant le stimulus de jugement temporel produit dans les deux cas un déplacement de la courbe vers la droite. Toutefois, le déplacement de la cloche vers la droite en présence du stimulus lumineux aversif est plus important par rapport au stimulus lumineux neutre. Dans ce dernier cas, l'amplitude du déplacement semble correspondre exactement à l'amplitude prévue en cas d'une réinitialisation de l'horloge interne, c'est-à-dire que le fonctionnement de l'horloge interne serait complétement interrompu en présence du stimulus lumineux neutre. Ainsi, pendant le

stimulus lumineux, une réinitialisation se fait pour redémarrer de nouveau le comptage après la fin du stimulus lumineux, ce qui décale l'ensemble de la discrimination temporelle et par conséquent l'emplacement du pic de la cloche. En présence du stimulus lumineux aversif, l'amplitude du déplacement est plus importante. Le phénomène de réinitialisation de l'horloge interne ne serait pas en mesure, à lui seul, de présenter une explication aux résultats obtenus, et il y aurait probablement un effet supplémentaire dû à l'impact du conditionnement aversif. En outre, le déplacement est plus important quand le stimulus lumineux est présenté pendant le stimulus temporel qu'avant le début de ce stimulus. Pour Brown *et al.*, il s'agit de deux effets différentiels qui impliqueraient des mécanismes temporels différents emboités. Dans le cas de la présentation du stimulus avant le stimulus de la discrimination temporelle, un effet de type multiplicatif serait très probablement à l'origine, une diminution de la vitesse de l'horloge interne qui provoquerait une sous-estimation temporelle et ainsi un déplacement de la courbe en cloche vers la droite, tandis que l'effet du stimulus aversif pendant l'estimation temporelle serait composé au moins de deux effets, un effet de type multiplicatif à laquelle s'ajouterait un effet de type additif. Aussi bien l'effet additif que multiplicatif dans cette tâche d'estimation temporelle pourrait impliquer un processus attentionnel. On pourrait supposer que le rôle d'éveil décrit dans le modèle de Treisman pourrait expliquer l'effet multiplicatif observé après la présentation du stimulus lumineux, ce mécanisme agissant sur l'horloge interne en baissant sa vitesse et produisant ainsi cet effet de déplacement. En revanche, pendant l'estimation temporelle, la présence du stimulus lumineux pourrait solliciter aussi bien le mécanisme d'éveil accompagné d'un autre mécanisme temporel lié soit au compteur soit à la mémoire de travail qui pourrait expliquer les effets additif et multiplicatif observés au même moment. Par ailleurs, l'effet additif pourrait également être expliqué par le mécanisme du «Switch» présenté dans le modèle de Gibbon, surtout que l'effet introduit par le stimulus lumineux pendant l'estimation temporelle semble plus susceptible de solliciter le mécanisme temporel que lorsque le stimulus lumineux est introduit avant le stimulus temporel, ce qui pourrait donc faire appel à un mécanisme attentionnel différent. La nature du distracteur lumineux, conditionnée de façon aversive ou non, définit les mécanismes temporels et attentionnels impliqués.

C'est très difficile de privilégier un modèle attentionnel ou un autre pour expliquer les résultats de ces travaux, mais il est important de souligner le traitement différentiel même dans la nature du mécanisme temporel impliqué (effet multiplicatif ou additif) en présence d'un stimulus lumineux conditionné de façon aversive ou neutre.

2-Les mécanismes neurobiologiques de l'attention dans l'estimation temporelle

2-1-Les mécanismes neurobiologiques de l'estimation temporelle

Même si le modèle de l'horloge interne est considéré par les chercheurs comme le modèle d'études par excellence de l'estimation temporelle, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, les chercheurs sont divisés concernant ses mécanismes neurobiologiques. Certains pensent qu'il existe une multiplicité de réseaux neuronaux impliqués dans le traitement d'intervalles de durées. D'autres ont proposé un mécanisme basé sur les propriétés dynamiques des réseaux neuronaux. Il s'agit d'un mécanisme central à l'image du mécanisme de l'horloge interne. Plusieurs théories en faveur d'un mécanisme central ont vu le jour ; nous proposons de détailler le modèle *« Striatal beat frequency »* (SBF) dans ce chapitre, conçu par Meck et ses collaborateurs (Lustig et al., 2005; Matell & Meck, 2004; Matell et al., 2003).

2-1-1-Le modèle «striatal beat frequency»

Un des modèles proposés pour expliquer l'estimation temporelle est le modèle *striatal beat frequency* (SBF). Le modèle SBF s'inscrit dans la conception selon laquelle il existe des sous-populations de neurones, situées au niveau du cortex préfrontal (CPF), par leur mode de fonctionnement, elles sont capables de caractériser chaque intervalle temporel de façon spécifique. SBF propose qu'un codage des intervalles se fait par population des neurones: la décharge de certains types de neurones renseigne sur la modalité sensorielle du stimulus temporel, alors que la durée de l'intervalle, elle, est indiquée par la phase pendant laquelle une population de neurones se mettent à osciller de façon synchrone. La durée serait alors déterminée par la coïncidence de phase d'une sous-population de ces neurones oscillateurs. (Figure II6)(Matell & Meck, 2004).

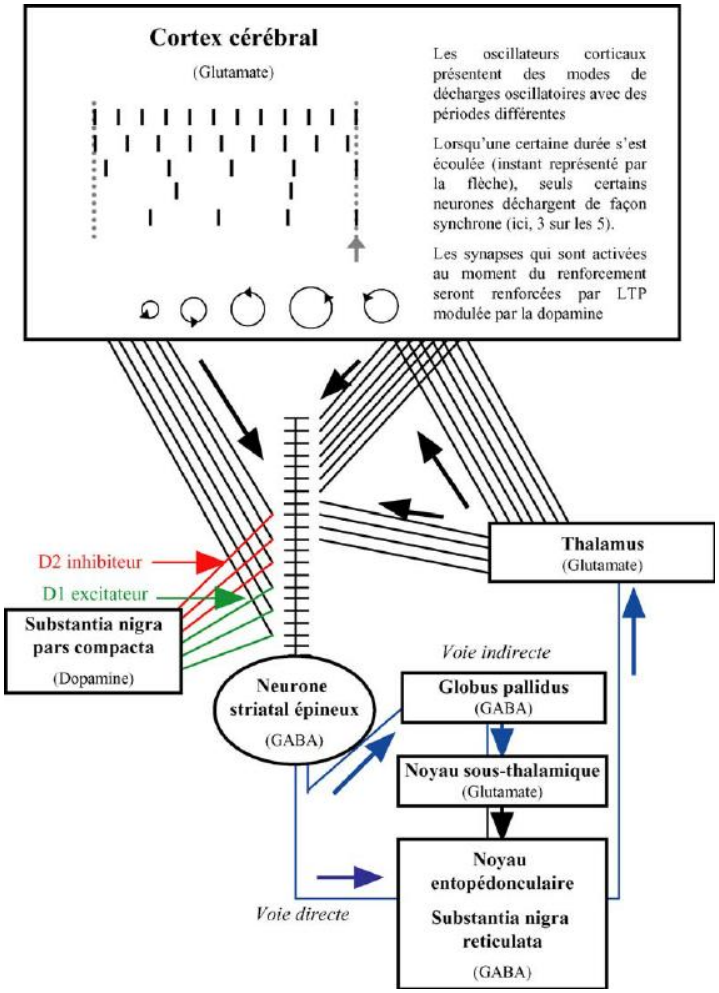


Figure II6: Le modèle de SBF (*striatal beat frequency*). D'après (Allman & Meck, 2012).

Le modèle de SBF de la perception du temps rend bien compte d'une grande partie des résultats pharmacologiques, des données neurophysiologiques et psychologiques sur le jugement temporel (Allman & Meck, 2012; Lustig et al., 2005; Oprisan et al., 2014). Pour le modèle SBF, la perception du temps implique des connections entre le striatum, le cortex et le thalamus (Kotz et al., 2016; Matell & Meck, 2004; Meck, 2006a, 2006b). En effet, le signal de départ d'un stimulus est marqué par la libération de la dopamine phasique provenant des projections dopaminergiques du mésencéphale vers le cortex et le striatum dorsal. Ce neurotransmetteur augmente l'oscillation des neurones corticaux et la synchronisation de leurs décharges, et permet également la remise à zéro de l'activité du striatum dorsal. À la base, des milliers de neurones corticaux oscillants convergent vers les neurones moyens épineux du striatum (NMS). Les neurones corticaux pyramidaux de type glutamatergique oscillent avec des fréquences intrinsèques différentes, leurs oscillations étant rarement en phase. Les différentes fréquences d'oscillation du cortex entraînent également

des modèles d'activation différents des neurones striataux, et ces modèles varient en fonction des intervalles à juger qui se mettent en place une fois la synchronisation corticale déclenchée.

Chaque NMS intègre les entrées corticales oscillatoires et répond en sélectionnant les motifs de décharge neuronale corticale ; ces réponses se basent sur le renforcement précédent et sollicitent le processus de la potentialisation à long terme (LTP). Dans le striatum, en absence de tout stimulus, les décharges corticales provoquent une dépression à long terme ; une libération simultanée de dopamine et des décharges du cortex frontal peut faciliter l'induction de LTP. Cette libération dopaminergique, provenant du mésencéphale dorsal, peut ainsi renforcer les liens entre les NMS et les entrées corticales actives au moment de la synchronisation. De cette façon, les neurones striataux peuvent se spécialiser à des intervalles temporels spécifiques. L'activité du Striatum influence également l'activité du thalamus via une voie directe et une indirecte, ces voies ayant des effets opposés sur l'activité thalamique. À son tour, le thalamus envoie ses projections excitatrices au cortex, qui ensuite projette vers le striatum, complétant ainsi la boucle cortico-thalamique-striée (Allman & Meck, 2012).

En plus du rôle de la SNc et du cortex frontal, les voies directes et indirectes sont également sollicitées pour jouer un rôle dans le démarrage, l'arrêt et la remise à zéro du processus de synchronisation de l'activité du striatum (Matell & Meck, 2004), bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour élaborer les rôles proposés de ces voies. L'une des principales hypothèses du modèle SBF de synchronisation (Allman & Meck, 2012) stipule que l'intégration et le stockage des différents intervalles de temps sont le résultat des pondérations des synapses cortico-striées - bien que cette proposition n'ait pas encore été vérifiée expérimentalement.

En outre, le modèle SBF repose en grande partie sur la recherche faite sur des animaux et ne précise pas les régions spécifiques du cortex humain qui peut soutenir la synchronisation d'intervalles dans la plage des secondes à quelques minutes. Diverses sources de données soutiennent l'implication des régions du cortex frontal latéral dans cette fonction (Coull et al., 2011; Macar et al., 2002), insistant particulièrement sur le rôle du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), du cortex pré-moteur supplémentaire (pré-MS), et du cortex frontal inférieur (CFI). L'importance du CPFDL dans la perception du temps (Lewis & Miall, 2006) est connue surtout pour son rôle dans la mémoire de travail et l'attention (LaBar et al., 1999; Murty et al., 2011; Sreenivasan et al., 2014), même si les processus qui sous-tendent ces fonctions semblent se chevaucher (Buhusi & Meck, 2009). Des connexions fonctionnelles et anatomiques entre les CPFDL et d'autres régions comme le mésencéphale et le striatum ont

également été établies. Le pré-MS et CFI peuvent également jouer un rôle dans les perceptions du temps, mais il a été suggéré que le pré-MS pourrait être plus important dans les tâches de synchronisation liées à la motricité que dans les tâches purement perceptives (Coull et al., 2011). Ces régions frontales peuvent toutes recevoir une entrée dopaminergique des structures du mésencéphale (Alexander et al., 1986; Gaspar et al., 1992) et projettent vers le striatum. Il est donc possible que ces régions, indépendamment ou de manière interactive, constituent les entrées cortico-striatales associées aux fonctions d'estimation temporelle proposées par le modèle SBF. Les études qui combinent les réseaux neurobiologiques et les études comportementales pourraient aider à comprendre le rôle que ces structures jouent dans les capacités de synchronisation des sous-réseaux au service de l'estimation temporelle.

2-2-Les mécanismes neurobiologiques de l'attention dans l'estimation temporelle

2-2-1-Le rôle de la substance noire pars compacta

Les premières études consacrées à l'influence de la dopamine sur la perception temporelle ont débuté chez l'animal au début des années 1980 par des tests pharmacologiques. Selon les travaux de Meck *et al.* (Meck, 1996, 2006b), l'administration d'un agoniste de la dopamine (DA), la métamphétamine, augmente le Pacemaker tandis qu'un antagoniste (halopéridol) produit un ralentissement de cette horloge. Rammsayer (Rammsayer, 1999) a montré de son coté, en employant une drogue au spectre plus étroit (le remoxipride) spécifique des récepteurs D2, que les antagonistes DA altèrent la discrimination des durées infra-secondes mais que ce déficit épargnerait les durées ultra brèves (50 ms) chez l'Homme. Les études comparatives entre différents agonistes ont confirmé ces résultats et ont mis en évidence l'implication des neurones porteurs du récepteur dopaminergique de la classe D2. Ces récepteurs DA sont localisés en particulier dans les ganglions de la base.

Parallèlement, des études menées chez les patients parkinsoniens par Malapani et al (Malapani et al., 1992) ont montré que des patients sous médication de L-Dopa, un précurseur de la dopamine, jugent avec une précision normale des stimuli auditifs de durées de 8 secondes et 21 secondes, alors que les patients non traités présentent des performances affectées de la perception temporelle, en surestimant le standard court et sous-estimant le standard long.

Même si les résultats restent hétérogènes, les neurones dopaminergiques semblent jouer un rôle important dans le fonctionnement de l'horloge interne et cet effet passe, en

particulier, par ses récepteurs de type D2.

Meck *et al.* (Meck, 2006b; Meck & Malapani, 2004; Meck & N'Diaye, 2005) considèrent que la SNc déclenche le processus de *pacemaker* dans son modèle de l'horloge interne. Pour cet auteur, les impulsions du Pacemaker sont accumulées dans le globus pallidus interne. Le striatum a pour fonction essentielle de moduler le transfert de ces impulsions le long de la voie nigropallidale (sustancia nigra pars reticulata-globulus pallidus). Mais grâce à la SNc, le striatum implémente ces impulsions et assure la fonction préalablement expliquée, celle du switch ou de la porte attentionnelle que l'on retrouve dans les modèles d'horloge interne et qui est sous contrôle de ressources attentionnelles.

2-2-2-Le rôle de l'Amygdale

Comme nous l'avons déjà discuté dans le premier chapitre, l'amygdale est un complexe de groupes de noyaux, impliqué dans le processus de l'apprentissage conditionnel appétitif comme aversif ; elle est connue surtout pour son rôle majeur dans le traitement émotionnel. Nous avons montré en nous appuyant sur plusieurs travaux, en particulier ceux de Holland, l'implication du noyau central, un des noyaux de l'amygdale, dans le processus attentionnel dans le conditionnement Pavlovien classique, même si le mécanisme de son fonctionnement reste encore à élucider.

Nous avons choisi dans cette partie d'étudier l'éventuelle implication de l'amygdale dans l'estimation temporelle à travers son rôle de mobilisateur de ressources émotionnelles et attentionnelles. La littérature traitant du rôle de l'amygdale dans les émotions est très abondante mais très peu d'études se sont penchées sur son rôle dans l'estimation temporelle. Une des études réalisée par Meck et McDonald (Meck & Mcdonald, 2007) en utilisant les paradigmes de double tâche a consisté à tester le rôle du noyau basolatéral de l'amygdale dans la distribution des ressources attentionnelles entre deux tâches, une tâche appétitive de peak interval (FI ou intervalle fixe de 50s suivi de la nourriture) et une tâche aversive (FI ou intervalle fixe de 10s suivi par un Choc). Ces deux tâches se chevauchent durant un laps de temps donné. Les résultats montrent que la lésion du noyau basolatéral empêche les animaux de partager leur attention entre les deux tâches quand elles sont présentées en même temps ; ils les traitent de façon simultanée et indifférenciée. Ainsi, on voit les performances des rats augmenter pour les deux tâches (appétitive et aversive) de façon parallèle sans que la tâche appétitive soit inhibée en présence de la tâche aversive (Figure II7B), contrairement aux rats contrôles qui montrent des performances pour chacune des tâches séparément (Figure II7A) comme si la tâche aversive inhibe ou ralentit le traitement de la tâche appétitive.

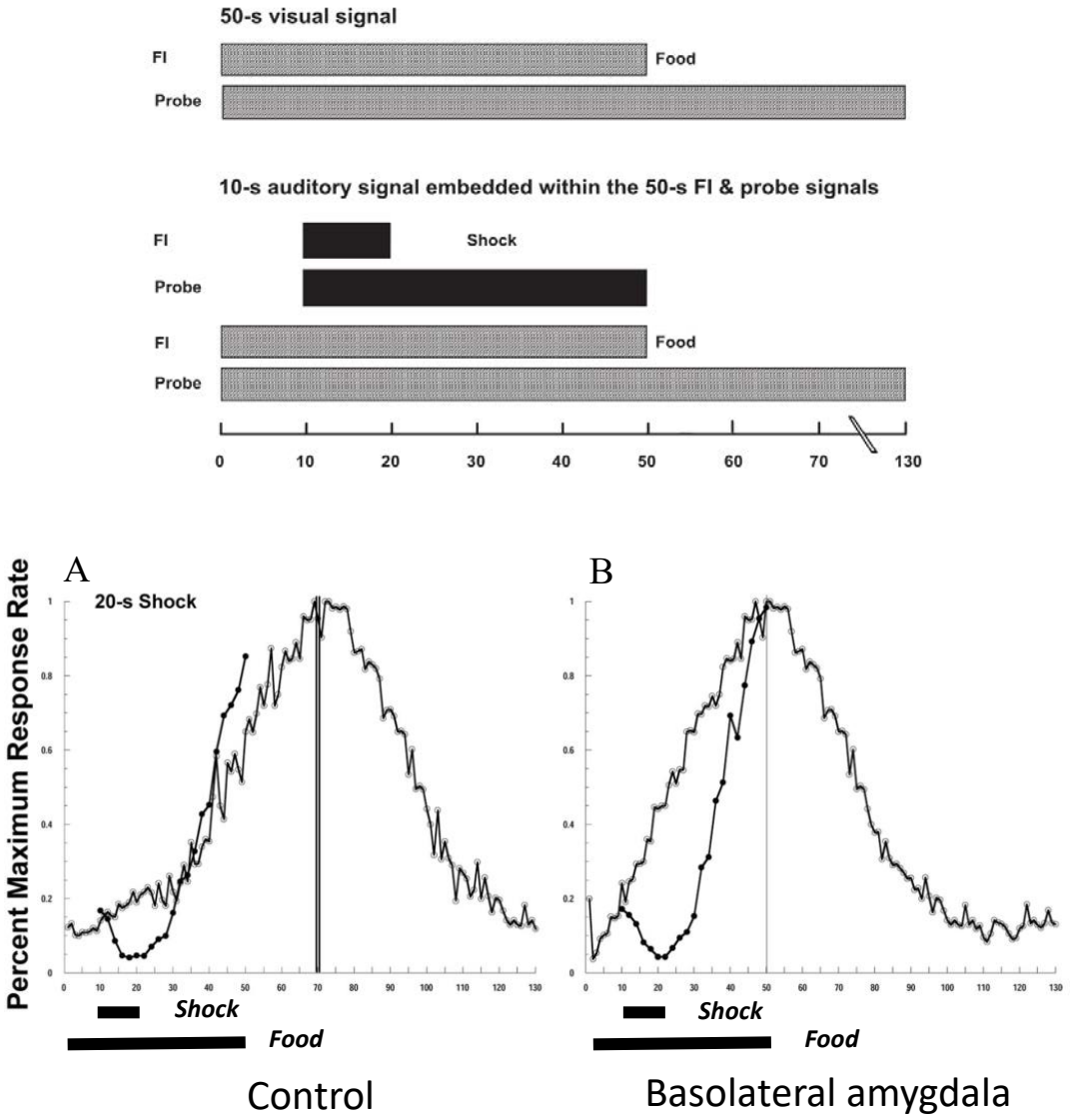


Figure II7: Effet de la lésion du noyau basolatéral de l'amygdale sur le traitement des deux tâches, appétitive F50 et aversive F10 dans le paradigme de «*peak procedure*». D'après (Meck & McDonald, 2007).
Figure II7A : groupe contrôle en présence du choc électrique qui dure 10 s et des boulettes de nourritures qui sont présentées après 50 s à partir du début de l'expérience. Figure II7B : groupe lésé au niveau noyau basolatéral ; le choc électrique dure 10 s et les boulettes de nourritures sont présentées après 50 s à partir du début de l'expérience.

On peut dire que la lésion de l'amygdale conduit à des traitements attentionnels modifiés de l'estimation temporelle sans pour autant l'empêcher. Dans une autre étude, celle de Holland *et al*. (voir protocole déjà détaillé dans (Holland & Wheeler, 2012), il été montré que le noyau central (CeA), cette fois-ci, est impliqué dans la mobilisation des ressources attentionnelles orientées vers le paramètre temporel. La lésion du CeA empêche l'extraction

du paramètre temporel comme facteur déterminant dans un apprentissage et altère ainsi par la suite son utilisation comme paramètre d'anticipation dans un nouvel apprentissage. Les mécanismes neurobiologiques par lesquels s'opère cet effet observé sont encore inconnus, mais on pourrait émettre néanmoins quelques hypothèses à ce propos. En effet, le noyau central possède des projections vers la substance noire (voir premier chapitre) qui contient les neurones dopaminergiques connus par leurs implications dans le mécanisme de l'horloge interne. En s'appuyant sur ces données ainsi que les données exposées dans notre premier chapitre, on pourrait émettre l'hypothèse d'un rôle déterminant de la voie ANS dans le contrôle des ressources attentionnelles aussi bien pour des stimuli non temporels que temporels.

Conclusions et problématique

Notre objectif principal dans cette partie était d'exposer brièvement les mécanismes de quelques modèles de l'horloge interne, ainsi que certains travaux impliqués dans l'étude de l'estimation temporelle. Quelques éléments d'interprétation concernant la mobilisation de ressources attentionnelles dans l'estimation temporelle ont été également dégagés. N'étant pas l'objectif principal de mon projet de thèse, je ne me suis pas trop arrêtée sur certains détails ni sur certaines controverses à propos de ces modèles. Mon but principal est de caractériser le rôle de la voie Amygdalo-nigro-striée (ANS) et d'étudier de façon approfondie son implication dans le traitement attentionnel des stimuli indépendamment de leur nature temporelle ou non, même si dans ce chapitre j'utilise certains paradigmes et tâches purement temporels.

D'ailleurs, dans cette partie de thèse, nous avons fait appel à une tâche très courante en recherche sur l'estimation temporelle, la bissection. Dans cette tâche, deux durées très éloignées dites courte et longue (respectivement 2 secondes et 8 secondes) sont présentées à l'animal. Chaque durée est associée à une pédale (à gauche ou à droite de la mangeoire). Une fois que l'animal a appris cette discrimination, des durées intermédiaires lui seront présentées afin d'observer la distribution des réponses sur les deux pédales. À partir de ces distributions, une courbe représentant la proportion des appuis sur la pédale associée à la durée longue en fonction de chaque durée intermédiaire est tracée, elle représente une fonction psychométrique classique de forme sigmoïde (voir Figure II8). La durée de stimulus pour laquelle l'animal appuie autant sur la pédale de droite que sur la pédale de gauche correspond au point d'équivalence subjective (PSE), elle est subjectivement à distance égale des deux valeurs extrêmes (en l'occurrence 2 secondes-8 secondes ou bien 2.41 secondes-6.65, durées que nous avons utilisées). Chez le rat, il est montré que le PSE correspond à la moyenne géométrique des deux valeurs extrêmes (par exemple, Church & Deluty, 1977; Maricq & Church, 1983; Maricq et al., 1981) ce qui est en totale adéquation avec la théorie scalaire du temps (Gibbon, 1981, mais voir Wearden, 1991; Killeen et al.,1997). La pente de la courbe de bissection traduit la sensibilité temporelle de l'animal qui est représenté par le paramètre gamma. Gamma est proportionnel au rapport de Dl (durée correspondant à la différence entre 50% et 75% de réponses) sur le PSE, et a donc une relation inverse à la sensibilité (i.e. plus le gamma est élevé, plus faible est la sensibilité). Ces deux paramètres (PSE et gamma) sont utilisés pour extraire la capacité de jugement temporel de nos groupes d'animaux, sachant

que chaque paramètre renvoie à des formes d'interprétations différentes concernant le niveau d'intervention dans le modèle d'horloge. Ainsi une altération du paramètre Gamma serait très fortement liée à une modification dans l'état d'éveil ou un dysfonctionnement dans le processus attentionnel, ce qui implique soit le rôle de l'interrupteur soit le rôle de Pacemaker voire les deux. Notre intérêt s'est orienté vers cette tâche de bissection parce qu'elle nous permet d'étudier le processus attentionnel dans un autre cadre conceptuel, celui de l'horloge interne, et nous permet d'approcher ces mécanismes autrement, en faisant des passerelles interprétatives avec les modèles classiques.

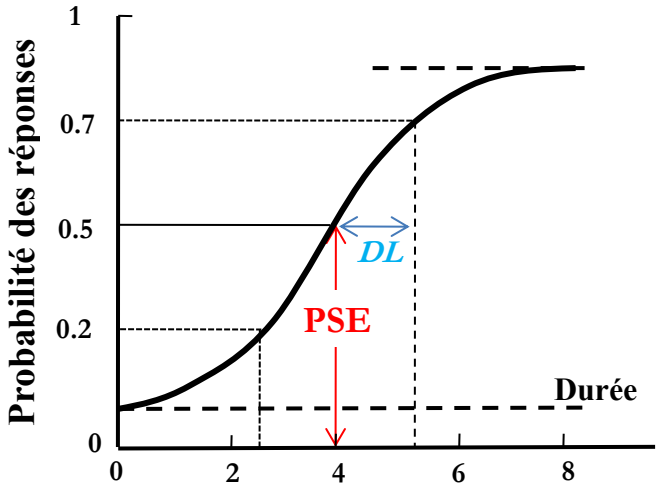


Figure II8: représentant la courbe de bissection et montrant les deux paramètres PSE et DL extraits de cette courbe.

Mon travail se focalisera donc sur l'étude de l'implication de la voie ANS dans le processus attentionnel dans la tâche temporelle de bissection. Dans le premier article, présenté dans la partie qui suit, nous examinerons les différences de performances (gamma et PSE), mais également les latences de réponse, entre (1) le groupe de lésion Ipsi (lésion CeA + lésion DA du même hémisphère), groupe constitué comme contrôle car la voie ANS est altérée d'un côté mais elle reste fonctionnelle de l'autre côté, et (2) le groupe Contra pour qui les deux circuits ANS sont altérés par la lésion d'au moins une structure d'un côté (lésion CeA ou lésion DA). Les deux groupes lésés se différencient par une lésion totale ou partielle de la voie ANS. Néanmoins, les deux groupes de lésions partagent la lésion dopaminergique connue pour ses effets majeurs dans la perception temporelle d'où l'intérêt de comparer les performances des deux groupes lésés Contre et Ipsi avec le groupe Sham, sans lésion. L'effet de la voie ANS pourrait également être attribué au seul effet de la lésion du CeA, d'où l'importance du groupe Amy où la lésion du CeA a été effectuée seule de façon bilatérale.

Nous avons donc analysé et discuté dans le premier article, les performances des courbes de bissection entre ces 3 groupes : Contra, Ipsi et Sham. Le rôle du CeA est examiné dans le deuxième article.

Le rôle du processus attentionnel est également examiné dans ce travail en introduisant un stimulus aversif qui vient détourner les ressources attentionnelles et perturber ou non le jugement temporel de nos groupes d'animaux. Les 4 groupes ont été soumis au même protocole expérimental de la tâche de bissection, la seule différence étant de présenter un stimulus conditionné de façon aversive dans la tâche de bissection en cours, quelques secondes avant la discrimination temporelle. Le but est d'étudier les transformations des jugements temporels de nos rats en présence d'un stimulus aversif distracteur et comprendre l'implication de la voie ANS dans le partage des ressources attentionnelles. Les résultats concernant les performances du groupe lésé du CeA sont décrits et interprétés dans le deuxième article, plus précisément dans la première partie de cet article.

Article 1: The amygdalo-nigrostriatal network is critical for an optimal temporal performance

Downloaded from learnmem.cshlp.org on February 17, 2016 - Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press

Brief Communication

The amygdalo-nigrostriatal network is critical for an optimal temporal performance

Mouna Es-seddiqi,[1,2] Nicole El Massioui,[1,2] Nathalie Samson,[1,2] Bruce L. Brown,[3,4] and Valérie Doyère[1,2]

[1]Université Paris-Saclay, Univ Paris-Sud, CNRS, UMR9197, Institut des Neurosciences Paris-Saclay, F 91405, Orsay, France; [2]CNRS, Orsay, F-91405 UMR 9197, Orsay, France; [3]Department of Psychology, Queens College, Flushing, New York 11367, USA; [4]Graduate Center, City University of New York, New York, New York 10016, USA

The amygdalo-nigrostriatal (ANS) network plays an essential role in enhanced attention to significant events. Interval timing requires attention to temporal cues. We assessed rats having a disconnected ANS network, due to contralateral lesions of the medial central nucleus of the amygdala (CEm) and dopaminergic afferents to the lateral striatum, as compared to controls (sham and ipsilateral lesions of CEm and dopaminergic afferents to LS) in a temporal bisection task. ANS disconnection induced poorer temporal precision and increased response latencies to a short duration. The present results reveal a role of the ANS network in temporal processing.

Temporal processing in the second-to-minute range (i.e., interval timing) is critical for adaptive behavior to contingencies. Recent evidence points to a potential involvement of the amygdala in processing temporal information in Pavlovian conditioning tasks (Díaz-Mataix et al. 2014). Whether it is involved in interval timing in general is not clear. In an appetitive peak interval timing task, lesion or inactivation of the whole amygdala did not disrupt the memory of reinforcement time (Olton et al. 1987; Meck and MacDonald 2007). However, the amygdala has been shown to play a role in the processes underlying divided attention when a dual-task triggers the subject to divert its attention from the timing task (Meck and MacDonald 2007). More specifically, the central nucleus of the amygdala (CE) has been shown to be involved when changes in temporal parameters produce attentional challenges in a spatial multiple-choice task (Holland et al. 2000), and in the modulation of cue associability when temporal cues are informative (Wheeler and Holland 2011). Recently, we have reported that selective lesions of the CE of the amygdala have a deleterious impact on temporal precision when assessed in a temporal bisection task (Faure et al. 2013). The foregoing studies suggest that the amygdala, in particular the CE, may influence the processes underlying attention to temporal cues.

The CE is connected to the dorsal striatum, a structure critically involved in temporal processing (for review, see Merchant et al. 2013), via a di-synaptic network connecting its medial part (CEm) to the lateral part of substantia nigra *pars compacta* (SNc) which sends dopaminergic fibers to the lateral part of the striatum (LS). The amygdalo-nigrostriatal (ANS) network is critically involved in the acquisition and expression of conditioned orienting responses to conditioned stimulus cues associated with a food reinforcer (Han et al. 1997; El-Amamy and Holland 2006). It is thus possible that the ANS network may also underlie temporal orienting (i.e., selective attention to time when subjects are required to make temporal judgments), and thus modulate lateral striatal function critical in processing of time. To investigate this possibility, we used a disconnection lesion design, which takes advantage of the absence of cross-hemisphere connections. We assessed whether animals with contralateral lesions of CEm and dopaminergic afferents to LS, thus having a disconnected ANS network, show deficits in temporal discrimination, as compared to ipsilateral lesions of CEm and dopaminergic afferents to LS for which the ANS network is functional in one hemisphere. A comparison with nonlesioned controls also tested for a specific effect of unilateral dopaminergic and/or CEm lesion, rather than a dysfunctional ANS network. As the ANS network has also been involved in instrumental habit formation (Lingawi and Balleine 2012), we also tested whether the potential effects may be modified with overtraining.

Thirty male Sprague-Dawley rats (Charles River, Lyon, France), housed in pairs, received neurotoxic or sham lesions. Sixteen weeks later, food-deprived animals (85% of their normal weight) were trained in the temporal task. All experiments were carried out in accordance with the recommendations of the EEC (86/609/EEC) and the French National Committee (87/848) for care and use of laboratory animals.

Rats underwent surgery under pentobarbital (50 mg/kg) anesthesia and atropine (0.25 mg/mL, 0.1 mL i.m). Neurotoxins were injected through a glass micropipette (tip diameter: 70–80 mm) at a rate of 0.1 μL/min with ibotenic acid (0.2 mL, 10 mg/μL) for CEm lesion (AP: −2.56, ML: ±3.9, DV: −7 relative to bregma; Paxinos and Watson 1986), and 6-OHDA (0.3 mL/site, 5 mg/μL) for LS DA deafferentation (AP: +0.2, ML: ±3.6, DV: −5.6 and −4, and AP: −0.8, ML: ±3.9, DV: −5.6 and −4), either ipsilaterally or contralaterally. Micropipettes were left in place for 3 additional minutes. Sham animals underwent surgery but without injections. After surgery, animals were given an injection of valium (0.1 mL, i.p., 0.2%, Roche, Neuilly-sur-Seine, France) to avoid seizures.

The behavioral protocols, adapted from Callu et al. (2009), were run using Coulbourn apparatus (USA). Two squads of rats were run, separated by 2 wk, with equivalent number of rats from each group. After magazine training (30 pellets) and

Corresponding author: valerie.doyere@u-psud.fr
Article is online at http://www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.041152.115.

© 2016 Es-seddiqi et al. This article is distributed exclusively by Cold Spring Harbor Laboratory Press for the first 12 months after the full-issue publication date (see http://learnmem.cshlp.org/site/misc/terms.xhtml). After 12 months, it is available under a Creative Commons License (Attribution-NonCommercial 4.0 International), as described at http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

Downloaded from learnmem.cshlp.org on February 17, 2016 - Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press

continuous reinforcement (50 pellets) with each lever, the animals were trained in a 2- versus 8-sec temporal discrimination starting with 3 d of 100% forced choice (presentation of only the correct lever [left or right] associated with the corresponding 2- or 8-sec tone duration), followed by 2 d of 50% free choice, then by daily sessions of 100% free choice trials (both levers presented) until each animal reached a criterion of 75% correct responses in three successive sessions (one Sham rat failed to reach the criterion). The lever was retracted immediately following a response, or after 5 sec. The lever-duration assignment was counterbalanced within each group, and the short duration assigned ipsilateral to the side of the dopaminergic lesion for half of the animals of Contra and Ipsi groups. Once the criterion was reached (six to seven sessions), rats were trained on a 2.4- versus 6.7-sec discrimination task for two sessions (all rats reached minimum 85% correct responses). A psychophysical choice procedure (bisection task) was then conducted for four sessions with five intermediate durations (2.9, 3.4, 4, 4.7, and 5.6 sec) without reinforcement (12 trials each), in addition to the two reinforced training durations (2.4 and 6.7 sec—60 trials of each). Two Sham and one Ipsi rats showed unstable behavior from one day to another during these tests, and were thus eliminated. The animals were then run on a set of tests (six daily sessions including three bisection tests), yielding data that are not reported here. Supplementary training (i.e., overtraining) in the 2.4- versus 6.7-sec discrimination task (5 d of two sessions) was then given, followed by four test sessions of the bisection task. Rats were killed with an overdose of pentobarbital (120 mg/kg, i.p; Sanofi, Libourne, France), perfused, and their brain taken for histological analysis, as described previously (Faure et al. 2005). Two Contra and three Ipsi rats were eliminated because of a lack of dopaminergic denervation (two rats) or a lack of visible lesion in the CE (three rats). The two groups had similar levels of lesions for the three structures, with the lesions centered in the medial part of the CE, and the lateral parts of the SNc and striatum (Fig. 1).

Response location and latency were recorded for each trial. For the analysis of choice performance during the bisection test, responses with latencies greater than 3sec (<0.6% cases for each group and each training phase) were excluded, because long latency responses are poorly controlled by the stimulus duration (Maricq and Church 1983). For the latency analyses, however, all responses were included. Bisection functions relating the proportion of "long" responses [p(long)] to stimulus duration were averaged across sessions for each rat, and analyzed with the pseudologistic model fit using Prism software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA; Höhn et al. 2011). Statistical analyses were performed with contrast analyses of variance (ANOVAs, Rouanet et al. 1990), based on a priori hypothesis. A role of the ANS network would be revealed through a significant difference in performance between Ipsi versus Contra groups. On the other hand, an effect of unilateral dopaminergic and/or CEm lesion would be indicated by similar disruption between Ipsi and Contra groups, compared to Sham animals. An alpha level of 0.05 was the criterion for statistical significance.

The mean proportion of responses on the lever assigned as correct for the long-duration stimulus [p(long)] as a function of stimulus duration after training is shown for the two lesioned groups against the Sham group in Figure 2A. Each of the two lesioned groups appeared to differ from the Sham group, with a shallower slope and/or a shift to the right of the bisection function. Statistical analyses of p(long) confirmed a significant group × duration interaction ($F_{(12,108)} = 2.86$, $P = 0.0018$), with no effect of group ($F_{(2,18)} = 2.17$, ns). When testing each lesioned group against the Sham, the analysis revealed significant group × duration interactions for each comparison (Sham versus Ipsi, $F_{(6,54)} = 2.79$, $P = 0.019$; Sham versus Contra, $F_{(6,78)} = 3.98$, $P = 0.0016$).

The proportion of variance accounted for by the fit ranged from 0.947 to 0.999 and were similar between groups (mean ± SEM, Sham = 0.982 ± 0.009, Ipsi = 0.988 ± 0.004, Contra = 0.984 ± 0.004). With regard to the point of subjective equality (PSE, stimulus value corresponding to p(long) = 0.5), an increase (corresponding to a shift to the right of the bisection function) was observed for both Ipsi and Contra groups (Fig. 2B, left panel). In fact, Ipsi and Contra groups did not differ significantly ($F < 1$), but differed from Sham animals ($F_{(1,18)} = 4.88$, $P = 0.04$), suggesting that the rightward shift of the bisection functions was due to the unilateral dopaminergic deafferentation to the LS and/or unilateral CEm lesion.

With regard to the temporal sensitivity parameter (gamma, inversely related to the slope), an increase (corresponding to lower temporal sensitivity) was observed for Contra groups, as compared to Sham and Ipsi groups (Fig. 2B, right panel). A Contra versus Ipsi comparison showed a significant difference ($F_{(1,14)} = 8.23$, $P = 0.012$), while Sham and Ipsi groups did not differ ($F < 1$). These results thus demonstrate an impact of the disconnection of the ANS network on temporal sensitivity. Overtraining produced an overall decrease in gamma from 0.24 to 0.15 ($F_{(1,18)} = 24.91$, $P < 0.001$), which however remained significantly higher for Contra than for Ipsi groups ($F_{(1,14)} = 5.80$, $P = 0.03$). All other effects tended to be reduced with overtraining and were no longer significant.

Response latencies have been shown to correlate with choice complexity and to sometimes differ between short and long

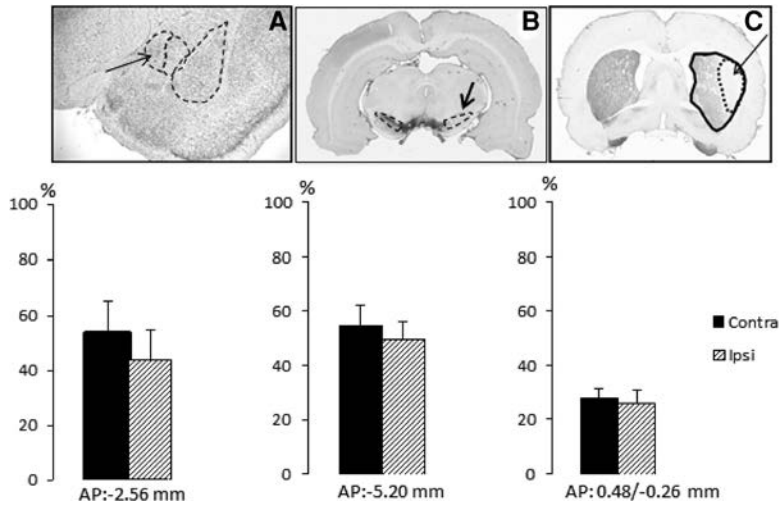


Figure 1. The photographs illustrate Nissl in the CeA (*A*), and TH immunoreactivity in the SNc (*B*) and in the lateral striatum (*C*), as described in Faure et al. (2005). Lesions were evaluated qualitatively for inclusion/exclusion purposes throughout the A-P extent of the lesion. Quantitative analyses are shown at only the planes shown, as a 50% lesion at the given anteroposterior level is likely to have involved the entire structure. The histograms represent the average percentage of the lesion area of CE, SNc, and DS at anterior–posterior (AP) levels relative to Bregma (Paxinos and Watson 1986) for the Ipsi (striped) and Contra (black) groups. Data are expressed as means + SEM.

Downloaded from learnmem.cshlp.org on February 17, 2016 - Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press

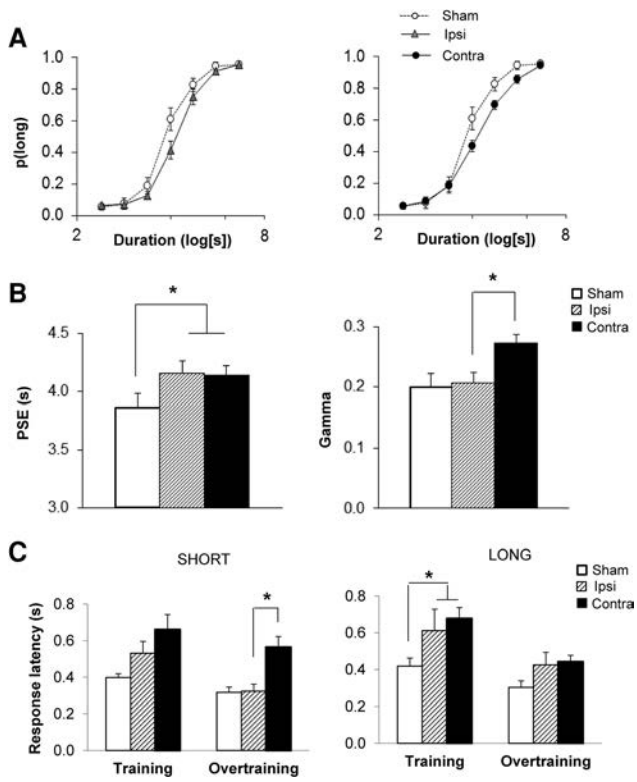


Figure 2. Bisection curves on a log scale for the abscissa (*A*), temporal parameters extracted from the fitted bisection function (*B*), PSE (*left* panel) and gamma (*right* panel), and response latencies (C) to short (*left* panel) and long (*right* panel) anchor durations for Sham (white, $n = 5$), Ipsi (gray triangle, striped histogram, $n = 6$), and Contra (filled circle, black histogram, $n = 10$) lesioned animals. (*) $P < 0.05$.

duration, and to be modified with repeated testing with the intermediate nonreinforced durations (Brown et al. 2011). We thus analyzed response latencies for anchor durations only, during the bisection tests after training and overtraining (see Fig. 2C). Responses of the lesioned animals differed depending on the duration, with a specific impact of network disconnection restricted to the short duration. The Contra versus Ipsi comparison of response latencies following the short duration showed a significant difference after overtraining ($F_{(1,14)} = 8.33$, $P = 0.01$), but not after training ($F_{(1,14)} = 1.18$, ns) owing to the intermediate level of Ipsi animals, as Contra animals responded with longer latencies than Sham animals ($F_{(1,13)} = 4.75$, $P = 0.048$). Following the long anchor duration, however, both lesioned groups showed longer latencies than Sham animals. While Contra and Ipsi animals did not differ significantly after either training, or overtraining (Fs < 1), the Sham versus [Ipsi and Contra] contrast analysis revealed a significant difference after training ($F_{(1,18)} = 4.48$, $P = 0.048$) and a similar trend after overtraining ($F_{(1,18)} = 4.07$, $P = 0.059$), suggesting that the increase in latency observed in Contra animals following the long duration may be due to unilateral dopaminergic and/or CEm lesions.

The present study demonstrated that functionally disconnecting the medial part of the central nucleus and the dopaminergic inputs to the lateral striatum impairs supra-second temporal performance by reducing temporal precision (35% increase in gamma) and increasing response latencies to the short anchor duration (~70% increase), effects that were maintained after overtraining. The results also indicate that animals with unilateral lesions of dopaminergic afferents to the lateral striatum and/or the central amygdala were biased toward short durations (7.5% increase in PSE for Ipsi and Contra groups), and had increased response latencies to the long anchor duration (~60% increase), effects that tended to diminish with overtraining.

The relationship between dopamine and temporal bisection point (PSE) is usually interpreted in terms of changes in the speed of an internal clock. This cannot account for the results obtained here as the animals were trained while already lesioned, and thus any change in clock speed would not be visible on PSE. A change in motivational state (e.g., related to dopamine levels) may result in a stable bias of the temporal bisection function (for review, see Balci 2014). The fact that response latencies for the long stimulus were increased (possibly reflecting a slight decrease in motivation) for lesioned groups would support such a hypothesis. Interestingly, a change in striatal dopaminergic activity has been shown to modify performance in temporal bisection for long but not for short durations, an effect interpreted as due to decrements in working memory or sustained attention (Ward et al. 2009). Another hypothesis is that the rightward shift of the bisection function reflects weaker stimulus-reinforcer associative strength for the long-duration stimulus as compared to the short-duration stimulus, which would have resulted in a "short" preference. At this stage, we cannot favor one hypothesis over the others, and further experiments will be needed to understand the origin of these effects, as well as whether they are related solely to the unilateral lesion of DA, or to unilateral lesion of CEm or of both CEm and DA (El-Amamy and Holland 2007; Lee et al. 2011).

More important, with regard to our initial goal, the present results suggest a specific role of the ANS network in the modulation of temporal instrumental behavior. With regard to response latencies, the role of the ANS network may be related to the change in conditional probability as time elapses during the timing stimulus. In effect, conditional probability that the stimulus will end and the levers appear increases with time to 1.0 at the long anchor duration, a process which involves cortical areas that project to the dorsal striatum (Nobre et al. 2007). Interestingly though, the impact of the ANS disconnection on response latencies seems to weaken near the bisection point (i.e., around 4s, data not shown). Therefore, another possibility is that the change with elapsing time in temporal expectation transforms the task from a two-choice to a single-choice comparison, on average at a time after the bisection point (Callu et al. 2009). An asymmetry in the modulation of response latencies for short versus long duration has been previously reported in mice (Akdoğan and Balci 2015), suggesting prospective decision processing during the timing stimulus until a threshold is reached for a "long" judgment, which renders the response to the short duration more dependent on post-stimulus decision dynamics. Thus, the disruption observed here after disconnection of the ANS network, specific to the short duration, confirms the asymmetry in the underlying processes in the temporal bisection procedure, and suggests a role of the ANS network in the comparator/decision processes at play either during or post-stimulus.

The results showing poorer temporal sensitivity (increased gamma) after ANS disconnection are in favor of a role of this network in the processes involved during the timing stimulus. Decreased temporal sensitivity could occur when attention is diverted from the processing of temporal cues, thus resulting in increased variability in temporal perception. As mentioned earlier, the ANS network has been shown to play a role in attentional processing allocated to biologically significant stimuli (Han et al. 1997; Holland et al. 2000). In humans, the processing of temporal expectancy was shown to involve cortical areas that project to the dorsal striatum (for review, see Coull 2010). It is therefore tempting to suggest that the ANS network plays a role in the mechanisms subtending attention to time, a process which

Downloaded from learnmem.cshlp.org on February 17, 2016 - Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press

when disrupted could conceivably also affect response latencies to the shorter stimuli. In effect, our pattern of results suggests that, at least when a two choice task is enforced, attention to elapsing time (i.e., temporal orienting) is required for short durations, and that the ANS network is critically involved in these processes.

In conclusion, the present results unravel a new role of the ANS network in an instrumental task which relies on complex processing and which combines attentional and decision mechanisms. Whether the amygdalo-nigral projections to the LS affect endogenous striatal temporal processing or the simple transformation into action from already processed information in the cortical areas afferent to the striatum is an open question. The results also add further support to the general agreement for a role of the LS and its dopaminergic afferents in interval timing, and extend the role of the amygdala to interval timing.

Acknowledgments

This work was supported by grants from Agence Nationale de la Recherche (ANR). M. Es-seddiqi was supported by Sopavi. BL Brown's work was supported by PSC-CUNY grant # 61336-00 39. The authors declare no competing financial interests.

References

Akdoğan B, Balcı F. 2015. Stimulus probability effects on temporal bisection performance of mice (Mus musculus). *Anim Cogn* doi: 10.1007/s10071-015-0909-6.

Balci F. 2014. Interval timing, dopamine, and motivation. *Timing Time Percep* **2:** 379–410.

Brown BL, Höhn S, Faure A, von Hörsten S, Le Blanc P, Desvignes N, El Massioui N, Doyère V. 2011. Temporal sensitivity changes with extended training in a bisection task in a transgenic rat model. *Front Integr Neurosci* **5:** 44.

Callu D, El Massioui N, Dutrieux G, Brown B, Doyère V. 2009. Cognitive processing impairments in a supra-second temporal discrimination task in rats with cerebellar lesion. *Neurobiol Learn Mem* **91:** 250–259.

Coull JT. 2010. Neural substrates of temporal attentional orienting. In *Attention and time* (ed. Nobre AC, Coull JT), pp. 429–442. Oxford University Press, Oxford.

Díaz-Mataix L, Tallot L, Doyère V. 2014. The amygdala: a potential player in timing CS-US intervals. *Behav Processes* **101:** 112–122.

El-Amamy H, Holland PC. 2006. Substantia nigra pars compacta is critical to both the acquisition and expression of learned orienting of rats. *Eur J Neurosci* **24:** 270–276.

El-Amamy H, Holland PC. 2007. Dissociable effects of disconnecting amygdala central nucleus from the ventral tegmental area or substantia nigra on learned orienting and incentive motivation. *Eur J Neurosci* **25:** 1557–1567.

Faure A, Haberland U, Condé F, El Massioui N. 2005. Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *J Neurosci* **25**(11)**:** 2771–2780.

Faure A, Es-Seddiqi M, Brown BL, Nguyen HP, Riess O, von Hörsten S, Le Blanc P, Desvignes N, Bozon B, El Massioui N, Doyère V. 2013. Modified impact of emotion on temporal discrimination in a transgenic rat model of Huntington disease. *Front Behav Neurosci* **7:** 130.

Han J-S, McMahan RW, Holland PC, Gallagher M. 1997. The role of an amygdalo-nigrostriatal pathway in associative learning. *J Neurosci* **17:** 3913–3919.

Höhn S, Dallérac G, Faure A, Nguyen HHP, Riess O, von Hörsten S, Le Blanc P, Desvignes N, El Massioui N, Brown BL, et al. 2011. Behavioral and in vivo electrophysiological evidence for presymptomatic alteration of prefronto-striatal processing in the transgenic rat model for Huntington's disease. *J Neurosci* **31:** 8986–8997.

Holland PC, Han J-S, Gallagher M. 2000. Lesions of the amygdala central nucleus alter performance on a selective attention task. *J Neurosci* **20:** 6701–6706.

Lee HJ, Wheeler DS, Holland PC. 2011. Interactions between amygdala central nucleus and the ventral tegmental area in the acquisition of conditioned cue-directed behavior in rats. *Eur J Neurosci* **33:** 1876–1884.

Lingawi NW, Balleine BW. 2012. Amygdala central nucleus interacts with dorsolateral striatum to regulate the acquisition of habits. *J Neurosci* **32:** 1073–1081.

Maricq AV, Church RM. 1983. The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology* **79:** 10–15.

Meck WH, MacDonald CJ. 2007. Amygdala inactivation reverses fear's ability to impair divided attention and make time stand still. *Behav Neurosci* **121:** 707–720.

Merchant H, Harrington D, Meck WH. 2013. Neural basis of the perception and estimation of time. *Ann Rev Neurosci* **36:** 313–336.

Nobre AC, Correa A, Coull JT. 2007. The hazards of time. *Curr Opin Neurobiol* **17:** 465–470.

Olton DS, Meck WH, Church RM. 1987. Separation of hippocampal and amygdaloid involvement in temporal memory dysfunctions. *Brain Res* **404:** 180–188.

Paxinos G, Watson C. 1986. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press, Sydney, Australia.

Rouanet H, Bernard J-M, Le Roux B. 1990. *Analyse inductive des données*. Dunod, Paris.

Ward RD, Kellendonk C, Simpson EH, Lipatova O, Drew MR, Fairhurst S, Kandel ER, Balsam PD. 2009. Impaired timing precision produced by striatal D2 receptor overexpression is mediated by cognitive and motivational deficits. *Behav Neurosci* **123:** 720–730.

Wheeler DS, Holland PC. 2011. Effects of reward timing information on cue associability are mediated by amygdala central nucleus. *Behav Neurosci* **125:** 46–53.

Received November 19, 2015; accepted in revised form December 10, 2015.

Downloaded from learnmem.cshlp.org on February 17, 2016 - Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press

LEARNING & MEMORY

The amygdalo-nigrostriatal network is critical for an optimal temporal performance

Mouna Es-seddiqi, Nicole El Massioui, Nathalie Samson, et al.

Learn. Mem. 2016 23: 104-107
Access the most recent version at doi:10.1101/lm.041152.115

References This article cites 21 articles, 5 of which can be accessed free at:
http://learnmem.cshlp.org/content/23/3/104.full.html#ref-list-1

Creative Commons License This article is distributed exclusively by Cold Spring Harbor Laboratory Press for the first 12 months after the full-issue publication date (see http://learnmem.cshlp.org/site/misc/terms.xhtml). After 12 months, it is available under a Creative Commons License (Attribution-NonCommercial 4.0 International), as described at http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

Email Alerting Service Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article or **click here.**

To subscribe to *Learning & Memory* go to:
http://learnmem.cshlp.org/subscriptions

© 2016 Es-seddiqi et al.; Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press

Article 2: Modified impact of emotion on temporal discrimination in transgenic rat model of Huntington disease

frontiers in
BEHAVIORAL NEUROSCIENCE

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
published: 26 September 2013
doi: 10.3389/fnbeh.2013.00130

Modified impact of emotion on temporal discrimination in a transgenic rat model of Huntington disease

Alexis Faure[1,2], Mouna Es-seddiqi[1,2], Bruce L. Brown[3], Hoa P. Nguyen[4], Olaf Riess[4], Stephan von Hörsten[5], Pascale Le Blanc[1,2], Nathalie Desvignes[1,2], Bruno Bozon[1,2], Nicole El Massioui[1,2] and Valérie Doyère[1,2]*

[1] *Centre de Neurosciences Paris-Sud, Université Paris-Sud, UMR 8195, Orsay, France*
[2] *Centre National de la Recherche Scientifique, Orsay, France*
[3] *Department of Psychology, Queens College and the Graduate Center, Cuny, NY, USA*
[4] *Department of Medical Genetics, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany*
[5] *Experimental Therapy, Franz Penzoldt Center, Friedrich-Alexander University, Erlangen-Nürnberg, Germany*

Edited by:
Nuno Sousa, University of Minho, Portugal

Reviewed by:
José M. Pêgo, Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Spain
Benjamin R. Miller, Texas Wesleyan University, USA

Correspondence:
Valérie Doyère, Centre de Neurosciences Paris-Sud, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Paris-Sud, UMR 8195, Bat. 446, 91405 Orsay, France
e-mail: valerie.doyere@u-psud.fr

Huntington's disease (HD) is characterized by triad of motor, cognitive, and emotional symptoms along with neuropathology in fronto-striatal circuit and limbic system including amygdala. Emotional alterations, which have a negative impact on patient well-being, represent some of the earliest symptoms of HD and might be related to the onset of the neurodegenerative process. In the transgenic rat model (tgHD rats), evidence suggest emotional alterations at the symptomatic stage along with neuropathology of the central nucleus of amygdala (CE). Studies in humans and animals demonstrate that emotion can modulate time perception. The impact of emotion on time perception has never been tested in HD, nor is it known if that impact could be part of the presymptomatic emotional phenotype of the pathology. The aim of this paper was to characterize the effect of emotion on temporal discrimination in presymptomatic tgHD animals. In the first experiment, we characterized the acute effect of an emotion (fear) conditioned stimulus on temporal discrimination using a bisection procedure, and tested its dependency upon an intact central amygdala. The second experiment was aimed at comparing presymptomatic homozygous transgenic animals at 7-months of age and their wild-type littermates (WT) in their performance on the modulation of temporal discrimination by emotion. Our principal findings show that (1) a fear cue produces a short-lived decrease of temporal precision after its termination, and (2) animals with medial CE lesion and presymptomatic tgHD animals demonstrate an alteration of this emotion-evoked temporal distortion. The results contribute to our knowledge about the presymptomatic phenotype of this HD rat model, showing susceptibility to emotion that may be related to dysfunction of the central nucleus of amygdala.

Keywords: Huntington's disease, emotion, temporal perception, tgHD rats, bisection

INTRODUCTION

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder due to an extension of CAG repeat in the coding region of the Huntingtin gene. This pathology is characterized by a triad of psychiatric, motor, and cognitive symptoms along with atrophy of the caudate and putamen, and neuropathological alteration of limbic structures including amygdala and ventral striatum (Bots and Bruyn, 1981; de la Monte et al., 1988; Rosas et al., 2003; Douaud et al., 2006). One important issue in this pathology is the characterization of the presymptomatic stage before clinical motor symptoms appear and the caudate putamen atrophies. In human patients, an affect disorder might be a sign of brain functional alterations preceding neuronal degeneration (Paulsen et al., 2001; Duff et al., 2007; Paradiso et al., 2008; Novak et al., 2012). Among the earliest symptoms, affective processing has been extensively investigated in HD. Deficits in recognition of negative and positive facial expressions, as well as the detection of the expression of anger, disgust and fear are often reported in presymptomatic HD (Duff et al., 2007; Paradiso et al., 2008; Novak et al., 2012; e.g., Henley et al., 2012). Accordingly, in the transgenic rat model (tgHD rats), which exhibits a late adult HD phenotype (von Hörsten et al., 2003), a drastic reduction of anxiety is seen at early stages (von Hörsten et al., 2003; Nguyen et al., 2006; Bode et al., 2008; Urbach et al., 2010). In the same tgHD rat model, we also demonstrated altered emotional and motivational processing at the symptomatic stage (Faure et al., 2011). Emotional alterations might be related to amygdala dysfunction in relation to polyglutamine (polyQ)-containing inclusions and aggregates in central nucleus of amygdala (CE) and shrinkage of this nucleus in these tgHD animals (Petrasch-Parwez et al., 2007; Faure et al., 2011).

In humans, emotion can modulate executive function such as the ability to process time (Droit-Volet and Meck, 2007; Noulhiane et al., 2007; Droit-Volet et al., 2010; Grommet et al., 2011; Gil and Droit-Volet, 2012), although the effects may differ depending upon the task used to assess temporal processing (Gil

and Droit-Volet, 2011). What mechanism underlies the effect of emotion on time perception is not clear. Effects have been interpreted in terms of an information processing model with impacts on a putative internal clock consisting of clock, memory and decision stages (Gibbon et al., 1984). Two classes of effects have been put forward. The first links the effect to arousal due to emotion stimuli that leads to an increased speed of the pacemaker of the clock, and overestimation of duration (Angrilli et al., 1997; Droit-Volet et al., 2004; Noulhiane et al., 2007). The second hypothesis supposes that attentional resources are automatically devoted to emotion stimuli at the expense of the timing system leading to an alteration in switch closure, lower levels of pulse accumulation, and consequent underestimation of duration (Droit-Volet and Meck, 2007; Lui et al., 2011). Moreover, a recent study, using a temporal reproduction task, demonstrated that timing precision could also be reduced by the emotional content of the to-be-timed stimulus (Lambrechts et al., 2011). The majority of these studies on emotion-related time distortion have assessed it through the timing of emotionally charged cues. In contrast, only very few studies have looked at the impact of emotion on the timing of neutral cues. In humans, it has recently been shown that fear-inducing films produce, as an aftereffect for up to 5 min, an overestimation of duration with no change in temporal sensitivity (constant Weber ratio), as assessed with a bisection procedure (Droit-Volet et al., 2011).

In animals, the few studies that have addressed the impact of emotion on temporal behavior have yielded different outcomes. One study reported duration overestimation with poorer temporal sensitivity [higher difference limen (DL) and Weber ratio] when bisection tests were performed under stressful conditions (continuous delivery of mild foot-shocks; Meck, 1983), an effect interpreted in terms of an increase in clock speed. Using a peak interval (PI) paradigm, several studies showed that the presentation of an emotion cue, especially with a negative valence through its association with foot-shock, produces a drastic disruption of the temporal behavior when intruded during the to-be-timed stimulus, with a shift to the right of the PI function, often beyond clock reset (Aum et al., 2004, 2007; Brown et al., 2007; Meck and Macdonald, 2007; Matthews et al., 2012), an effect reduced by lesion of the amygdala (Meck and Macdonald, 2007). These underestimation effects could be accounted for by attentional or working memory mechanisms altered by emotion. Interestingly, using the same PI task, Brown et al. (2007) isolated a post-cue effect by presenting the emotion (fear) cue a few seconds before the to-be-timed stimulus. This post-cue effect produced a shift to the right along with a broadening of the PI function.

The affective impairments in presymptomatic HD may have an impact on executive function, as part of the pathology that develops early in this disease. The effect of emotion on temporal behavior has never been tested in human's patients or animal models of HD. A few studies have reported alteration in temporal behavior in HD patients and animal models. In humans, alteration of timing variability has been reported in presymptomatic HD patients in a motor timing task (Hinton et al., 2007). In the transgenic R6/2 mice model of HD, Balci et al. (2009) reported disrupted temporal control in a PI procedure, with intact temporal accuracy, but flatter functions that imply increased variability. Using a bisection procedure in the tgHD rat model, we observed an initial disruption of time perception with poorer sensitivity (Höhn et al., 2011), an effect which disappeared with the repetition of bisection tests (Brown et al., 2011). The bisection procedure, an estimation task, may be more suitable than production tasks (e.g., PI) to test the impact of emotion cues on temporal perception in tgHD animals, as it is less affected by motor or inhibitory control of behavior. In addition, in the PI procedure, the emotionally-valenced distractors presented during or before the to-be-timed stimulus were observed to have effects extending throughout the entire PI trial (e.g., 90 s in duration), a result that is not consistent with the isolation of fast-acting, temporary effects. As the time course of the impact of emotion may be one critical parameter in its interaction with executive functions, we focused on the aftereffects of an emotion cue. We thus chose to use a bisection procedure during which we would be able to examine the acute post-cue effect of emotion on performance by presenting a conditioned emotion (fear) stimulus just before the to-be-timed stimulus.

The temporal bisection procedure in animal research (e.g., Stubbs, 1968; Church and Deluty, 1977) is based on classical psychophysical methodology. During initial discrimination training sessions, the subject is presented on each trial with one of two anchor stimulus durations, short (S) or long (L) typically signaled by a visual or auditory cue. One response (e.g., left lever press) is rewarded following S, while a different response (right lever press) is rewarded following L. During subsequent bisection test sessions, additional trials are presented with test durations intermediate between S and L, with reinforcement omitted. When the probability of a response to the "long" lever [p(long)] is plotted against stimulus duration, the resulting function is sigmoidal in shape, resembling the classical psychometric function in the method of constant stimuli (MCS). From that function, the point of subjective equality (PSE) may be obtained by estimating the stimulus value corresponding to $p(\text{long}) = 0.50$, and DL may be obtained by estimating the stimulus values corresponding to $p(\text{long}) = 0.25$ and 0.75, as in MCS. In animals, the PSE typically falls at the geometric mean of the anchor durations (e.g., Church and Deluty, 1977), but is modifiable by other factors, including intermediate durations (e.g., Raslear, 1983). The Weber fraction defined as DL/PSE provides a measure that is inversely related to temporal sensitivity. The pseudologistic model (PLM, Killeen et al., 1997) is based on a signal detection approach to bisection data, and provides estimates of PSE and gamma, a measure proportional to the Weber fraction. A modified version of PLM (Allan, 2002; Callu et al., 2007; Brown et al., 2011; Höhn et al., 2011) has provided excellent fits to bisection data from human and animal research in terms of proportion of variance accounted for by the model, and was used in the present study to estimate both parameters.

The global aim of the present study was thus to characterize the modulation of temporal discrimination by emotion as a potential marker of presymptomatic symptoms in tgHD animals. As it has never been explored, we first characterized the acute post-cue effect of an emotion (fear) conditioned stimulus on temporal discrimination using a bisection procedure. In a comparative perspective with HD, in which a shrinkage of the central nucleus of

the amygdala has been reported (Petrasch-Parwez et al., 2007; Faure et al., 2011), and given the known involvement of this structure in emotional processing and in control or expression of fear responses (LeDoux, 2003; Pare and Duvarci, 2012), we tested the effect of a lesion of the central nucleus of amygdala on the modulation of time processing by a fear cue. We focused on the medial division of the CE as it is the main output of the amygdala responsible for the symptoms of phasic fear (induced by short, discrete cues that are predictably paired with an aversive event). In a second experiment, the protocol was adapted to evaluate the temporal dynamics of the modulation of temporal discrimination by emotion in 7-month old presymptomatic tgHD animals.

MATERIALS AND METHODS

Here we report two independent series of experiments. Experiment 1 assessed the effect of an emotion cue on temporal discrimination and its dependency upon an intact central amygdala. Experiment 2 aimed at comparing homozygous transgenic animals at a presymptomatic age and their wild-type (WT) littermates in their reaction to emotion cues and related impact on temporal discrimination.

EXPERIMENT 1: EFFECT OF CE LESION ON EMOTION-TRIGGERED TEMPORAL DISTORTION

Animals

Twelve male Sprague-Dawley rats (Charles River, Lyon, France) were used in this experiment. Before the present study, these animals had been used in another behavioral study [instrumental discrimination task in other Skinner boxes (Campden instruments) in another experimental room using food reinforcement and a 10-s flashing white light stimulus as the discriminative stimulus].

A 12-h light/dark cycle was maintained during the experiment (light on at 8:00 A.M.). On arrival in the laboratory, rats were given access to food and water *ad libitum* for 2 weeks and handled on a daily basis. All experiments were performed in accordance with the recommendations of the European Economic Community (86/609/EEC) and the French National Committee (87/848) for care and use of laboratory animals.

Daily food amounts were progressively reduced and rats were fed a daily ration to maintain them at 85% of their normal free-feeding weight. The training procedure and apparatus were identical to the one already published (Brown et al., 2011; Höhn et al., 2011), except when otherwise stated.

Surgery and histological verification

Three months before the start of the behavioral phase of the present experiment, rats were randomly assigned to two groups. Sham lesioned rats ($n = 7$) and CE lesioned rats ($n = 5$) were anaesthetized with pentobarbital (Sanofi, Libourne, France; 50 mg/kg) and received 0.1 ml injection of atropine (0.25 mg/ml, i.m, Laboratoire Aguettant, Lyon, France) to prevent respiratory problems. They were then placed in a stereotaxic frame, on a thermal barrier to maintain their body temperature (37–38°C). Ibotenic acid (0.2 μl, 10 μg/μl) was injected through a glass micropipette (internal tip diameter: 70–80 hμm) glued to the needle of a 10-μl Hamilton syringe filled with liquid paraffin solution at a rate of 0.1 μl/min in the central nucleus of the amygdala (CE) at the following sites: AP: ±2.56, ML: ±3.9, DV: −7 relative to bregma (Paxinos and Watson, 1986). Glass micropipettes were left in place for 5 additional minutes. After surgery, animals were given an injection of Valium (0.1 ml, i.p., 0.2%, Roche, Neuilly-sur-Seine, France) to prevent seizure activity. Sham animals were subjected to the same treatment except that the micropipette was not introduced in the brain. After data collection, rats were killed with an overdose of pentobarbital (120 mg/kg, i.p.; Sanofi, Libourne, France) and perfused transcardiacally with 100 ml of 0.9% sodium chloride containing 0.5% heparin and 1% sodium nitrite, followed by 300 ml of 4% paraformaldehyde (4°C) in 0.1 M phosphate buffer (PB). Brains were removed, post-fixed for 4 h at 4°C in the same fixative, and immersed in a graded series of sucrose phosphate-buffered solutions (12, 16, and 18%). Serial coronal sections (40 μm thick) were cut on a freezing microtome and collected in an anatomical series. Sections were stained with a Nissl coloration to identify immunostained structures and extension of the lesion.

Apparatus

Four operant Skinner boxes (31 × 25 × 31 cm) in sound proof ventilated chambers (background noise 65 dB) were controlled with a GraphicState program (Coulbourn Instruments, Harvard Apparatus, USA). Each chamber was equipped with two left and right metal walls with transparent back panel and front door. A pellet dispenser for delivery of 45 mg grain-based precision pellets in a food cup and two 4-cm retractable response levers were located on the left panel. On the opposite side of the box were a speaker permitting delivery of an auditory stimulus (1 kHz, 80 dB), a red house light illuminated at the beginning of the session to serve as a house light (4 lux), and a green light (25–30 lux) that could be illuminated as a fear cue.

Two chambers (26 × 26 × 50 cm) used for off-the-baseline fear conditioning were located in another adjacent experimental room. Each chamber was equipped with two beige walls, a third (right) beige wall with black vertical strips, and a transparent front door. The grid floor and the green light stimulus on the right panel were identical to the ones used in the operant chamber. A camera connected to a TV monitor allowed remote observation of the behavior of the animal in an adjacent room and storage on videotape for off-line analysis. All experimental events were controlled by custom software running on a PC.

Behavioral procedure

Pretraining. Pretraining included one session of magazine training in which 30 pellets were delivered with a mean intertrial interval (ITI) of 60 s (variable intervals ranging between 20 and 100 s). The next 2 days, rats were trained under a continuous reinforcement schedule for each lever separately until 50 reinforcements were earned.

Temporal discrimination training. Reponses to one of two levers (left vs. right) were reinforced following one of two tone durations (2 vs. 8 s). Two blocks of 40 trials, for a total of 80 trials, were presented with equal probability for both tone durations in each session. The relation of tone duration and reinforced response location was counterbalanced between groups. The levers were

retracted immediately after a response or after 5 s. The ITI was 30 s on average (range 20–40 s). Rats underwent this training phase until they performed with at least 75% of correct responses for three consecutive sessions. Then, the anchor durations were modified to 2.41 and 6.65 s in order to make the discrimination more difficult and reduce discriminability among stimulus durations during the subsequent bisection tests. This phase was run until the rats reached a criterion of 85% of correct responses.

Bisection tests. Rats were then tested in a psychophysical choice procedure with 5 intermediate durations in a geometric progression (2.85, 3.38, 4, 4.74, and 5.61 s) on non-reinforced trials (12 trials for each duration), in addition to the two training anchor durations (2.41 and 6.65 s, 60 trials each) with reinforcement available. The mean ITI was 30 s. Four bisection sessions were run.

Test of a fear cue in temporal bisection. The fear conditioning procedure was adapted from the one reported previously (Brown et al., 2007). Rats were first submitted to one 40-min session of habituation to the conditioning box. The next day, they were fear conditioned with 10 CS-US pairings in a 44-min session, with a 6-s green non-flashing light immediately followed by a 0.5 s footshock (0.8 mA), and a variable ITI between 2 and 8 min. The next day, rats were placed in the operant chambers to test the impact of the fear cue on the bisection function. For this purpose, bisection tests were run, but for 6 trials of each duration (including reinforced anchor durations), the timing tone cue was preceded by the 6-s green light fear cue, with an onset-to-onset interval of 7 s. It thus defined two types of trials: trials immediately preceded by the CS (Fear-CS condition) and control trials, not immediately preceded by the CS (No-fear-CS condition). This cycle (fear conditioning session, bisection tests) was repeated three times for the next 6 days.

Data analysis

Analyses of performances during bisection tests were performed as previously reported (Brown et al., 2011). In brief, response location and latency were recorded for each trial. Bisection data were calculated as p(long), the proportion of responses on the lever assigned as correct for the long duration stimulus on all trials with response. The bisection function was analyzed using Prism software with the modified PLM (Killeen et al., 1997) fit for each rat for the bisection test sessions before conditioning and on the averaged curve for the three bisection test sessions assessing the effect of the fear cue. The fit permitted the estimation of the stimulus value corresponding to $p(\text{long}) = 0.5$ (PSE), as well as the temporal sensitivity parameter (gamma), which increases as temporal sensitivity decreases.

Contrast analyses of variance (ANOVAs) using VAR3 statistical software (Rouanet et al., 1990) with an alpha level of 0.05 were used for statistical assessments.

EXPERIMENT 2: EFFECT OF EMOTION-TRIGGERED TEMPORAL DISTORTION IN tgHD RATS

This emotion experiment followed a previous experiment published in Höhn et al. (2011) with the same rats which addressed a different question, i.e., temporal sensitivity as a function of genotype in presymptomatic models. In the part published in Höhn et al. (2011), rats were first submitted to a 2 vs. 8 s temporal discrimination task at 4.5 months of age. In order to determine the anchor durations for a personalized version of the bisection protocol, a staircase procedure was implemented at 5.5 months of age. The staircase procedure generated anchor durations for each rat that maintained the same target level of discrimination across rats. Testing on the personalized bisection procedure was conducted at 6.5 months. The entire training procedure and the first two sessions of bisection tests have been described in Höhn et al. (2011), and are therefore not reported here.

In the present paper, we report the follow-up part of the experiment, with the unpublished next three sessions of personalized bisection followed by the study of the impact of emotion on the temporal bisection function.

Animals

Male transgenic homozygous rats (tgHD, +/+, $n = 8$), and wild-type littermates (WT, −/−, $n = 8$) obtained from an in-house colony (initially generated with 10 pairs of heterozygous rats) and genotyped in Germany as previously described (Kántor et al., 2006) were used. The transgenic HD (tgHD) rat carries a truncated huntingtin cDNA fragment with 51 CAG repeats under the control of the rat huntingtin promoter (von Hörsten et al., 2003). At the beginning of the emotion study, rats were 6.5 months old. Animal care procedures and food deprivation were as described in Höhn et al. (2011).

Motor test

A wire suspension test was performed when rats were 7 months old in order to detect signs of deficits in muscle tone. Each animal was hung by its front paws on a horizontal iron bar (4 mm diameter) placed 60 cm above a cushioned floor for a maximum of 1 min. Latencies to fall were measured.

Apparatus

Six lever boxes identical to the ones used in Experiment 1 with the same stimuli (lights and tone) in soundproofed chambers were used. The orientation of the equipment was reversed (i.e., levers and magazine on the right wall) for two of the chambers. Animal-box assignment was counterbalanced between groups. The two chambers used for off-the-baseline fear conditioning were the same as those in Experiment 1, located in another adjacent experimental room. Two webcams (one in front of each box) connected to a laptop computer using Anymaze software (Stoelting) allowed videotaping for off-line analysis. All experimental events were controlled by custom software running on a PC.

Behavioral procedure

Personalized bisection. With the personalization procedure (first § section Experiment 2: Effect of Emotion-Triggered Temporal Distortion in tgHD Rats), we equalized the difficulty of discrimination across animals and genotypes. Mean anchor values of personalized bisection were similar for both groups (short, 3.135 s ± 0.058, long 5.112 ± 0.095 for tgHD; short, 3.164 s ± 0.061, long 5.067 ± 0.100 for WT). A bisection procedure was implemented with 5 intermediate durations (12 trials each), in

addition to the two anchor durations (short and long—60 trials of each), comprising 180 trials in total. The intermediate durations were calculated to be equally spaced between the personalized anchor durations along a logarithmic scale. The ITI varied between 10 and 80 s, with a mean of 30 s. Animals were submitted to 3 days of this bisection procedure before the emotion manipulation was conducted. The last bisection test session, run the day before the emotion phase, is taken as a baseline for the present study.

Test of a fear cue on personalized temporal bisection (Figure 1). The fear conditioning phase was the same as in Experiment 1, except that the fear cue was a 6-s green flashing light (0.5 s ON, 0.5 s OFF), as in Brown et al. (2007). The next day, rats were placed in the operant chambers to test the impact of the fear cue on the bisection function. Four pairs of fear conditioning and personalized bisection test days were run. In bisection tests, for 6 trials of each duration, the timing tone cue was preceded by the 6-s green flashing light fear cue, with an onset-to-onset interval of 7 s ("fear-CS" trials). The other 6 timing tone cue trials per duration were divided into 3 trials on which the tone cue was presented 20 s after the offset of the light fear cue ("20 s" trials), and 3 trials on which the tone cue was presented 90 s after the offset of the light fear cue ("90 s" trials). For the 20 s trials, no trials were inserted between the preceding fear-cue trial and the 20 s trial (**Figure 1**). For the 90 s trials, on almost half of the trials, they were presented after a 20 s tone trial. The organization of the Fear-CS, 20 and 90 s trials were evenly divided in 3 parts during the bisection session, resulting in the same number of types of trials in each third of the session, i.e., 2 Fear-CS trials, one 20 s and one 90 s trial per duration.

Non-specific bisection test. Following the fear conditioning/bisection cycle, a final day of fear conditioning was performed followed by a final personalized non-specific bisection test day. This bisection test was the same as the one run before the emotion manipulation, i.e., with no presentation of the Fear-CS during the bisection timing procedure. On that day, we intended to test a possible non-specific effect of fear conditioning when given 24 h before bisection, by comparing it with baseline taken before the emotion study.

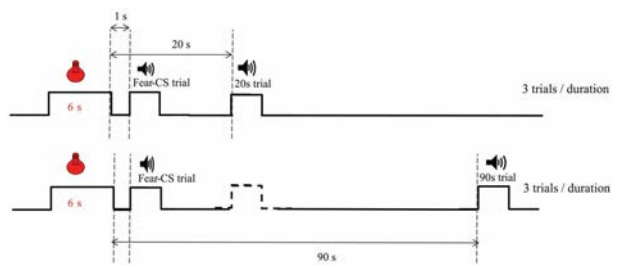


FIGURE 1 | Diagram of trial types during emotion bisection sessions in Experiment 2. The temporal arrangement of Fear-CS (1 s), 20 and 90 s types of trials is presented. The dashed line stimulus represents trials which could be present (almost half of the time) between the Fear-CS trials and the 90 s trials.

Fear cue memory test, reacquisition and extinction. One month after the test of the emotional impact of the fear-cue on bisection, animals received a memory test and retraining with the fear conditioning protocol under the same conditions as reported above. Animals were submitted to one session of fear conditioning consisting of three memory trials with the light-CS alone, followed by 10 CS-US pairings. The day after this retraining, animals were submitted to an extinction procedure with 10 CSs delivered without the US.

Data analysis

Bisection data were analyzed as in the previous set of behavioral experiments (see above). Contrast ANOVAs using VAR3 statistical software (Rouanet et al., 1990) with an alpha level of 0.05 were used for statistical assessments. Latencies of responses in bisection tests were analyzed from Coulbourn raw data using custom software (Coulbourn Helper v1.1β) developed by Bruno Bozon.

RESULTS

EXPERIMENT 1: EFFECT OF CE LESION ON EMOTION-TRIGGERED TEMPORAL DISTORTION

Performance during initial temporal discrimination training was similar for Sham and CE rats. All rats reached the first criterion (75% correct responses) in 5–6 training sessions and the 85% criterion within two more sessions. Two rats from the Sham group showed unstable behavior from one day to another during the baseline bisection tests before fear conditioning, and their data were thus eliminated, leaving the study with 5 Sham and 5 CE rats.

Assessment of CE lesion

All rats showed very similar lesions of the central nucleus of the amygdala, with a nearly complete destruction of the medial part of the nucleus, and a 23% minimum and a 51% maximum destruction of whole structure (**Figures 2A,B**).

As expected, and in agreement with the literature on the role of CE in the processing and storage of the fear memory trace (Goosens and Maren, 2001; Hinton et al., 2007; Pare and Duvarci, 2012), CE-lesioned animals showed poorer memory of fear conditioning compared to Sham animals, as assessed through the freezing evoked by the light-CS during the first trial presented in the second and the third conditioning sessions (**Figure 2C**).

Bisection tests

Previous work in rats has shown that performance during repeated bisection tests may evolve with repetition, and that effects of a lesion on bisection performance may be transitory (Callu et al., 2009; Brown et al., 2011). Here too, there was a clear evolution of performance with the repetition of bisection tests. Considering the proportion of responses on the lever assigned as correct for the long duration stimulus [p(long)] during the first bisection test after discrimination training, CE-lesioned animals showed different temporal performance with a shallower slope compared to Sham animals (**Figure 3A**). Statistical analyses of p(long) as a function of stimulus duration confirmed a significant group × duration interaction [$F_{(6, 48)} = 2.38$, $p < 0.05$], with no group difference ($F < 1$). Parameters from the pseudologistic fits showed no difference in PSE (Sham 4.13 ± 0.13 vs.

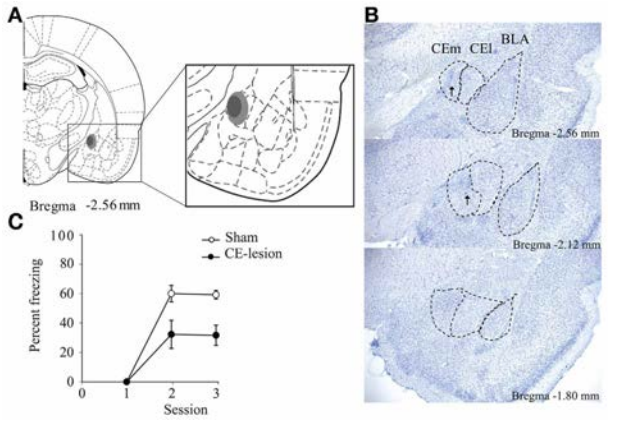


FIGURE 2 | Bilateral lesion of the medial central nucleus of the amygdala (CE). We represent a schematic summarizing the extent of the lesion with the light gray showing the maximum lesion, while the dark gray shows the minimum lesion **(A)**. We also show microphotographs of sections depicting the lesions at three antero-posterior levels in reference to bregma **(B)**. Arrows show the scar due to reactive glial cells. Eventually on **(C)** we represent percent of freezing evoked by the light-CS during the first trial presented during conditioning sessions for sham and CE-lesioned animals. Animals with CE lesion demonstrate significantly less freezing to the light-CS [$F_{(1,\ 8)} = 14.35$, $p = 0.005$].

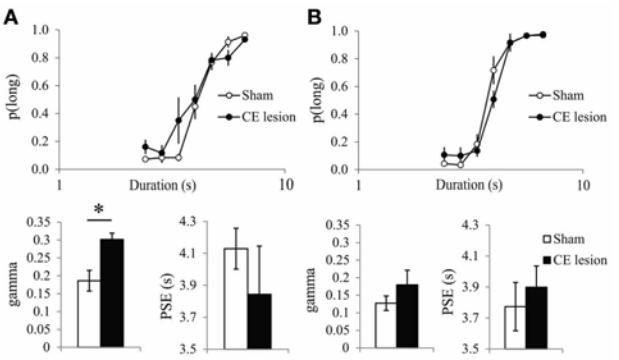


FIGURE 3 | Bisection curves and temporal parameters extracted from the fitted bisection function (PSE and gamma) for sham (in white) and CE lesioned animals (in black) during the first (A) and the fourth bisection test day (B) before the fear conditioning phase. *$p < 0.05$.

CE 3.84 ± 0.30, $F < 1$), or the proportion of variance accounted for by the fit [R^2, Sham 0.97 ± 0.01 vs. CE 0.89 ± 0.06; $F_{(1,\ 8)} = 1.72$, ns], but a significant difference in gamma [Sham 0.19 ± 0.03 vs. CE 0.30 ± 0.02, $F_{(1,\ 8)} = 11.48$, $p < 0.01$], suggesting disrupted temporal sensitivity in the lesioned group.

With repetition of bisection tests, the differences between the two groups diminished. On the bisection test performed the day before the start of the emotion phase (**Figure 3B**), the bisection curves still differed significantly [group × duration interaction, $F_{(6,\ 48)} = 2.66$, $p < 0.05$], but there was no longer a significant difference in gamma [Sham 0.13 ± 0.02 vs. CE 0.18 ± 0.04, $F_{(1,\ 8)} = 1.27$, ns], and still no difference in PSE [Sham 3.77 ± 0.16 vs. CE 3.90 ± 0.14, $F < 1$] or in R^2 [$F_{(1,\ 8)} = 1.44$, ns; 0.99 ± 0.004 vs. 0.95 ± 0.04 for Sham and CE groups, respectively]. Finally, no significant differences were detected on a final bisection test performed the day after the last emotion test (group × duration interaction $F < 1$; gamma 0.13 ± 0.03 vs. 0.16 ± 0.03; PSE 3.77 ± 0.16 vs. 3.77 ± 0.18; R^2 0.97 ± 0.02 vs. 0.99 ± 0.01 for Sham and CE groups, respectively; all Fs < 1).

Thus, the initial disruption of performance seen in CE animals during bisection tests was alleviated by repetition of the bisection procedure.

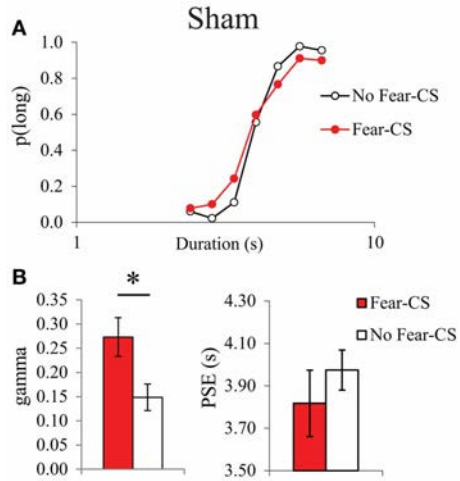


FIGURE 4 | Bisection curves, averaged over the three testing sessions (A), and temporal parameters extracted from the fitted bisection function (PSE and gamma) (B) for Sham animals in trials immediately preceded by a Fear-CS (red) and trials without Fear-CS (No-fear-CS, white). *$p < 0.05$.

Emotion-triggered temporal distortion

As it had never been tested before, we first analyzed the acute post-cue effect of the presentation of a fear cue on temporal bisection performance in Sham animals. The characterization of the effects of the presentation of the fear CS cue on the temporal performance was analyzed through the comparison of the trials immediately preceded by the CS (Fear-CS condition) with the other control trials, not immediately preceded by the CS (No-fear-CS condition), averaged across the three testing sessions. The corresponding bisection curves obtained in Sham animals show a shallower curve in the fear-CS-condition as compared to the control No-fear-CS condition (**Figure 4A**). A significant duration × condition (Fear-CS vs. No-fear-CS) revealed that the temporal sensitivity was poorer immediately after the presentation of the Light cue trials (Fear-CS condition), as compared to other control trials [No-fear-CS condition; $F_{(6,\ 24)} = 2.69$, $p < 0.05$], with no significant effect of trial condition on p(long) ($F < 1$). This effect was reflected in the estimated parameters from the pseudologistic fits (with all $R^2 > 0.89$), with a significant increase in gamma on Fear-CS trials [$F_{(1,\ 4)} = 7.41$, $p = 0.05$], but no significant change in PSE [$F_{(1,\ 4)} = 1.87$, ns] (**Figure 4B**). Thus, the fear cue acutely disrupted the temporal sensitivity in Sham animals.

In contrast, no disruption in temporal sensitivity was observed in the CE group (**Figures 5A,B**), as no significant

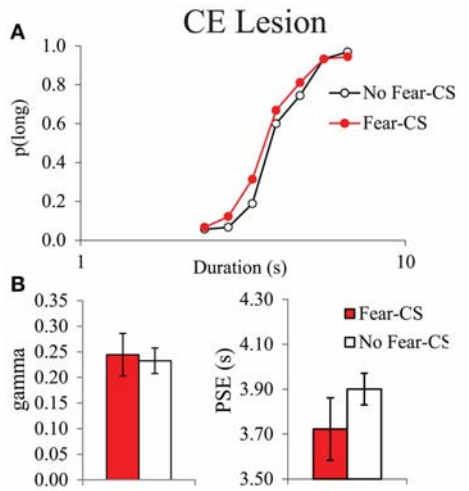


FIGURE 5 | Bisection curves, averaged over the three testing sessions (A), and temporal parameters extracted from the fitted bisection function (PSE and gamma) (B) for CE lesioned animals in trials immediately preceded by a Fear-CS (red) and trials with No-fear-CS (white). $^*p < 0.05$.

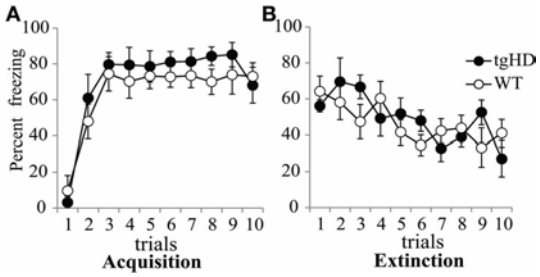


FIGURE 6 | Percent of freezing evoked by the light-CS during the first 10-trial session of acquisition (A) and the 10-trial session of extinction (B) for tgHD (black circle) and WT animals (open circles).

duration × condition interaction [$F_{(6,\ 24)} = 1.34$, ns], and no significant difference in gamma between conditions ($F < 1$) were obtained. There was no significant condition effect for p(long) [$F_{(1,\ 4)} = 5.98$, ns], or for PSE [$F_{(1,\ 4)} = 5.72$, ns]. During the fear tests, the absence of a difference in gamma on Fear-CS vs. No-fear-CS trials in group CE (**Figure 5B**) was accompanied by an increase in gamma on both trial types as compared to baseline trials (**Figure 3B**). While unanticipated, the latter increase may reflect a non-specific disruption of sensitivity owing to fear cue presentations that re-established the sensitivity difference initially observed between groups (**Figure 3A**). That is, gamma may be a parameter that is sensitive to novel situations, especially in lesioned animals (see, for example, Callu et al., 2009). In any case, there was no evidence of a specific effect of the Fear-CS on gamma in group CE. Thus, the emotion-triggered disruption of temporal discrimination observed in Sham animals was eliminated by the lesion of medial CE.

EXPERIMENT 2: EMOTION-TRIGGERED TEMPORAL DISTORTION IN PRESYMPTOMATIC tgHD RATS

In the previous experiment, despite the reduced difference we had chosen for anchor durations, there was still a tendency for discrimination between reinforced (anchor durations) and non-reinforced (intermediate durations) trials, as detected through a tendency toward longer latencies for the middle durations when bisection tests were repeated, similarly for both Sham and CE groups (data not shown). Therefore, for the study in the transgenic animals, we developed a strategy for testing bisection performance with lower discriminability among testing durations, personalized for each rat. In addition, we designed the present experiment with bisection test trials at definite times (1, 20, and 90 s) after the fear-cue trials (**Figure 1**) in order to analyze more precisely the dynamics of the temporal distortion induced by the fear cue.

Data of one tgHD animal were discarded in the data analyses (except for motor assessment) because this animal stopped responding during the bisection tests with the fear cue. Analyses were thus performed on 7 tgHD and 8 WT.

Motor assessment

As previously shown in tgHD rats (Faure et al., 2011), the wire suspension test showed no genotype difference in drop latencies of 7-months old animals (tgHD 25.54 ± 6.24 s, WT 28.21 ± 7.45 s) [$F_{(1,\ 14)} < 1$], thus confirming their presymptomatic status.

Fear conditioning

During fear conditioning, both tgHD and WT rats learned a fear response to the CS, to the same extent. During the first conditioning session (**Figure 6A**), freezing to the CS increased over successive trials [$F_{(9,\ 117)} = 29.83$, $p < 0.001$] with no genotype effect [$F_{(1,\ 13)} = 1.397$, ns], nor genotype × trial interaction ($F < 1$). Comparison of the level of freezing between tgHD and WT animals either during the first or the last trial of each of the five conditioning sessions did not show any difference between the two groups in the acquisition or memory of CS-evoked fear (data not shown, Fs < 1). One month after the end of the experiment, the animals were tested for long-term memory for CS-evoked fear, followed by an extinction session. No significant difference was observed between the two groups during the long-term memory test [$F_{(1,\ 13)} = 1.56$, ns], nor during extinction (**Figure 6B**, no group effect, $F < 1$). There was a significant group × trial interaction [$F_{(9,\ 117)} = 2.85$, $p < 0.01$], but no genotype difference on the first ($F < 1$) or last trial [$F_{(1,\ 13)} = 1.71$, ns], suggesting no genotype difference in overall extinction learning. Therefore, WT and tgHD rats showed similar fear conditioning acquisition, memory, and extinction.

Personalized bisection

Baseline and non-specific personalized bisection. The analysis of proportion of "long" choice during the bisection session (baseline) performed the day before the start of the emotion manipulation showed an effect of duration on p(long) [$F_{(6,\ 78)} = 143.34$, $p < 0.01$], with no effect of genotype ($F < 1$), and no genotype × duration interaction [$F_{(6,\ 78)} = 1.16$, ns]. Results were

similar during the bisection session performed the day after the last conditioning session (test for non-specific effect of fear conditioning) [all $Fs < 1$, ns, except for the duration effect $F_{(6, 78)} = 113.26$, $p < 0.01$]. Furthermore, there was no difference between these two sessions, either for the WT group [$F_{(1, 7)} = 2.24$, ns] or for tgHD rats ($F < 1$). During those two personalized bisection sessions, response latencies were not affected by stimulus duration, either for WT [$F_{(6, 42)} = 1.32$, ns] or for tgHD rats [$F_{(6, 36)} < 1$, ns], demonstrating that personalization, which equalized the difficulty of discrimination for each animal, abolished the progressive increase in latency during intermediate durations seen in tgHD animals with repetition of classical bisection testing (Brown et al., 2011).

Emotion test: personalized bisection with fear cue. For the four sessions during which the effect of the fear-CS was assessed, we first determined whether the effect of the fear-CS was changing over the course of the test session, with repeated CS-alone presentations. For this purpose, proportion of "Long" responses restricted to fear-CS trials was compared among three successive trial-blocks comprising the emotion bisection sessions. This analysis revealed a significant effect of trial-block on p(long) [$F_{(2, 26)} = 5.18$, $p < 0.05$], with no genotype effect ($F < 1$), and no interaction between genotype and trial-block [$F_{(2, 26)} = 1.45$, ns]. During the ten trials of fear extinction performed in subsequent testing (**Figure 6B**), the animals showed a significant decrease in freezing behavior to the CS [$F_{(9, 117)} = 6.66$, $p < 0.001$]. As 14 CSs were presented in each of the three trial blocks of the emotion bisection tests, extinction effects could thus be suspected during the course of emotion cue testing, consistent with the within-session effect on p(Long) during fear-CS trials. Therefore, we restricted our following analyses to the first trial-block of emotion bisection sessions, during which the effect of the fear-CS was maximal.

In the personalized emotion bisection procedure, restriction of analyses to the first third of the session during the 4 days of bisection tests yielded an averaged bisection curve based on 8 choice trials per duration for fear-CS trials and 4 choice trials per duration for 20 and 90 s trials (**Figures 7A,C**). Animals displayed typical bisection curves with proportion of "long" responses increasing with signal duration [$F_{(6, 78)} = 138.69$, $p < 0.001$]. There were no main effects of genotype or type of trial [$F < 1$ and $F_{(2, 26)} = 1.23$, ns], but these factors modulated the proportion of choice of "long" as evidenced by a significant interaction between stimulus duration and genotype [$F_{(6, 78)} = 2.64$, $p < 0.05$] and an interaction between duration and type of trials [$F_{(12, 156)} = 2.02$, $p < 0.05$]. Therefore, we refined the analyses by comparing mean of proportion of "long" responses separately for short (D1–D3) and long (D5–D7) stimulus duration ranges for each group of animals (**Figures 7B,D**).

Averaging p(long) within long (D5–D7) and short (D1–D3) duration ranges, we obtained a significant interaction between duration range and type of trials for both WT [$F_{(2, 14)} = 5.8$, $p < 0.02$] and tgHD animals [$F_{(2, 12)} = 4.22$, $p = 0.04$]. This result indicates a differential effect of emotion for short and long duration ranges. In particular, in WT animals, an increase in p(long) for the long duration range along with a decrease of p(long) for

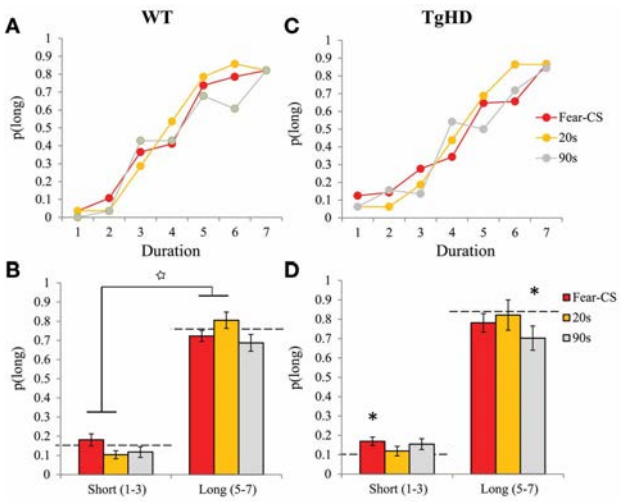


FIGURE 7 | Bisection curves restricted to the first third of session averaged across the 4 bisection tests with Fear-CS, 20 and 90 s trial types in WT (A) and tgHD (C) animals. Averages of p(long) for long (D5–D7) or short (D1–D3) duration ranges in Fear-CS, 20 and 90 s trials in WT **(B)** and tgHD **(D)** animals. *$p < 0.05$, difference from baseline (horizontal dashed lines); star means significant duration × trial type interaction, $p < 0.05$.

the short duration range during 20-s type of trial, as compared to the fear-CS trial, was reflected in a significant interaction between duration range and fear-CS vs. 20 s trial type [$F_{(1, 7)} = 9.84$, $p < 0.02$]. This pattern was not observed between fear-CS and 90 s type of trials (no duration range by trial type interaction, $F < 1$, ns). In tgHD animals, none of these interactions was significant [duration × fear-CS vs. 20 s $F_{(1, 6)} = 5.02$, $p = 0.067$ and duration × fear-CS vs. 90 s, $F_{(1, 6)} = 2.32$, $p = 0.18$]. When compared to the baseline bisection session that was run prior to fear conditioning (**Figures 7B,D**, horizontal dashed lines), for short and long ranges none of the values of p(long) was different from baseline in WT animals [all $Fs_{(1, 7)} < 3.39$]. In tgHD animals, p(long) was significantly different from baseline for fear-CS trials in the short range [$F_{(1, 6)} = 5.938$, $p = 0.05$], and for the 90 s trial type in the long range [$F_{(1, 6)} = 16.36$, $p < 0.01$]. All the other comparisons were not significant [$Fs_{(1, 6)} < 3.73$, ns].

Pseudo-logistic fit. Presumably due to the personalized version of the bisection tests, some curves were difficult to fit with a good confidence, as revealed by lower variances accounted for (R^2). In order to compare the distribution of the R^2 in baseline bisection, emotion, and non-specific bisection sessions, we took 8 trials per duration during the first two thirds of the baseline and non-specific sessions to compare between these conditions and the 8 trials per duration for fear-CS trial condition and the 4 trials per duration in 20 and 90 s trials of the first third of emotion bisection sessions.

The distributions of the R^2 values for both groups are shown **Figure 8**. There was a tendency for greater spread of R^2 values on 90 s trials for both genotypes. Analyses of R^2 on fear-CS, 20 and

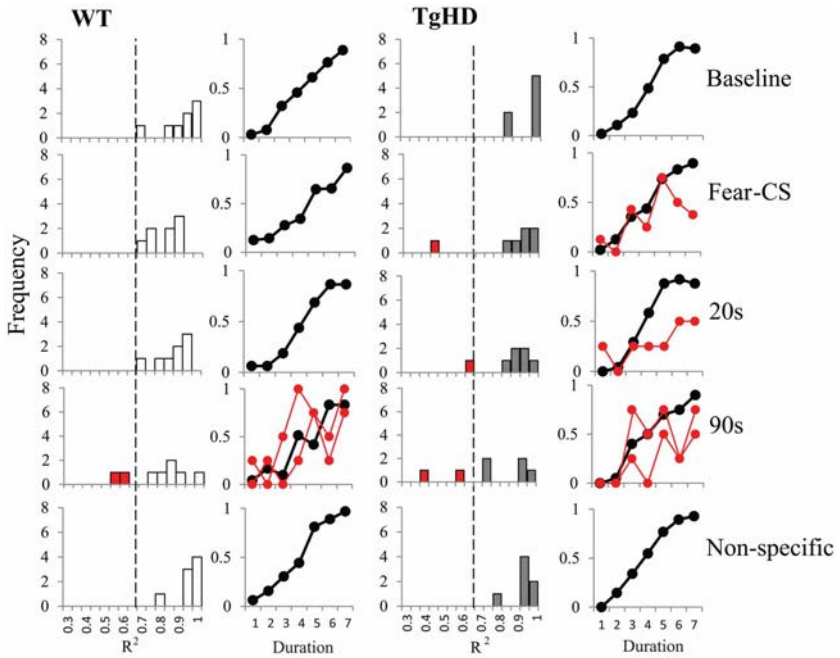


FIGURE 8 | Distribution of R^2 and averaged bisection curves with $R^2 > 0.65$ for WT (left panel) and tgHD (right panel) animals during baseline and non-specific sessions and during Fear-CS, 20 and 90 s trials in emotion bisection test sessions (8 trials per duration in all conditions; see text). In red we present the individual bisection curves for animals with R^2 under 0.65.

90 s trial types revealed no genotype ($F < 1$) or type of trial effect [$F_{(2, 26)} = 2.7, p = 0.09$].

The distribution of R^2 values for WT animals led us to choose a threshold at 0.65 for accepting or rejecting the fit. As shown in **Figure 8**, some WT and tgHD animals would thus have no fit value of gamma or PSE on certain types of trials. When possible, we replaced the missing value with the value of the fit obtained for the following part of the session. For example if an animal had no good fit on the first part of the bisection session, we used its fit value from the second part. Only one WT and one tgHD animal fell in this category, for the 90 s trial type. However, all data for one tgHD animal were discarded because that animal had below-threshold R^2 values for both fear-CS and 90 s types of trial on the first part of the session. Data for one WT animal were also discarded because this animal never had acceptable R^2 values on the 90 s type of trial fit in any of the part of the session. We thus performed the analyses on 6 tgHD animals and 7 WT animals (**Figures 9A,B**).

During the session in which the fear-CS was presented, the effect of the fear cue on the temporal precision (gamma) was modulated by time elapsed (1, 20, or 90 s) from the fear cue presentation to the timing signal (**Figure 9A**). This was true for both WT [effect of trial type $F_{(2, 12)} = 9.35$, $p < 0.01$] and tgHD animals [$F_{(2, 10)} = 4.83$, $p < 0.05$]. Moreover, a significant genotype × trial type interaction [$F_{(2, 22)} = 4.72, p = 0.02$] demonstrated that this temporal evolution was different for the two genotypes. When restricted to fear-CS and 20 s trial types, a significant genotype × trial type interaction [$F_{(1, 11)} = 5.60$, $p < 0.05$] indicated that tgHD animals showed a smaller effect of trial type on gamma. However, there was a significant decrease

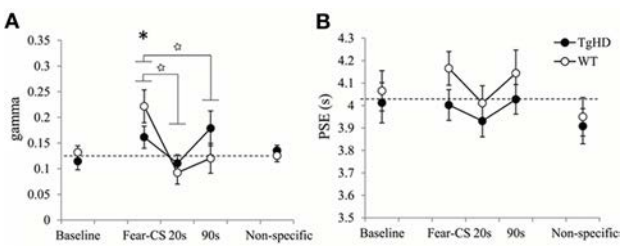


FIGURE 9 | Temporal parameters extracted from the fitted bisection function averaged across four emotion bisection sessions, with gamma (A) and PSE (B) for WT and tgHD animals in baseline and non-specific sessions, and on Fear-CS, 20 and 90 s trials of emotion sessions. *$p < 0.05$, difference from baseline; star means significant group × trial type interaction, $p < 0.05$.

in gamma from fear-CS to 20 s trial type for both WT [$F_{(1, 6)} = 17.57$, $p < 0.01$] and tgHD animals [$F_{(1, 5)} = 28.22$, $p < 0.01$]. When comparing fear-CS and 90 s trial types, there was also a significant genotype × trial type interaction [$F_{(1, 11)} = 9.08$, $p < 0.02$]. The decrease in gamma was significant on 90 s trials compared to fear-CS trials for WT [$F_{(1, 6)} = 12.04$, $p < 0.02$], but not for tgHD animals ($F < 1$, ns), suggesting a return to the baseline level for WT animals and an altered gamma in tgHD animals at 90 s. In comparison to the baseline level, the temporal precision during fear-CS trials was significantly worse (higher gamma) for WT animals [$F_{(1, 6)} = 7.33$, $p < 0.05$], an effect which was not found in tgHD animals [$F_{(1, 5)} = 3.01$, ns]. Gamma values for 20 and 90 s trial types never differed from baseline for WT animals

[baseline vs. 20 s $F_{(1, 6)} = 2.66$, ns, and baseline vs. 90 s $F < 1$] or for tgHD animals [baseline vs. 20 s $F < 1$, and baseline vs. 90 s $F_{(1,5)} = 3.17$, ns].

The results for PSE values are shown in **Figure 9B**. Although WT rats tended to have longer PSE values than tgHD animals during the emotion tests on bisection, there was no significant genotype effect [$F_{(1, 11)} = 3.23$, ns], nor genotype × trial type interaction ($F < 1$). Moreover, there was no effect of type of emotion trials for WT [$F_{(2, 12)} = 1.05$, ns] or tgHD animals ($F < 1$). In comparison to baseline level, none of the PSE values during emotion trials were found to be significantly different (Fs < 1).

DISCUSSION

In the first experiment, we showed in sham animals that a fear cue, when presented just before a to-be-timed stimulus in a temporal bisection task, induces a decrease in temporal precision (increase in gamma). This effect was abolished in animals with medial CE lesion, a lesion which decreased emotional freezing response to the fear CS, thus demonstrating the involvement of this part of the amygdala in the modulation of temporal processing by emotion. In the second experiment, the decrease in temporal precision induced by the fear cue was replicated in WT animals. Our experimental design revealed, however, that this effect was short-lived, as it was observed when the to-be-timed stimulus was presented 1 s after the offset of the fear cue, but not when the to-be-timed stimulus was presented 20 or 90 s later. Our 7-month old presymptomatic tgHD animals exhibited conditioning and extinction of responding to a fear-CS at the same rate as WT animals. However, these tgHD animals showed a different dynamic for the effect of the fear-CS on temporal precision. The analyses of gamma and p(long) both suggest an immediate short-lasting effect in WT animals [immediate increase in gamma and group × trial type interaction in p(long) between fear-CS and 20 s trial], whereas the effect tended to be smaller at a short delay (Fear-CS trial) but present 90 s later in tgHD rats [type of trial effect on gamma, interaction with genotype, and no interaction between group and fear-CS vs. 90 s trials on p(long)], with a temporary return to baseline level at 20 s (**Figures 7**, **9**).

Our experimental design was aimed at testing the dynamic of the after-effect induced by an emotion cue on temporal processing, a question that has not been addressed in previous experiments either in humans or animals. Our main significant finding in both sham animals (Experiment 1) and WT animals (Experiment 2) is an acute deterioration of temporal precision, present at 1 s, but absent by 20 s after the presentation of a fear cue. This effect of emotion on temporal sensitivity has not been reported in human or animal studies testing temporal estimation of emotion stimuli. However, recent data in humans reported a deleterious effect of emotional content on temporal precision which lasted at least 6 s, in a temporal reproduction task (Lambrechts et al., 2011). Furthermore, training rats under constant mild foot shock led to a decrease in sensitivity to time evidenced in a bisection task with an increased DL and Weber ratio (Meck, 1983). In a situation testing the post-cue effect of a fear cue in a PI procedure, we also observed a widening of the PI function compared to control trials, indicating poorer temporal sensitivity (Brown et al., 2007). The fact that the effects could be observed in a PI procedure with an FI 30 s schedule, while disruptive effects were no longer observed after 20 s in the present experiment may be due to methodological factors. Only 12 fear cue trials per session (for 4 sessions) were delivered in the PI study, whereas in the present study, the animals were exposed to 42 fear cue trials per session (for 4 sessions). It is quite likely that extinction processes may have resulted in an underestimation of the time course of the disruptive effects. This may also explain why no systematic effects were observed on PSE. As summarized in the introduction, conflicting results (overestimation and underestimation) have been reported in the literature, and the effects of emotion on temporal behavior may have different time courses depending on the range of the temporal stimuli (Lambrechts et al., 2011), or other factors that remain to be determined. In any case, the present results suggest that gamma and PSE are dissociable.

In sum, our data clearly demonstrate that presentation of a fear-CS induces a robust detrimental effect on temporal discrimination which outlasts its presentation. Possible contributors of this effect maybe non-temporal factors such as attentional or motivational disruption, as emotional and motivational alterations have been found in symptomatic tgHD animals. Alternatively, the effects may be mediated by temporal factors. In the framework of the Scalar Expectancy Theory (Gibbon et al., 1984), the post-cue effect of emotion may have targeted different levels of temporal information processing. At the clock stage, an emotion cue may induce variability in the pacemaker rate or a modified flickering of the switch, both leading to increased variability in pulse accumulation and decreased temporal precision as previously suggested (Lambrechts et al., 2011). Note that modified switch function does not entail systematic differences in mean flicker rate, but in variability in the flicker duty cycle, which would yield increased variability in accumulated subjective time. Interestingly, although not in the timing domain, a recent study has reported that attention produces an increase in neuronal communication with a change in synaptic plasticity in sensory neural networks (Briggs et al., 2013). Extended to the temporal domain, this type of mechanism at the neural level could result in a decreased temporal sensitivity when attention is diverted from the processing of temporal cues, and would thus result in an increased variability in temporal perception. Finally, at the decision stage of the clock, an unstable criterion threshold could also account for an increase in gamma, and thus increased variability in the temporal behavior. The susceptibility of timing performance to the foregoing influences on temporal precision suggests that temporal precision may be a sensitive tool in the assessment of disruption of executive function, in line with the finding that it is readily disrupted in various assays, including post-cue effects (the present data; Brown et al., 2007) and in animal models of pathology (the present data; Callu et al., 2009).

Similar to what has been reported in tgHD rats (Brown et al., 2011; Höhn et al., 2011), medial CE lesioned animals showed an initial disruption (poorer temporal precision) in the temporal bisection task, an effect that disappeared progressively with repetition of the bisection tests (**Figure 3**). The influence of the medial central nucleus of amygdala on temporal precision could be related to its role in circuits that process attentional responses

to salient appetitive stimuli (Han et al., 1997; Holland et al., 2000), suggesting a deficit in attentional orientation to the to-be-timed stimulus, with consequent enhanced clock variability, that is alleviated with increased amounts of training.

The disruption of temporal processing by emotion observed in sham and WT animals was abolished in medial CE lesioned animals and reduced in presymptomatic tgHD rats. Lesions of amygdala (central and basolateral nucleus) have already demonstrated the involvement of this structure in the focalization of selective attention to the emotion stimulus at the expense of timing (Meck and Macdonald, 2007). The lack of influence of the fear-CS on temporal processing in medial CE lesioned animals was not due to a ceiling effect, as the same animals showed poorer temporal sensitivity (more elevated gamma) during the first bisection tests. Rather, it might be due to a deficit in processing the emotional value of the fear-CS as suggested by a reduction of freezing and theories proposing a role of CE in Pavlovian fear learning (Balleine and Killcross, 2006). However, the presymptomatic tgHD animals also showed a reduced impact of the fear-CS on temporal precision without any alteration of the fear response to the CS (as assessed through the freezing measure). Our 7-month old tgHD animals could be considered as presymptomatic, as they showed no motor symptoms in the wire suspension test, a result consistent with previous studies demonstrating that motor alteration in this tgHD model carrying only 51 CAG repeats could appear around 6–9 months, but possibly not before 11 months, and that motor function worsens with age (Cao et al., 2006; Nguyen et al., 2006; Faure et al., 2011). Furthermore, in symptomatic tgHD animals, previous data have demonstrated a normal freezing response which increased as a function of age to levels higher than those for WT animals (Faure et al., 2011). Moreover, recent findings on R6/2 mice demonstrated alteration of fear extinction in relation to prefronto-amygdala dysfunction (Walker et al., 2011). Our 7-month tgHD animals showed normal conditioning and extinction, which confirms their presymptomatic status. Along with presymptomatic alteration of prefronto-striatal processing in 5–6-month old tgHD animals (Höhn et al., 2011), we may suggest that part of the alteration of the impact of emotion on temporal processing might be due to prefronto-amygdala dysfunction even though this alteration did not impact the fear response or fear extinction. Interestingly, the difference in results between these two animal models in "emotion" extinction suggests that prefronto-amydgala alteration may not be the only factor. An alternative view may be that the medial central nucleus of amygdala is located in circuits functionally linking emotion learning (i.e., amygdala circuits) and interval timing learning (i.e., fronto-striatal circuits) (Buhusi and Meck, 2005; Matthews et al., 2012), allowing the fear-CS emotional value to influence temporal processing. In any case, our results highlight the fact that a modified interaction between emotion and executive function may be a sensitive marker of a presymptomatic status of HD in absence of altered emotional behaviors (i.e., conditioning and extinction). Further studies will be needed to tease apart its potential source (e.g., attention, decision) and underlying neural networks.

Previous results from our laboratory have shown that presymptomatic tgHD animals demonstrate decreased anxiety, and that early symptomatic animals exhibit emotional blunting and hypersensitivity to negative emotional situations along with a CE shrinkage (Faure et al., 2011). Similarly, emotion alteration seems to be manifold in HD patients, ranging from emotional blunting (depression and/or apathy) with a particular focus on negative emotion stimuli (Snowden et al., 2008; Hayes et al., 2009), to responses with dysphoric mood, including increases in anger, fear and arousal compared with healthy volunteers (Paradiso et al., 2008). The present results showing a modified time course of the modulation of temporal processing by emotion (reduced immediate, but delayed impact) extend this complex pattern in HD, and confirm that alteration of executive functions by emotion might be present at a presymptomatic stage. Moreover, convergence between the effect in tgHD models and medial CE lesioned animals, along with known neuropathology in this model, strongly suggest an early dysfunction of the central nucleus of amygdala in tgHD animals sustaining these disrupted emotional effects.

In conclusion, the present work demonstrates that emotion (fear) conditioned stimuli have an acute detrimental after-effect on executive function, as observed through a reduced temporal precision during a restricted 20 s period. Moreover, it indicates that the impact of emotion on time perception is altered in presymptomatic tgHD animals, which might be related to dysfunction of the central nucleus of amygdala. These results extend our knowledge about early dysfunctional circuits in HD emotional symptoms, and suggest that an alteration of their interaction with executive functions may be a sensitive presymptomatic marker of the emotional symptoms in animal models of HD.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the grants ANR-07-48 Memotime and ANR-EMCO TDE, RATstream™ (LSH-037846), and Mouna Es-seddiqi was supported by Sopavi. Bruce L. Brown was supported by PSC-CUNY grant # 61336-00 39. Bruce L. Brown, Nicole El Massioui, and Valérie Doyère were supported by a Partner University Fund "Emotion and Time," and Nicole El Massioui and Hoa P. Nguyen by a PHC PROCOPE 2012.

REFERENCES

Allan, L. G. (2002). The location and interpretation of the bisection point. *Q. J. Exp. Psychol. B* 55, 43–60. doi: 10.1080/02724990143000162

Angrilli, A., Cherubini, P., Pavese, A., and Mantredini, S. (1997). The influence of affective factors on time perception. *Percept. Psychophys.* 59, 972–982. doi: 10.3758/BF03205512

Aum, S., Brown, B. L., and Hemmes, N. S. (2007). The effect of intruded events on peak time: the role of reinforcement history during the intruded event. *Behav. Processes* 74, 187–197. doi: 10.1016/j.beproc.2006.11.001

Aum, S. W., Brown, B. L., and Hemmes, N. S. (2004). The effects of concurrent task and gap events on peak time in the peak procedure. *Behav. Processes* 65, 43–56. doi: 10.1016/S0376-6357(03)00152-9

Balci, F., Day, M., Rooney, A., and Brunner, D. (2009). Disrupted temporal control in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Behav. Neurosci.* 123, 1353–1358. doi: 10.1037/a0017650

Balleine, B. W., and Killcross, S. (2006). Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends Neurosci.* 29, 272–279. doi: 10.1016/j.tins.2006.03.002

Bode, F. J., Stephan, M., Suhling, H., Pabst, R., Straub, R. H., Raber, K. A., et al. (2008). Sex differences in a transgenic rat model of Huntington's disease: decreased 17beta-estradiol levels correlate with reduced numbers of DARPP32+ neurons in males. *Hum. Mol. Genet.* 17, 2595–2609. doi: 10.1093/hmg/ddn159

Bots, G. T., and Bruyn, G. W. (1981). Neuropathological changes of the nucleus accumbens in Huntington's chorea. *Acta Neuropathol.* 55, 21–22. doi: 10.1007/BF00691525

Briggs, F., Mangun, G. R., and Usrey, W. M. (2013). Attention enhances synaptic efficacy and the signal-to-noise ratio in neural circuits. *Nature* 499, 476–480. doi: 10.1038/nature12276

Brown, B. L., Höhn, S., Faure, A., von Hörsten, S., Le Blanc, P., Desvignes, N., et al. (2011). Temporal sensitivity changes with extended training in a bisection task in a transgenic rat model. *Front. Integr. Neurosci.* 5:44. doi: 10.3389/fnint.2011.00044

Brown, B. L., Richer, P., and Doyère, V. (2007). The effect of an intruded event on peak-interval timing in rats: isolation of a postcue effect. *Behav. Process.* 74, 300–310. doi: 10.1016/j.beproc.2006.11.004

Buhusi, C. V., and Meck, W. H. (2005). What makes us tick. Functional and neural mechanisms of interval timing. Nature reviews. *Neuroscience* 6, 755–765. doi: 10.1038/nrn1764

Callu, D., El Massioui, N., Dutrieux, G., Brown, B. L., and Doyere, V. (2009). Cognitive processing impairments in a supra-second temporal discrimination task in rats with cerebellar lesion. *Neurobiol. Learn. Mem.* 91, 250–259. doi: 10.1016/j.nlm.2008.12.002

Callu, D., Puget, S., Faure, A., Guegan, M., and El Massioui, N. (2007). Habit learning dissociation in rats with lesions to the vermis and the interpositus of the cerebellum. *Neurobiol. Dis.* 27, 228–237. doi: 10.1016/j.nbd.2007.04.007

Cao, C., Temel, Y., Blokland, A., Ozen, H., Steinbusch, H. W. M., Vlamings, R., et al. (2006). Progressive deterioration of reaction time performance and choreiform symptoms in a new Huntington's disease transgenic ratmodel. *Behav. Brain Res.* 170, 257–261. doi: 10.1016/j.bbr.2006.02.028

Church, R. M., and Deluty, M. Z. (1977). Bisection of temporal intervals. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 3, 216–228. doi: 10.1037/0097-7403.3.3.216

de la Monte, S. M., Vonsattel, J. P., and Richardson, E. P. (1988). Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 47, 516–525. doi: 10.1097/00005072-198809000-00003

Douaud, G., Gaura, V., Ribeiro, M.-J., Lethimonnier, F., Maroy, R., Verny, C., et al. (2006). Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: a combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 32, 1562–1575. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.057

Droit-Volet, S., Brunot, S., and Niedenthal, P. M. (2004). Perception of the duration of emotional events. *Cogn. Emot.* 18, 849–858. doi: 10.1080/02699930341000194

Droit-Volet, S., Fayolle, S. L., and Gil, S. (2011). Emotion and time perception: effects of film-induced mood. *Front. Integr. Neurosci.* 5:33. doi: 10.3389/fnint.2011.00033

Droit-Volet, S., and Meck, W. H. (2007). How emotions colour our perception of time. *Trends Cogn. Sci.* 11, 504–513. doi: 10.1016/j.tics.2007.09.008

Droit-Volet, S., Mermillod, M., Cocenas-Silva, R., and Gil, S. (2010). The effect of expectancy of a threatening event on time perception in human adults. *Emotion* 10, 908–914. doi: 10.1037/a0020258

Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., and Stout, J. C. (2007). Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol. Psychiatry* 62, 1341–1346. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.11.034

Faure, A., Höhn, S., Von Hörsten, S., Delatour, B., Raber, K., Le Blanc, P., et al. (2011). Altered emotional and motivational processing in the transgenic rat model for Huntington's disease. *Neurobiol. Learn. Mem.* 95, 92–101. doi: 10.1016/j.nlm.2010.11.010

Gibbon, J., Church, R. M., and Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 423, 52–77. doi: 10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x

Gil, S., and Droit-Volet, S. (2011). "Time flies in the presence of angry faces"…depending on the temporal task used! *Acta Psychol.* 136, 354–362. doi: 10.1016/j.actpsy.2010.12.010

Gil, S., and Droit-Volet, S. (2012). Emotional time distortions: the fundamental role of arousal. *Cogn. Emot.* 26, 847–862. doi: 10.1080/02699931.2011.625401

Goosens, K. A., and Maren, S. (2001). Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats. *Learn. Mem. (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 8, 148–155. doi: 10.1101/lm.37601

Grommet, E. K., Droit-Volet, S., Gil, S., Hemmes, N. S., Baker, A. H., and Brown, B. L. (2011). Time estimation of fear cues in human observers. *Behav. Processes* 86, 88–93. doi: 10.1016/j.beproc.2010.10.003

Han, J. S., McMahan, R. W., Holland, P., and Gallagher, M. (1997). The role of an amygdalo-nigrostriatal pathway in associative learning. *J. Neurosci.* 17, 3913–3919.

Hayes, C. J., Stevenson, R. J., and Coltheart, M. (2009). The processing of emotion in patients with Huntington's disease: variability and differential deficits in disgust. *Cogn. Behav. Neurol.* 22, 249–257. doi: 10.1097/WNN.0b013e3181c124af

Henley, S. M. D., Novak, M. J. U., Frost, C., King, J., Tabrizi, S. J., and Warren, J. D. (2012). Emotion recognition in Huntington's disease: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 237–253. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.06.002

Hinton, S. C., Paulsen, J. S., Hoffmann, R. G., Reynolds, N. C., Zimbelman, J. L., and Rao, S. M. (2007). Motor timing variability increases in preclinical Huntington's disease patients as estimated onset of motor symptoms approaches. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 13, 539–543. doi: 10.1017/S1355617707070671

Höhn, S., Dallérac, G., Faure, A., Urbach, Y. K., Nguyen, H. P., Riess, O., et al. (2011). Behavioral and *in vivo* electrophysiological evidence for presymptomatic alteration of prefrontostriatal processing in the transgenic rat model for huntington disease. *J. Neurosci.* 31, 8986–8997. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1238-11.2011

Holland, P. C., Han, J. S., and Gallagher, M. (2000). Lesions of the amygdala central nucleus alter performance on a selective attention task. *J. Neurosci.* 20, 6701–6706.

Kántor, O., Temel, Y., Holzmann, C., Raber, K., Nguyen, H.-P., Cao, C., et al. (2006). Selective striatal neuron loss and alterations in behavior correlate with impaired striatal function in Huntington's disease transgenic rats. *Neurobiol. Dis.* 22, 538–547. doi: 10.1016/j.nbd.2005.12.014

Killeen, P., Fetterman, J., and Bizo, L. (1997). "Time's causes," in *Time and Behavior: Psychological and Neurological Analyses*, eds C. Bradshaw and E. Szabadi (Amsterdam: Elsevier Science), 79–113.

Lambrechts, A., Mella, N., Pouthas, V., and Noulhiane, M. (2011). Subjectivity of time perception: a visual emotional orchestration. *Front. Integr. Neurosci.* 5:73. doi: 10.3389/fnint.2011.00073

LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell. Mol. Neurobiol.* 23, 727–738. doi: 10.1023/A:1025048802629

Lui, M. A., Penney, T. B., and Schirmer, A. (2011). Emotion effects on timing: attention versus pacemaker accounts. *PLoS ONE* 6:e21829. doi: 10.1371/journal.pone.0021829

Matthews, A. R., He, O. H., Buhusi, M., and Buhusi, C. V. (2012). Dissociation of the role of the prelimbic cortex in interval timing and resource allocation: beneficial effect of norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor nomifensine on anxiety-inducing distraction. *Front. Integr. Neurosci.* 6:111. doi: 10.3389/fnint.2012.00111

Meck, W. H. (1983). Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 9, 171–201. doi: 10.1037/0097-7403.9.2.171

Meck, W. H., and Macdonald, C. J. (2007). Amygdala inactivation reverses fear's ability to impair divided attention and make time stand still. *Behav. Neurosci.* 121, 707–720. doi: 10.1037/0735-7044.121.4.707

Nguyen, H. P., Kobbe, P., Rahne, H., Wörpel, T., Jäger, B., Stephan, M., et al. (2006). Behavioral abnormalities precede neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 15, 3177–3194. doi: 10.1093/hmg/ddl394

Noulhiane, M., Mella, N., Samson, S., Ragot, R., and Pouthas, V. (2007). How emotional auditory stimuli modulate time perception. *Emotion* 7, 697–704. doi: 10.1037/1528-3542.7.4.697

Novak, M. J. U., Warren, J. D., Henley, S. M. D., Draganski, B., Frackowiak, R. S., and Tabrizi, S. J. (2012). Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain* 135, 1165–1179. doi: 10.1093/brain/aws024

Paradiso, S., Turner, B. M., Paulsen, J. S., Jorge, R., Ponto, L. L. B.,

and Robinson, R. G. (2008). Neural bases of dysphoria in early Huntington's disease. *Psychiatry Res.* 162, 73–87. doi: 10.1016/j.pscychresns.2007.04.001

Pare, D., and Duvarci, S. (2012). Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 717–723. doi: 10.1016/j.conb.2012.02.014

Paulsen, J. S., Ready, R. E., Hamilton, J. M., Mega, M. S., and Cummings, J. L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 71, 310–314. doi: 10.1136/jnnp.71.3.310

Paxinos, G., and Watson, C. (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* San Diego, CA: Hard Cover Edition.

Petrasch-Parwez, E., Nguyen, H.-P., Löbbecke-Schumacher, M., Habbes, H.-W., Wieczorek, S., Riess, O., et al. (2007). Cellular and subcellular localization of Huntingtin [corrected] aggregates in the brain of a rat transgenic for Huntington disease. *J. Comp. Neurol.* 501, 716–730. doi: 10.1002/cne.21272

Raslear, T. G. (1983). A test of the Pfanzagl bisection model in rats. *J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process.* 9, 49–62. doi: 10.1037/0097-7403.9.1.49

Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkowicz, M. E., et al. (2003). Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology* 60, 1615–1620. doi: 10.1212/01.WNL.0000065888.88988.6E

Rouanet, H., Bernard, J.-M., and Le Roux, B. (1990). "Analyse inductive des donnees," in *Statistique en Sciences Humaines*. ed P. Dunod (Paris: Dun).

Snowden, J. S., Austin, N. A., Sembi, S., Thompson, J. C., Craufurd, D., and Neary, D. (2008). Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 46, 2638–2649. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.018

Stubbs, A. (1968). The discrimination of stimulus duration by pigeons. *J. Exp. Anal. Behav.* 11, 223–238. doi: 10.1901/jeab.1968.11-223

Urbach, Y. K., Bode, F. J., Nguyen, H. P., Riess, O., and von Hörsten, S. (2010). Neurobehavioral tests in rat models of degenerative brain diseases. *Methods Mol. Biol.* 597, 333–356. doi: 10.1007/978-1-60327-389-3_24

von Hörsten, S., Schmitt, I., Nguyen, H. P., Holzmann, C., Schmidt, T., Walther, T., et al. (2003). Transgenic rat model of Huntington's disease. *Hum. Mol. Genet.* 12, 617–624. doi: 10.1093/hmg/ddg075

Walker, A. G., Ummel, J. R., and Rebec, G. V. (2011). Reduced expression of conditioned fear in the R6/2 mouse model of Huntington's disease is related to abnormal activity in prelimbic cortex. *Neurobiol. Dis.* 43, 379–387. doi: 10.1016/j.nbd.2011.04.009

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 14 June 2013; accepted: 10 September 2013; published online: 26 September 2013.

Citation: Faure A, Es-seddiqi M, Brown BL, Nguyen HP, Riess O, von Hörsten S, Le Blanc P, Desvignes N, Bozon B, El Massioui N and Doyère V (2013) Modified impact of emotion on temporal discrimination in a transgenic rat model of Huntington disease. Front. Behav. Neurosci. **7**:*130. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00130*

This article was submitted to the journal Frontiers in Behavioral Neuroscience.

Copyright © 2013 Faure, Es-seddiqi, Brown, Nguyen, Riess, von Hörsten, Le Blanc, Desvignes, Bozon, El Massioui and Doyère. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

DISCUSSION GENERALE

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le processus attentionnel nous permet de détecter toute nouveauté pertinente dans notre environnement extérieur, afin de mettre à jour notre apprentissage et notre mémorisation en permanence ; il permet également de trier et sélectionner tout stimulus signifiant, favorisant ainsi notre capacité à anticiper les événements futurs et à adapter notre comportement de façon efficace et flexible.

Le processus attentionnel est un processus complexe qui requiert l'intégration de l'ensemble des informations concernant les propriétés des événements en cours afin de les encoder et les comparer avec les informations apprises et mémorisées antérieurement. Ce processus constitue un des fondements de l'apprentissage associatif : sans son implication directe ou indirecte, l'apprentissage ne peut pas avoir lieu. Pourtant, très peu de choses sont connues à l'heure actuelle concernant son mode de fonctionnement et encore moins les circuits neurobiologiques à travers lesquels ce mécanisme se met en place.

Par la présente étude, nous avons tenté de déceler un nombre de mécanismes en relation avec le processus attentionnel, ainsi que leur interdépendance les uns avec les autres, afin de réussir un apprentissage associatif instrumental. Nous avons étudié ces processus en cherchant à décortiquer l'implication d'un circuit neurobiologique reliant le noyau central de l'amygdale (CeA) avec la voie dopaminergique nigro-striée, circuit nommé la voie ANS.

Nous avons commencé par chercher à comprendre le rôle de la voie ANS dans la mise en place de l'associabilité entre stimulus-réponse-renforcement aussi bien en présence d'un stimulus sensoriel discret qu'avec un stimulus temporel. Pour cette raison, nous avons choisi de mettre en place quatre groupes expérimentaux de rats, qui ont subi une panoplie d'expériences. Les quatre groupes sont: le groupe Sham (ou groupe contrôle), le groupe Contra (groupe avec lésion croisée de la voie ANS), le groupe Ipsi (groupe avec lésion unilatérale de la voie ANS), et groupe Amy (groupe de lésion bilatérale du CeA). Le rôle de la voie ANS a été testé grâce au groupe Contra (altération de la voie ANS des deux côtés par l'effet des lésions croisées) par rapport au groupe Ipsi (lésion de la voie ANS dans le même hémisphère). L'effet de l'altération dopaminergique unilatérale, qui impliquerait de façon similaire les deux groupes IPSI et Contra, a été vérifié par rapport au groupe Sham. L'effet de la voie ANS pourrait également être attribué au seul effet de la lésion unilatérale du CeA dans les groupes Contra et Ipsi, d'où l'importance du groupe Amy avec lésion bilatérale du CeA.

1-le rôle de la voie ANS dans l'associabilité du stimulus lumineux et temporel dans un apprentissage instrumental

Les animaux de nos quatre groupes expérimentaux ont été entrainés dans une tâche instrumentale traditionnelle, dans laquelle les animaux devraient appuyer sur une pédale en présence d'un stimulus lumineux afin d'obtenir une récompense. Nos groupes ont montré des augmentations progressives des performances instrumentales (appuis sur la pédale pour obtenir la récompense pendant le stimulus discret) avec la répétition des séances d'apprentissage. Cette phase d'apprentissage a été suivie d'une phase de sur-apprentissage dans laquelle le nombre d'appuis sur la pédale atteint un plateau stable pour les 4 groupes. L'ensemble des groupes a atteint le critère de réussite fixé sans différence significative entre les groupes. Il semble donc que la déconnexion de la voie ANS de façon croisée comme la lésion unilatérale (groupe Contra et groupe Ipsi) n'altère pas l'associabilité entre le stimulus lumineux et la nourriture ou, plus généralement, la mise en place de l'association stimulus-réponse-renforcement (S-R-Rft). Le groupe lésé au niveau du noyau central amygdalien (Amy) n'a également montré aucune altération de l'associabilité entre le stimulus et la nourriture.

De la même façon, la déconnexion de la voie ANS, de façon croisée ou unilatérale, ou même par l'altération bilatérale du CeA, n'a eu aucun effet sur l'apprentissage instrumental d'une tâche de discrimination temporelle. Dans cette tâche instrumentale, nos 4 groupes de rats avaient pour rôle de discriminer plusieurs stimuli sonores de durées variables en appuyant sur les pédales (Voir matériels et méthodes pour plus de détails). Nos 4 groupes d'animaux ont réussi l'association entre les stimuli sonores de durées différentes et la réponse instrumentale qui donne accès à la récompense. Ni la complexité de la tâche temporelle et la qualité des stimuli, ni les lésions n'ont empêché la mise en place de ce type d'apprentissage temporel. Il semble que le traitement attentionnel des durées, comme le traitement des stimuli sensoriels discrets, ne soit altéré ni par la lésion de la voie ANS, ni par la lésion du CeA.

Ces résultats sont en accord avec la majorité des études publiées dans la littérature. Dans les travaux de Holland, par exemple, (Han et al., 1999; Holland & Gallagher, 1993a), les rats porteurs de lésions bilatérales du CeA n'ont montré aucune différence dans l'acquisition de la tâche (temps passé dans la mangeoire en fonction du nombre de session) par rapport aux rats non lésés. La déconnexion de la voie ANS (groupe Contra) n'altère pas non plus l'association d'un stimulus lumineux avec un renforcement dans la tâche utilisée par Han et son équipe (Han et al., 1997). Néanmoins, il faut noter que les tâches utilisées par l'équipe de Holland consistent à associer le stimulus sonore ou lumineux avec l'approche

vers la mangeoire, tandis que dans nos tâches qui sont des tâches instrumentales, l'animal ne peut accéder à la nourriture qu'après appui sur la pédale, et non en présence du stimulus, aussi bien lumineux que sonore discret temporel. L'association stimulus-réponse est une association entre le stimulus et l'appui pédale et non entre un stimulus et l'approche vers le magasin. L'équipe de Holland privilégie l'approche Pavlovienne dans ses recherches contrairement à notre travail qui s'appuie principalement sur l'approche instrumentale. Toujours est-il qu'aucune donnée scientifique n'a montré l'altération totale de l'association stimulus-réponse après la lésion du CeA, aussi bien dans les tâches instrumentales que Pavloviennes (Corbit & Balleine, 2005).

La reproduction des 4 groupes de lésions dans une deuxième expérience a donné les mêmes résultats, à part un léger retard d'apprentissage pour le groupe Contra par rapport aux 3 autres groupes (Sham, Ipsi et Amy). Ce retard d'apprentissage pourrait être dû à l'étendue de la lésion.

En conclusion, on peut dire que ni le noyau central, ni la voie ANS ne semblent intervenir directement dans l'associablilité d'un stimulus lumineux discret ou sonore temporel, et leur lésion n'abolit pas la mise en place de l'association stimulus -réponse - renforcement.

2-Le rôle de la voie ANS dans les réponses d'orientation conditionnées vers un stimulus lumineux discret dans une tâche instrumentale

Les travaux de Holland ont montré que la voie ANS, certes, n'intervient pas directement dans l'association S-R, mais qu'elle joue un rôle crucial dans la mise en place des réponses d'orientations conditionnées (ROC) (Han et al., 1997). La lésion de la voie ANS comme celle du CeA empêchent le développement des réponses d'orientation conditionnées dans un apprentissage Pavlovien, mais n'altèrent pas les réponses d'orientations spontanées, ni les réponses d'approche vers le renforcement (Han et al., 1997; Holland & Gallagher, 1999).

Afin d'étudier le rôle joué par la voie ANS, ainsi que le CeA, dans la mise en place de ce comportement, les réponses d'orientation avant et pendant l'apprentissage ont été mesurées dans notre première expérience (Amy, Contra, Ipsi et Sham) en présence du stimulus lumineux discret. Les réponses d'orientation spontanées ou involontaires (Sokolov, 1978) orientées vers le stimulus lumineux diminuent avec la répétition des présentations (il

s'agit d'un phénomène d'habituation classique). La littérature parle souvent des réponses réflexes (Pavlov, 1927) orientées vers les nouveaux stimuli ayant une saillance importante.

Par contre, durant l'apprentissage, les réponses d'orientation sont restées plus ou moins stables contrairement aux réponses observées dans les travaux de l'équipe de Holland (Gallagher & Holland, 1994; Han et al., 1997) c.-à-d. qu'il n'y a pas eu développement des réponses d'orientation conditionnées vers le stimulus visuel. En effet, les réponses d'orientations sont définies comme l'ensemble des manifestations comportementales orientées vers les nouveaux stimuli (Pavlov, 1927) dans un environnement donné ; ceci inclut aussi bien l'orientation visuelle, sonore que corporelle, y compris d'approche vers le magasin. Sokolov (Sokolov, 1978) inclut également dans les réponses d'orientation tous les changements physiologiques manifestés par le corps en présence d'une nouveauté, comme l'accélération du cœur... Dans les travaux de l'équipe de Holland, ils se sont focalisés principalement sur la mise en place des réponses d'orientation vers le stimulus lumineux dans une tâche Pavlovienne classique S-Rft. Celle-ci concerne une association entre un stimulus et une réponse Pavlovienne. Or, dans une tâche instrumentale comme c'est le cas dans la présente étude, les stimuli signifiants présentés sont aussi bien le stimulus lumineux, le magasin mais également la pédale, et, selon certains auteurs, les réponses d'orientation, dépendent non seulement de la signification qui se met en place au fur et à mesure de l'association (Bernstein, 1979; O'Gorman, 1979) - les auteurs parlent également de réponses d'orientation volontaires orientées vers un stimulus signifiant - mais également de la saillance des stimuli présentés. On pourrait donc supposer que, dans notre situation, les réponses d'orientation dans le cas d'un apprentissage instrumental sont plutôt orientées vers la pédale qui serait un stimulus plus saillant, ou bien qu'il pourrait y avoir tout simplement un phénomène de compétition entre les réponses instrumentales (appui sur la pédale) et les réponses d'orientation vers le stimulus (en particulier dans notre cas, car le stimulus lumineux est placé à l'opposé de la pédale vers laquelle les animaux devraient s'orienter pour appuyer). L'absence des RO conditionnées pourrait donc être due à la nature de la tâche instrumentale qui empêche la mise en place de ce conditionnement, ou tout simplement, notre tâche instrumentale, telle qu'elle est conçue, ne permet pas la mesure de ce conditionnement. D'autres formes de tâches instrumentales sont donc nécessaires à mettre en place si on veut confirmer ou infirmer ces hypothèses.

3-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel orienté vers des stimuli temporels dans une tâche instrumentale

En revanche, et après une analyse plus approfondie des performances des courbes de bissection des 4 groupes expérimentaux dans la tâche instrumentale de discrimination temporelle, en présence des stimuli sonores discrets de durées différentes, nos résultats montrent que la lésion bilatérale du CeA (Amy) ainsi que la déconnexion croisée de la voie ANS (Contra) altèrent la précision dans la discrimination des stimuli temporels. Le rôle de l'amygdale dans l'apprentissage instrumental appétitif (Andrzejewski et al., 2004; Andrzejewski et al., 2005), dans l'apprentissage Pavlovien appétitif (Furuyashiki, Holland, & Gallagher, 2008; Holland & Gallagher, 1993a) et aversif (Ledoux, 2000a) est de plus en plus établi (en particulier l'implication du CeA dans le processus attentionnel illustré par les réponses d'orientation conditionnées, le processus du déblocage (Holland & Gallagher, 1993b) et l'associabilité après la surprise (Lee et al., 2006)). Cependant, le rôle du CeA dans la discrimination des stimuli temporels, ainsi que le circuit par lequel cet effet pourrait agir, est encore très peu étudié. Cependant, certains travaux récents ont apporté quelques éléments qui montrent l'implication potentielle de l'amygdale dans le traitement des durées temporelles dans des tâches de conditionnement Pavlovien (Díaz-Mataix et al., 2014; Wheeler & Holland, 2011). Même si les mécanismes de son implication restent encore très peu connus, il semble que l'amygdale jouerait un rôle dans les processus qui sous-tendent le mécanisme attentionnel. L'amygdale serait impliquée notamment en présence d'une double tâche, c.à.d. quand une deuxième tâche détourne l'attention orientée vers la tâche initiale de discrimination temporelle (Meck & Macdonald, 2007). Plus précisément, le noyau central de l'amygdale (CeA) pourrait être impliqué lorsque des changements de paramètres temporels produisent une sollicitation attentionnelle dans une tâche spatiale à choix multiple (Holland et al., 2000). Les rats lésés du CeA montrent un déficit dans la capacité à réagir de façon sélective au stimulus approprié quand la tâche exige une charge attentionnelle accrue vers des paramètres temporels. En outre, le CeA semble également jouer un rôle dans la modulation de l'associabilité du stimulus lorsque l'indice temporel est informatif (Wheeler & Holland, 2011). Dans ce dernier cas, le CeA influencerait les processus sous-tendant l'attention orientée vers des indices temporels d'un stimulus lumineux discret, ce qui impacterait la vitesse d'associabilité de ce stimulus dans un nouvel apprentissage. L'ensemble de ces travaux tend vers l'idée de l'implication du CeA dans le processus attentionnel orienté vers des indices temporels des stimuli dans l'apprentissage associatif, mais ni le mécanisme par lequel cet effet agit, ni les circuits à travers lesquels le CeA interagit ne sont élucidés.

L'intérêt de nos résultats résident dans le fait que, pour la première fois, en plus de son implication dans les réponses d'orientation conditionnées dans une tâche Pavlovienne, le CeA à travers ses projections vers la substance noire, qui à son tour projette vers la partie latérale du striatum, serait impliqué également dans le traitement attentionnel vers les indices temporels des stimuli sensoriels discrets dans l'apprentissage instrumental. En effet, un manque de précision est observé chez nos animaux lésés au niveau du CeA et, plus généralement de l'ANS, cet effet pouvant être lié à une altération dans le processus attentionnel pendant la phase de discrimination temporelle.

Selon la littérature du jugement temporel, lorsque l'attention est altérée, une diminution de la sensibilité temporelle pourrait se produire, due à une plus grande variabilité dans la perception temporelle. L'effet de la variation de la sensibilité due à l'altération attentionnelle a été largement discuté dans le cadre du modèle de l'horloge interne et de ses composants (Meck, 1984; Noulhiane et al., 2007). Cependant, l'attention est définie dans la littérature sur la discrimination temporelle, non comme un processus en soi, mais plutôt comme l'allocation des ressources attentionnelles au processus temporel par rapport aux autres processus non temporels. Elle solliciterait généralement le contrôle de la fonction de la porte ou de l'interrupteur (Burle & Casini, 2001; Zakay, 2005)(Voir introduction pour le modèle de l'horloge interne), permettant de régler le flux d'impulsions qui transitent du pacemaker vers l'accumulateur par l'interrupteur en passant d'un état ouvert à un état fermé, et vice versa. Si les ressources attentionnelles sont divisées entre une discrimination temporelle et non temporelle, l'interrupteur vacille entre un état ouvert et un état fermé. Cette vacillation de l'interrupteur provoque une distorsion temporelle qui ressemble à un changement dans la vitesse de pacemaker, proportionnelle à la durée du stimulus temporel, malgré le fait que les fonctions temporelles sont déplacées par une valeur relativement fixe indépendamment de la durée de stimulus.

Cette explication liée purement au fonctionnement de l'horloge interne et de son interrupteur n'est pas partagée par certaines études. Ces derniers soutiennent l'idée du partage des ressources attentionnelles dans la perception temporelle entre des tâches temporelles et non temporelles, mais elles suggèrent en outre que le partage des ressources n'est qu'une modulation de la mémoire de travail (Lustig et al., 2005).

Toujours est-il que cet effet ne pourrait pas être la source de l'altération observée chez nos groupes avec lésion du CeA ou déconnexion de la voie ANS, puisqu'il s'agit dans notre cas d'une altération non proportionnelle aux durées temporelles puisque le PSE n'a montré aucune altération chez nos groupes expérimentaux, seul le paramètre gamma étant altéré.

Cependant, l'effet de l'interrupteur sur la perception temporelle peut résulter de deux sources, une source qui, comme on vient de l'expliquer dans le paragraphe précédent, provoque une distorsion proportionnelle aux durées de stimuli, de type multiplicatif. Mais il existe également une deuxième source de distorsion temporelle et qui serait plutôt de type additif, il s'agit de l'effet de la latence d'ouverture et de fermeture de l'interrupteur, la latence de l'ouverture comme de la fermeture de l'interrupteur pourrait augmenter ou diminuer laissant ainsi passer un nombre défini d'impulsions, ce nombre s'ajoute sur le nombre d'impulsion de base d'où l'effet additif. Donc, il est tout à fait probable que la perte de sensibilité observée chez nos rats lésés ait pour origine une altération dans la modulation de la latence de fermeture et d'ouverture de l'interrupteur, si on reste toujours dans le modèle de l'horloge temporelle. Néanmoins, la lésion bilatérale du CeA ainsi que la déconnexion croisée de la voie ANS ont été effectuées avant tout apprentissage temporel. Il s'agit donc d'une lésion permanente et non transitoire, indépendante de tout référencement temporel. La perte de sensibilité dans le traitement des stimuli temporels observée chez nos groupes de rats (Amy et Contra) pourrait donc bien correspondre à une altération permanente de la latence d'ouverture et de fermeture de l'interrupteur.

Cette dernière hypothèse semble la plus plausible, même si la modulation de la sensibilité temporelle pourrait également être sous le contrôle de l'état d'éveil selon certains chercheurs, la plupart des travaux considère l'éveil comme une modulation qui modifie la vitesse du pacemaker, qui mène dans la majorité des cas à une augmentation de la vitesse d'horloge. D'ailleurs, dans les expériences comportementales et pharmacologiques chez les humains comme chez les animaux, citées précédemment, qui ont étudié des effets de changements de la vitesse de pacemaker ou la vitesse de l'horloge interne, ces effets étaient souvent considérés comme dû essentiellement à l'effet de l'éveil (Lejeune, 1998). Dans notre cas, on peut facilement écarter l'effet de l'éveil dans les résultats observés chez nos deux groupes expérimentaux, d'une part parce que l'éveil provoque une distorsion temporelle proportionnelle de type multiplicatif et non additif et, d'autre part, même s'il y a eu une altération dans l'état d'éveil, la procédure expérimentale utilisée ne permet pas de mettre en évidence un effet transitoire comme l'éveil.

Par ailleurs, l'analyse de nos données montre également la présence d'un déplacement de la courbe de bissection vers la droite quand la voie ANS est altérée aussi bien unilatéralement que de façon croisée par rapport à celle de groupe Sham. Ce type d'altération n'a pas été observé en présence de la lésion bilatérale du CeA. L'altération du CeA ne semble donc pas provoquer de déplacement des courbes de bissection vers la droite. On pourrait donc

conclure que l'origine du déplacement est attribuée à la lésion dopaminergique-striatale et non à la lésion du CeA, et qu'une altération unilatérale suffit à elle seule à perturber le traitement des stimuli temporels chez ces animaux. En effet, contrairement au rôle du CeA, le rôle de la dopamine dans la discrimination temporelle a été déjà souligné par plusieurs travaux antérieurs chez l'homme (Jahanshahi et al., 2006), comme chez l'animal, en particulier dans le cadre du modèle de l'horloge interne. Ainsi par exemple, l'administration de stimulants dopaminergiques chez des modèles animaux produit des effets qui ressemblent à des changements dans la vitesse de l'horloge interne, changements proportionnels à des durées temporelles (Meck, 1996). Certains psychostimulants (comme la cocaïne ou la méthamphétamine) augmentent le niveau effectif de dopamine dans les synapses, ce qui augmente la vitesse de l'horloge interne, qui entraîne par conséquent une sur-estimation de la durée. Par ailleurs, l'administration d'halopéridol (un antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type D2) à des animaux dans un test de bissection ou un test de généralisation a un effet inverse, c'est-à-dire que la courbe de bissection est déplacée vers la droite, ce qui révèle une sous-estimation de la durée chez ces animaux explicable par une diminution de la vitesse du pacemaker suite à une diminution de la libération de dopamine dans les synapses (Drew et al., 2003; Maricq & Church, 1983; Meck, 1986).

L'effet décrit dans cette dernière altération ressemble à celui obtenu chez nos animaux, i.e., un déplacement des courbes vers la droite et donc une sous-estimation des durées temporelles jugées. Cependant, ces résultats ne pourraient pas être interprétés comme une décélération du pacemaker de l'horloge interne, puisque nos animaux ont subi la lésion dopaminergique et amygdalienne avant tout entrainement instrumental. Ils ne possèdent donc pas de références temporelles antérieures, par rapport auxquelles ils pourraient juger en fonction du changement de la vitesse de pacemaker de leur horloge interne. La sous-estimation temporelle observée aurait donc d'autres sources d'altération que la vitesse de pacemaker, surtout que le modèle de l'horloge interne ou de Pacemaker-accumulateur de la perception temporelle possède au moins quatre niveaux principaux à travers lesquels le jugement temporel pourrait subir des modulations majeures, à savoir le pacemaker-accumulateur, l'interrupteur, la mémoire (de travail et de référence) et la prise de décision (Gibbon et al., 1984; Rakitin et al., 1998). Il pourrait y avoir un problème d'encodage et de restitution de données temporelles entre la mémoire de travail et la mémoire de référence, même si on a souvent tendance à penser que, dans ce dernier cas, un problème de dégradation de l'information temporelle en cours de mémorisation à long terme mène plutôt à une

surestimation du temps et non à une sous-estimation puisque les durées temporelles de référence seraient plus courtes.

L'origine de cette altération semble aussi complexe à trouver. En effet, il s'agit d'une altération compatible avec des distorsions temporelles stables, plutôt de type multiplicatif, sensible de façon proportionnelle aux changements des durées. Des effets indépendants de la perception temporelle, dans lesquels le système dopaminergique serait impliqué, pourraient également influencer les performances dans la tâche de discrimination temporelle. L'état motivationnel de l'animal, par exemple, peut entraîner un biais stable de la fonction de bissection temporelle (Balci, 2014). En outre, le système dopaminergique de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale est également impliqué dans le mécanisme de l'erreur de prédiction dans l'apprentissage associatif instrumental (Schultz, 1998). L'altération d'une partie des neurones dopaminergiques pourrait introduire également une source de dysfonctionnement régulier (Voir introduction pour plus de détails).

À ce stade d'étude, il est donc difficile de mettre au clair l'effet observé de la lésion de la voie nigro-striée dans le fonctionnement de notre apprentissage temporel. Même si l'intervention directe de l'implication de la voie ANS dans les mécanismes attentionnels d'apprentissage temporel semble évidente, l'emboitement de l'ensemble des effets observés et surtout l'indépendance conceptuelle entre une littérature purement temporelle et une autre purement attentionnelle, ne facilitent pas la compréhension de ces mécanismes. Néanmoins, des données s'accumulent de plus en plus, en faveur d'un rôle modulateur de la voie ANS, quand il s'agit des effets transitoires nécessitant des changements dans les conditions de discrimination aussi bien axés sur des jugements temporels que non temporels. Une partie de nos résultats présentée ci-dessous, apportera quelques éléments de réponses.

4-Le rôle de la voie ANS dans la mise en place des automatismes dans une tâche instrumentale Stimulus lumineux- R-Rft

Le système dopaminergique est aussi connu par son implication dans la mise en place des automatismes (Faure et al., 2005), même si les travaux sur les partages des ressources attentionnelles et les processus par lesquels celles-ci agissent après automatisation dans les tâches instrumentales traditionnelles sont très rares et presque inexistants dans la littérature de la discrimination temporelle. La littérature temporelle se base principalement sur le mécanisme de l'horloge interne. Le fonctionnement de ce modèle propose plusieurs explications rendant compte avec justesse d'un grand nombre de résultats comportementaux

et pharmacologiques. En revanche, le modèle n'intègre pas l'éventuel processus d'automatisation de l'estimation temporelle, une lacune dont souffre ce modèle et qui laisse en suspens la question d'automatisation de la discrimination temporelle, une énigme rarement abordée par les travaux de recherche temporelle. A l'opposé, le processus d'automatisation dans l'apprentissage instrumental traditionnel a fait l'objet d'une multitude de travaux et a vu naître plusieurs conceptions théoriques. Mais la relation entre les processus d'automatisation et les processus attentionnels n'ont jusqu'à maintenant jamais fait l'objet d'un débat conceptuel et encore moins l'objet d'études neurobiologiques, d'où l'intérêt de nos travaux dans cette partie.

Nous avons choisi donc d'étudier le rôle de la voie ANS dans les processus attentionnels après automatisation dans un apprentissage instrumental traditionnel. Pour cette raison, nous avons fait subir à nos animaux une phase d'apprentissage (association lumière-réponse-renforcement) suivie d'une phase de sur-apprentissage (entrainement supplémentaire après l'atteinte de critère d'automatisation). Nos groupes de rats ont subi ensuite un test d'aversion gustative pour mettre en évidence le comportement automatisé ou non de nos groupes expérimentaux. La procédure de dévaluation du renforcement ou l'aversion gustative que nous avons utilisée après le sur-apprentissage des tâches instrumentales a permis de mettre en évidence l'automatisation de l'action sur la pédale avec la répétition de la tâche. Nos résultats sont conformes à ceux précédemment trouvés par Dickinson et Adams, après le sur-apprentissage d'une tâche instrumentale et la dévaluation du renforcement par aversion gustative (Adams, 1982), par modification de la motivation alimentaire (Dickinson et al., 1995). L'aversion gustative fait intervenir un nouvel apprentissage au cours duquel l'association de la consommation du renforcement avec le malaise gastrique dû à l'injection de LiCl diminue la valeur motivationnelle de la nourriture en tant que renforcement. En conclusion, cette technique met en jeux le même processus que Dickinson appelle «*incentive learning*». Pour Dickinson, lors d'une tâche instrumentale, la privation de nourriture entraîne une motivation alimentaire forte ; cette motivation ne contrôle cependant pas directement la réponse instrumentale, mais permet au renforcement d'acquérir une valeur motivationnelle (*incentive*) importante qui incite alors les animaux privés à effectuer la réponse instrumentale en vue d'obtenir ce renforcement. Ainsi, la dévaluation du renforcement se définit comme un apprentissage de la nouvelle valeur motivationnelle du renforcement. Après la procédure d'aversion gustative, nos résultats montrent, pour le groupe Sham, l'absence d'effet de la dévaluation du renforcement sur la performance instrumentale. Ce résultat est totalement en accord avec ceux de l'équipe de Dickinson (Adams, 1982; Adams & Dickinson, 1981). Selon

Adams et Dickinson (Adams & Dickinson, 1981), la performance instrumentale est sous-tendue en parallèle par deux processus distincts: le processus R-Rft, c'est-à-dire réponse–renforcement avec un codage de la contingence entre la réponse et le renforcement, et le processus S-R qui ne comprend pas de représentation du renforcement et suit les principes de la théorie instrumentale classique du S-R/renforcement (Hull C. *Principles of Behavior,* 1943), dans laquelle le renforcement ne fait que renforcer la probabilité d'apparition de la réponse du fait de sa délivrance en contiguïté temporelle avec celle-ci. Ils postulent alors que la part de chaque processus varie au cours de l'apprentissage et du sur-apprentissage, avec un désengagement du processus R-Rft et une prise de contrôle du processus S-R. Ainsi, après apprentissage, la performance est contrôlée par le renforcement, sensible à la dévaluation et essentiellement sous-tendue par le processus R-Rft, alors que, après sur-apprentissage, la performance est un automatisme insensible à la dévaluation et essentiellement sous-tendue par un processus S-R. A ce niveau, la performance est un automatisme qui se déclenche dans un contexte particulier (stimulus et/ou contexte). De plus, Dickinson suppose que, lors de l'automatisation, la valeur motivationnelle du renforcement et la valeur motivationnelle acquise par le Stimulus disparaissent, entraînant un Stimulus uniquement repère temporel du déclenchement de la réponse dans une situation donnée. L'automatisme est alors contrôlé par une représentation purement procédurale qui détermine les conditions de l'action (stimulation et présence du renforcement) et l'action à réaliser sans avoir aucune représentation du but de l'action. Après le test de l'aversion gustative, nos animaux ont été placés en absence de tout renforcement (en extinction) afin de mettre en évidence leur insensibilité ou non à la dévaluation de la valeur motivationnelle et la transformation de leurs performances de performances contrôlées par le renforcement à des performances essentiellement sous-tendues par le processus S-R.

Nos résultats montrent des performances automatisées chez les deux groupes Sham (Contrôle) et Amy (noyau central bilatéralement lésé). Ces deux groupes ont montré une insensibilité au changement de la valeur motivationelle/émotionelle de la récompense, indiquant une automatisation. La lésion du CeA de façon bilatérale ne semble donc pas affecter le processus d'automation et de transformation d'une action orientée vers un but vers une action orientée vers une réponse. Ces résultats sont en partie en accord avec ceux trouvés par l'équipe de Balleine (Lingawi & Balleine, 2012). Néanmoins, pour cette équipe, seule la partie antérieure du CeA est impliquée et non la partie postérieure. La partie antérieure du CeA jouerait un rôle direct dans la mise en place de l'automatisation et sa lésion entraverait

complétement ce processus. Or, les lésions réalisées dans nos expériences ont privilégié la partie postérieure du CeA pour son implication dans le processus attentionnel et en particulier celui des réponses d'orientation conditionnées vers un stimulus, tel que réalisé dans les travaux de Holland (Han et al., 1997). D'un autre côté, pour le groupe Ipsi, la dévaluation ne semble pas affecter complètement ses performances instrumentales; son comportement semble donc automatisé, cependant et contrairement aux deux groupes Sham et Amy, il y a une tendance de diminution chez le groupe Ipsi dévalué par rapport au non dévalué, cette différence reste moins marquée et non significative contrairement au groupe Contra, pour lequel la différence entre les dévalués et les non dévalués est significative, c.à.d. que le groupe Contra est non automatisé. Cette tendance similaire observée entre les groupes Contra et Ipsi d'une part et les groupes Sham et Amy d'autre part pourrait être due à la lésion unilatérale de la voie nigro-striée (Faure et al., 2005). Par contre, la non automatisation du groupe Contra semble en accord avec les résultats de Balleine, même si ce dernier a mis en avant l'implication de la partie antérieure du CeA dans l'automatisation alors que dans notre travail, une préférence pour la partie postérieure du CeA a guidé nos choix. L'effet de non automatisation observé chez notre groupe Contra, est donc dû, probablement à l'étendue des lésions chez nos groupes de rats si on suppose l'existence de deux parties distinctes antérieur et postérieur. Cependant, il semble très difficile de repérer à ce stade de données, une limite fonctionnelle ou même anatomique assez claire pour distinguer la partie postérieure de la partie antérieure du CeA. On pourrait avancer les données qui stipulent que la partie postérieure du CeA reçoit des afférences dopaminergiques provenant principalement de la substance noire et légèrement de l'aire tegmentale ventrale et que la partie antérieure envoie plutôt ses projections vers ces mêmes structures (Ottersen et al., 1978; Sah et al., 2003; Usunoff et al., 2006), mais il est difficile d'affirmer clairement les frontières de chaque partie et encore moins les cibler de façon précise. Une autre différence importante entre les travaux de Balleine et les nôtres, consiste à ce que la lésion du striatum a été effectuée par l'injection du NMDA dans le striatum alors que de notre côté, nous avons ciblé les neurones dopaminergiques nigro-striée par une procédure de dégénération en injectant le 6-OHDA dans le striatum. Donc, probablement que l'effet perturbant l'automatisation chez les Contra et en partie chez les Ipsi serait dû principalement à une forte déplétion dopaminergique et que l'altération unilatérale de ces neurones suffit pour altérer l'automatisation au moins en partie.

En outre, dans nos travaux, la tâche utilisée dans laquelle l'animal doit porter attention à la lumière et planifier un appui pour avoir un renforcement est plus complexe que la tâche

utilisée dans les travaux de l'équipe de Balleine où les rats n'ont qu'à faire un nombre maximum d'appuis durant la séance pour obtenir le maximum de renforcements (absence de stimulus). La complexité de la tâche pourrait donc être un facteur modulateur. Ainsi, il est possible que le passage d'une action dirigée vers un but vers une action dirigée vers une réponse se fasse progressivement, avec un transfert de contrôle allant de la partie postérieure du CeA vers la partie antérieure. La vitesse de ce transfert dépendrait alors aussi bien de la durée de sur-apprentissage que de la complexité de la tâche à réaliser.

En conclusion, le groupe Contra reste sensible à la dévaluation du renforcement après sur-apprentissage, c.à.d. que la déconnexion de la voie ANS a empêché la mise en place de l'automatisation de la tâche instrumentale. Ces résultats pourraient suggérer l'implication de la voie ANS dans les processus d'automatisation et ainsi le rôle modulateur porté par le CeA, rendant l'association Stimulus-Réponse plus dominante malgré le sur-apprentissage. L'absence de cet effet chez les animaux avec lésion ipsilatérale (pas de déconnexion de la voie ANS) semble soutenir l'idée qu'une lésion unilatérale ne suffit pas pour altérer l'automatisation de la tâche instrumentale de façon similaire à l'étude de Lingawi et Balleine (2012). En outre, la lésion bilatérale du CeA postérieur, dans nos travaux, n'intervient pas non plus dans l'automatisation. Il est donc tout à fait plausible que la partie postérieure du CeA soit impliquée de façon spécifique dans le processus attentionnel et qu'au fur et à mesure de l'apprentissage et du sur-apprentissage, le processus attentionnel vers le stimulus diminue et les performances ne soient plus soutenues que par la partie antérieure du CeA qui serait impliqué de façon prépondérante dans l'automatisation.

5-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel durant la surprise

5-1-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel orienté vers un stimulus discret

L'effet de la surprise (changement imprévu) après un sur-apprentissage sur le processus attentionnel a été testé dans une deuxième expérience dans laquelle un nouveau lot de 4 groupes de rats lésés ont subi une phase d'apprentissage suivie d'une phase de sur-apprentissage de la tâche instrumentale (appuis sur la pédale pour l'obtention de nourriture), avec un stimulus lumineux. Les 4 groupes ont été soumis ensuite à une séance de transfert pendant laquelle un stimulus sonore vient remplacer le stimulus lumineux, sans modification ni du moment d'arrivée du stimulus, ni de sa durée, ni de la relation entre le stimulus, la réponse et le renforcement.

Malgré le repère temporel fixe dans la tâche instrumentale et le surentrainement, le remplacement du stimulus lumineux par un stimulus sonore provoque une altération des performances instrumentales au début de la séance, au moins pendant les 5 premiers essais chez les groupes Contra, Ispi et Sham. Ceci montre que, même après automatisation, le stimulus reste le moteur et le déclencheur de la tâche instrumentale et que le processus attentionnel vers le stimulus lumineux reste toujours actif même après un surentrainement. En fait, la majorité des théories sur le processus attentionnel sont construites à partir des recherches effectuées chez l'Homme et postulent qu'au début de l'apprentissage, le processus attentionnel sollicité est involontaire, spontané ; il est dit « *bottom up* » ou « *stimulus-driven* », celui-ci est mobilisé principalement par la saillance des stimuli extérieurs. Mais, après l'apprentissage, le processus attentionnel se transforme en processus attentionnel dirigé vers un but « *goal-directed control* » ou « *top down* » (Egeth & Yantis, 1997)(voir introduction pour plus de détails). Cependant des études plus récentes montrent que le processus attentionnel pourrait également se transformer en un automatisme après un surentrainement et devient sous le contrôle du stimulus de façon systématique, les caractéristiques sensorielles du stimulus font appel au processus attentionnel de façon automatisée. (Anderson, 2015). A la lumière de ces données, on pourrait donc penser qu'après un sur-apprentissage, au lieu que le processus attentionnel orienté vers le stimulus diminue, celui-ci, devient automatisé vis-à-vis du stimulus et ses caractéristiques sensorielles.

Par ailleurs, dans les travaux de l'équipe Holland, l'analyse a été focalisée principalement sur l'étude de l'associabilité du stimulus <u>après</u> le mécanisme de «*shift*» ou surprise, mais très peu d'études ont cherché à comprendre le mécanisme de l'associabilité et du processus attentionnel <u>pendant</u> la surprise. Notre travail montre bien comment les propriétés sensorielles d'un stimulus restent importantes dans la mobilisation de la tâche instrumentale même après sur-apprentissage. L'associabilité d'un stimulus peut s'altérer après la répétition d'une relation fiable entre un stimulus et une récompense (Pearce & Bouton, 2001; Pearce & Hall, 1980), mais le processus attentionnel reste sensible à tout changement sensoriel. En plus, le groupe Contra chez qui la voie ANS est lésée de façon bilatérale et le groupe Ipsi chez qui la voie ANS est lésée d'un seul côté ont montré la même baisse de performances lors du remplacement inattendu du stimulus lumineux par le stimulus sonore ; ils ont montré la même réaction comportementale que celle observée chez le groupe Sham.

Il paraît donc que la voie ANS n'est pas impliquée dans cette forme de processus attentionnel ou résiduel ou même automatisé qui persiste même après un surentrainement.

L'implication du CeA dans le comportement de la surprise ne passe donc pas par la voie nigro-striée ; cet effet passe probablement par la substantia inominata (Holland & Gallagher, 2006). Il faut noter également que l'altération des performances après la présentation du stimulus sonore n'est certainement pas due au comportement d'automatisation des performances observé chez les Sham comme chez les Amy, puisque le groupe Contra n'a pas montré une automatisation des performances contrairement aux Sham et pourtant ces deux groupes ont montré les mêmes réactions face à une erreur de prédiction liée principalement à la qualité sensorielle du stimulus. Seul le groupe Amy, chez qui le CeA est lésé de façon bilatérale, n'a montré aucune différence de performances en présence du nouveau stimulus. Les performances des rats lésés du CeA ne semblent pas perturbées par le changement du stimulus contrairement aux groupes Sham, Ipsi et Contra. Cette absence d'altération de performance est traduite chez les Amy par un nombre d'appuis comparable à celui réalisé en présence du stimulus lumineux montrant donc une insensibilité vis-à-vis de l'arrivée du stimulus sonore. Ces résultats montrent bien l'implication du CeA dans le processus attentionnel et dans la capacité à percevoir tout changement dans la qualité du stimulus même après un apprentissage intensif, voire une automatisation. Contrairement à certains travaux qui ont montré que le CeA n'est pas impliqué directement dans le processus attentionnel, ces résultats montrent clairement que le CeA est impliqué au moment de la surprise, même après un surentrainement ou grâce au surentrainement.

Par ailleurs, le CeA reçoit un ensemble de projections afférentes de plusieurs structures (McDonald & Mascagni, 1996; McDonald et al., 1996). Il est probable qu'il soit le site d'association des représentations dans un conditionnement (Balleine et al., 2009; Baxter & Murray, 2002). L'hypothèse la plus plausible jusqu'à présent est que le CeA serait impliqué dans l'association sensorielle entre SC-SI. En revanche, selon certaines littératures (Balleine & Dickinson, 1998; Balleine & Killcross, 2006) cette association n'est pas spécifique aux caractéristiques du SI et elle est indépendante de la valeur motivationnelle courante. Il s'agit d'une valeur affective générale, une énergie émotionnelle et/ou motivationnelle qui mobilise le comportement de l'animal. Cette interprétation semble à l'opposé de nos résultats, qui sont plutôt en faveur d'un encodage spécifique des caractéristiques sensorielles des stimuli, puisque la lésion du CeA chez notre groupe expérimental Amy a empêché le transfert d'un stimulus lumineux vers un stimulus sonore alors que l'ensemble des paramètres de l'expérience était préservé. L'absence du CeA a rendu nos animaux plutôt insensibles aux caractéristiques spécifiques comme s'ils étaient

portés par une valeur motivationnelle ou émotionnelle faisant abstraction de la spécificité sensorielle du stimulus.

L'ensemble de ces données laisse penser que le CeA est fort probablement le lieu de l'encodage des paramètres sensoriels des stimuli extérieurs, vers lesquels un processus attentionnel serait sollicité. Mais le défi reste de mettre en évidence la contribution du CeA dans la mise en place de cet encodage sensoriel dans les processus attentionnels orientés vers les caractéristiques spécifiques ou générales des stimuli.

5-2-Le rôle de la voie ANS dans le processus attentionnel orienté vers des stimuli temporels

L'effet de la surprise a été également étudié dans la tâche instrumentale avec des stimuli temporels. Afin de tester l'effet d'un nouveau stimulus sur les performances de nos animaux en cours de discrimination temporelle, cette fois-ci, nous avons fait subir à nos animaux un conditionnement aversif (Lum-Choc électrique), suivi de la tâche de discrimination temporelle dans laquelle le stimulus lumineux aversif est présenté quelques secondes avant un essai de discrimination temporelle. Les résultats ont montré qu'il n'y a aucun effet sur le point d'équivalence subjectif (PSE), ce qui indique que leur discrimination temporelle reste imperturbable, même en présence d'un stimulus aversif. Or, on s'attendait à ce que le stimulus aversif ait un effet sur l'éveil qui, à son tour, affecte l'accélération du pacemaker et provoque par conséquent une surestimation temporelle (Lejeune, 1998, 2000). Cet effet attendu n'a pas eu lieu. Par contre, une altération de la précision temporelle a été observée chez les groupes dont le CeA est déconnecté des projections dopaminergiques aussi bien de façon unilatérale (Ipsi) que croisée (Contra), comme chez les contrôles. Seul le groupe de lésion amygdalienne (Amy) n'a montré aucune différence en présence du stimulus aversif. C'est-à-dire que pour ce groupe (Amy), la présence d'un stimulus aversif n'a aucun effet sur la précision temporelle (mesurée par le paramètre gamma). L'absence de réaction en présence du stimulus aversif chez le groupe Amy semble similaire à celle observée en présence d'un nouveau stimulus discret (son) dans l'apprentissage traditionnel réalisé dans l'expérience précédente. On peut donc en déduire que la lésion bilatérale du CeA n'abolit pas seulement l'attention vers les caractéristiques sensorielles d'un stimulus discret dans une association appétitive, comme c'est le cas dans l'expérience précédente, mais elle empêche également la prise en compte de ces paramètres sensoriels dans un apprentissage aversif.

Une hypothèse plausible serait que le CeA intervient dans la mise en place d'un processus attentionnel orienté vers les caractéristiques sensorielles d'un stimulus à travers ses projections vers la substantia innominata (Bucci et al., 1998; Han et al., 1999; Holland & Gallagher, 2006). Cependant il joue également un rôle, à travers la voie nigro-striée, dans la modulation de la précision du jugement des stimuli temporels. La lésion bilatérale du CeA chez le groupe Amy a provoqué, probablement, au moins deux effets cumulatifs. Le premier effet s'est manifesté dans une tâche de discrimination temporelle en présence d'un stimulus conditionné de façon aversive. C'est une altération transitoire qui pourrait impliquer la substantia innomnata. Quant au deuxième effet, il s'agit d'une altération permanente qui altère la sensibilité des jugements temporels dans des conditions classiques d'estimation temporelle. Cet effet agit en empruntant la voie ANS.

Les effets des lésions chez nos 4 groupes de rats sur les latences de réponses dans la tâche instrumentale temporelle ont fait également l'objet de notre étude. Nous avons ainsi analysé les latences de réponse pour les durées courtes et longues, pendant les essais de bissection après l'apprentissage et le sur-apprentissage. Les réponses des animaux lésés diffèrent en fonction de la durée. Pour les courtes durées, la comparaison a montré une différence significative entre les Amy/Contra par rapport au Sham après apprentissage. Cet effet s'est maintenu même après un entrainement intensif. Par contre, pour les Ipsi, ils ont d'abord montré une augmentation des latences pour les durées courtes comme les Contra et Amy, mais cet effet a rapidement disparu après le surentrainement. Ceci montre un effet permanent de la voie ANS lésée de façon croisée (Contra et Amy) et plutôt un effet transitoire pour le groupe lésé de l'ANS de façon unilatérale (Ipsi).

Pour les longues durées aucune différence significative n'est observée entre les 3 groupes Contra, Ipsi et Amy ; par contre les 3 groupes montrent des latences plus grandes par rapport au groupe Sham. Cet effet ne s'est pas maintenu après le surentrainement. Il s'agit donc d'un effet transitoire qui a disparu après le surapprentissage. Le seul effet permanent qui a résisté à la répétition intensive de la tâche temporelle est celui dû à la déconnection croisée du CeA du système nigro-strié (pour le groupe Contra) ou la lésion bilatérale du CeA (pour le groupe Amy). Pour expliquer les effets observés, dans nos données en présence d'un stimulus aversif, nous avons avancé précédemment des hypothèses selon lesquelles le rôle de la voie ANS serait plutôt dans la modulation de la latence de l'interrupteur ou de la mémoire du travail. Cependant, pour les effets des latences, le rôle potentiel du circuit ANS peut être lié davantage à la variation de la probabilité conditionnelle au cours de l'écoulement du temps. En effet, la probabilité conditionnelle que le stimulus se termine et que les pédales

apparaissent augmente avec le temps à 1,0 pour les durées longues, un processus qui implique les aires corticales qui se projettent sur le striatum dorsal (Nobre et al., 2007). L'impact de la déconnexion ANS sur les latences semble diminuer progressivement avec l'écoulement du temps passé du stimulus temporel.

Ces résultats révèlent une asymétrie dans la modulation des latences des réponses pour les durées courtes ou longues, effet déjà observé chez les souris (Akdoğan et al., 2016). Cela suggère un traitement différentiel entre le début et la fin de la discrimination temporelle des stimuli. Peut-être que, pour les durées courtes, le mécanisme temporel exige une allocation de ressources attentionnelles plus importantes pour effectuer un choix entre une durée en cours et deux durées de référence, mais après un certain seuil la tâche se simplifie et la décision devient évidente pour les durées plus longues et, par conséquent, il n'y aurait plus besoin d'un investissement accru des ressources attentionnelles. On pourrait également supposer que le mécanisme de prise de décision temporel est défectueux avec la lésion de l'ANS, avec un rôle du réseau ANS dans les processus de comparaison / décision en jeu au cours du stimulus. Une seconde hypothèse serait que le changement, avec le temps écoulé dans l'estimation temporelle, transforme la tâche à partir d'un choix de deux durées à un choix unique, à un moment après le point d'équivalence subjective, ce qui fait un traitement différentiel selon qu'il s'agit d'une durée courte ou longue (Callu et al., 2009). Certes, il est difficile de privilégier une hypothèse par rapport à une autre à ce stade de travail, mais vu les données actuelles de la littérature ainsi que nos résultats à propos du rôle de la voie ANS, nous penchons vers l'hypothèse selon laquelle la voie ANS serait impliquée dans l'allocation des ressources attentionnelles au stimulus et l'extraction des caractéristiques aussi bien pour un stimulus sensoriel que temporel, même si ce processus reste très large et solliciterait à son tour plusieurs mécanismes dans lesquels la voie ANS ne jouerait qu'un rôle plus restreint.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

En conclusion, on peut dire que nos résultats ont montré pour la première fois l'implication de la voie ANS ainsi que du CeA dans la précision de la discrimination temporelle dans une tâche instrumentale. Certes, la lésion de la voie ANS n'empêche pas la mise en place de l'association entre un stimulus discret classique ou temporel et une réponse, mais elle serait à l'origine d'une altération importante dans la précision de la discrimination de différentes durées ainsi que de l'augmentation des latences pour les durées courtes. Ces perturbations sont très probablement dues à l'altération dans le processus attentionnel vers les indices temporels qui impliquerait le fonctionnent de l'interrupteur selon le modèle de l'horloge interne.

Nous avons également distingué deux effets différents, un effet lié à la lésion du circuit ANS et un effet lié à la lésion seule du CeA de façon bilatérale. Le premier effet impliquerait le CeA dans la perception des changements sensoriels de stimulus dans une association aussi bien appétitive qu'aversive. Cet effet ne semble pas mettre en jeu la substance noire, puisque l'altération de la voie ANS ne perturbe pas la détection du changement apporté par un nouveau stimulus. Le deuxième effet solliciterait toujours le CeA en mettant en jeu la voie ANS et serait peut-être impliqué dans le processus attentionnel, soit dans le traitement de la latence de la fermeture et l'ouverture de l'interrupteur, soit dans la modulation de la mémoire du travail dédiée à une tâche ou plus précisément aux indices temporels d'une tâche instrumentale en l'occurrence.

Notre étude a souligné également le rôle différentiel probable entre la partie postérieure et la partie antérieure du CeA. La première serait impliquée dans le processus attentionnel orienté vers les caractéristiques sensorielles et temporelles des stimuli, alors que la partie antérieure aurait un rôle dans l'automatisation des tâches instrumentales. Il est fort probable qu'il existe une communication entre ces deux parties et qu'une évolution fonctionnelle se fait progressivement de la partie postérieure vers la partie antérieure selon l'intensité de l'entrainement, de la répétition de la tâche et également selon la complexité cognitive des séquences de la tâche à réaliser pour émettre la réponse.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Adams, C. D. (1982). Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *34*(2), 77–98. https://doi.org/10.1080/14640748208400878

Adams, C. D., & Dickinson, A. (1981). Instrumental responding following reinforcer devaluation. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *33*(2), 109–121. https://doi.org/10.1080/14640748108400816

Akdoğan B(1), B. F. (2016). Stimulus probability effects on temporal bisection performance of mice (Mus musculus). *Anim Cogn*, *19*(1), 15–30.

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*, 357–381. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.9.1.357

Alheid, G. F., & HEIMER, L. (1AD). New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata (English). *Neuroscience*, *27*(1), 1–39.

Allman, M. J., & Meck, W. H. (2012). Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*, *135*(3), 656–677. https://doi.org/10.1093/brain/awr210

Anderson, B. A. (2015). The attention habit: How reward learning shapes attentional selection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1369*, 24–39. https://doi.org/10.1111/nyas.12957

Andrzejewski, M. E., Sadeghian, K., & Kelley, A. E. (2004). Central amygdalar and dorsal striatal NMDA receptor involvement in instrumental learning and spontaneous behavior. *Behavioral Neuroscience*, *118*(4), 715–29. https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.4.715

Andrzejewski, M. E., Spencer, R. C., & Kelley, A. E. (2005). Instrumental learning, but not performance, requires dopamine D1-receptor activation in the amygdala. *Neuroscience*, *135*(2), 335–45. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.038

Ardenne, K., McClure, S. M., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2008). Bold responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science*, *319*(5867), 1264 LP-1267.

Ashby, F. G., Turner, B. O., & Horvitz, J. C. (2010). Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(5), 208–215. https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.02.001.Cortical

Balcı F(1), S. P. (2014). Decision processes in temporal discrimination. *Acta Psychol*, *149*, 157–68.

Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, *37*(4–5), 407–19.

Balleine, B. W., & Killcross, S. (2006). Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends in Neurosciences*, *29*(5), 272–9. https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.03.002

Balleine, B. W., Killcross, S., & Dickinson, A. (2003). The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *23*(2), 666–75.

Balleine, B. W., Liljeholm, M., & Ostlund, S. B. (2009). The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behavioural Brain Research*, *199*(1), 43–52. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.034

Balsam, P. D., Drew, M. R., & Gallistel, C. R. (2010). Time and Associative Learning. *Comparative Cognition & Behavior Reviews*, *5*, 1–22. https://doi.org/10.1126/scisignal.2001449.Engineering

Balsam, P. D., Drew, M. R., & Yang, C. (2002). Timing at the Start of Associative Learning. *Learning and Motivation*, *33*(1), 141–155. https://doi.org/10.1006/lmot.2001.1104

Baxter, M. G., & Murray, E. a. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(7), 563–73. https://doi.org/10.1038/nrn875

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double Dissociation of conditioning and Declarative Knowledge Relative to the Amygdala and Hippocampus in Humans. *Science*, *269*(5227), 1115–1118.

Bernstein, A. S. (1979). The Orienting Response as Novelty and Significance Detector: Reply to O'Gorman. *Psychophysiology*, *16*(3), 263–273. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1979.tb02989.x

Blundell, P., Hall, G., & Killcross, S. (2003). Preserved Sensitivity to Outcome Value after Lesions of the Basolateral Amygdala, *23*(20), 7702–7709.

Broadbent, D. E. (1966). *Perception and communication* (pergamon p, vol. 8). Poland. https://doi.org/10.1108/eb015727

Brown, B. L., Richer, P., & Doyère, V. (2007). The effect of an intruded event on peak-interval timing in rats: Isolation of a postcue effect. *Behavioural Processes*, *74*(3), 300–310. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2006.11.004

Brown, S. W. (1985). Time perception and attention: the effects of prospective versus retrospective paradigms and task demands on perceived duration. *Perception & Psychophysics*, *38*(2), 115–124. https://doi.org/10.3758/BF03198848

Bucci, D. J., Holland, P. C., & Gallagher, M. (1998). Removal of cholinergic input to rat posterior parietal cortex disrupts incremental processing of conditioned stimuli. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *18*(19), 8038–8046.

Bucci, D. J., & Macleod, J. E. (2007). Changes in neural activity associated with a surprising change in the predictive validity of a conditioned stimulus. *The European Journal of Neuroscience*, *26*(9), 2669–76.

https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05902.x
Buhusi, C. V, & Meck, W. H. (2009). Relative time sharing: New findings and an extension of the resource allocation model of temporal processing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, *364*(1525), 1875–1885. https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0022
Burle, B., & Casini, L. (2001). Dissociation between activation and attention effects in time estimation: implications for internal clock models. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *27*(1), 195–205. https://doi.org/10.1037/0096-1523.27.1.195
Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2007). Top-Down Versus Bottom-Up control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices. *Science*, *315*(Ci), 1860–1862. https://doi.org/10.1126/science.1138071
Cahill, L. (2000). Neurobiological mechanisms of emotionally influenced, long-term memory. *Progress in Brain Research*, *126*, 29–37. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26004-4
Callu, D., El Massioui, N., Dutrieux, Brown, B. L., & Doyère, V. (2009). Cognitive processing impairments in a supra-second temporal discrimination task Lesion., in rats with cerebellar. *Neurobiology of Learning and Memory*, *91*(3), 250–9.
Cassell, M. D., Gray, T. S., & Kiss, J. Z. (1986). Neuronal architecture in the rat central nucleus of the amygdala: a cytological, hodological, and immunocytochemical study. *The Journal of Comparative Neurology*, *246*(4), 478–99. https://doi.org/10.1002/cne.902460406
CG, G., TW, J., Teich A, M. P., & N, S. (1986). The role of amygdaloid central nucleus in the retention of differential pavlovian conditioning of bradycardia in rabbits. *Behav Brain Res*, *20*(3), 263–73.
Chiba, A. A., Bucci, D. J., Holland, P. C., & Michela Gallagher. (1995). Basal Forebrain Cholinergic Lesions Disrupt Increments but Not Decrements in Conditioned stimulus Processing. *The Journal of Neuroscience*, *15(11)*(November), 7315–7322.
Choi, J. S., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2010). The role of amygdala nuclei in the expression of auditory signaled two-way active avoidance in rats. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *17*(3), 139–47. https://doi.org/10.1101/lm.1676610
Church, R. M., & Deluty, M. Z. (1977). Bisection of temporal intervals. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *3*(3), 216–28.
Corbit, L. H., & Balleine, B. W. (2005). Double dissociation of basolateral and central amygdala lesions on the general and outcome-specific forms of pavlovian-instrumental transfer. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(4), 962–70. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4507-04.2005
Coull, J. T., Cheng, R.-K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 3–

25. https://doi.org/10.1038/npp.2010.113
Davis, M. (1986). Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, *100*(6), 814–824. https://doi.org/10.1037//0735-7044.100.6.814
Díaz-Mataix, L., Tallot, L., & Doyère, V. (2014). The amygdala: A potential player in timing CS-US intervals. *Behavioural Processes*, *101*, 112–122. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.08.007
Dickinson, A., & Balleine, B. W. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning & Behavior*, *22*(1), 1–18. https://doi.org/10.3758/BF03199951
Dickinson, A., Balleine, B. W., Watt, A., Gonzalez, F., & Boakes, R. A. (1995). Motivational control after extended instrumental training. *Animal Learning & Behavior*, *23*(2), 197–206. https://doi.org/10.3758/BF03199935
Dowd, E., & Dunnett, S. B. (2005). Comparison of 6-hydroxydopamine-induced medial forebrain bundle and nigrostriatal terminal lesions in rats using a lateralised nose-poking task with low stimulus-response compatibility. *Behavioural Brain Research*, *165*(2), 181–6. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.06.036
Drew, M. R., Fairhurst, S., Malapani, C., Horvitz, J. C., & Balsam, P. D. (2003). Effects of dopamine antagonists on the timing of two intervals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *75*(1), 9–15. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00036-4
Droit-Volet, S. (2001). Les différentes facettes du temps. *Enfances & Psy*, *13*(1), 26. https://doi.org/10.3917/ep.013.0026
Droit-Volet, S., & Wearden, J. H. (2003). Les modèles d'horloge interne en psychologie du temps. *L'année Psychologique*, *103*(4), 617–654. https://doi.org/10.3406/psy.2003.29656
Egeth, H. E., & Yantis, S. (1997). Visual attention: control, representation, and time course. *Annual Review of Psychology*, *48*, 269–97. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.269
El-Amamy, H., & Holland, P. C. (2006). Substantia nigra pars compacta is critical to both the acquisition and expression of learned orienting of rats. *The European Journal of Neuroscience*, *24*(1), 270–6. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04896.x
El-Amamy, H., & Holland, P. C. (2007). Dissociable effects of disconnecting amygdala central nucleus from the ventral tegmental area or substantia nigra on learned orienting and incentive motivation. *The European Journal of Neuroscience*, *25*(5), 1557–67. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05402.x
Esber, G. R., Torres-Tristani, K., & Holland, P. C. (2015). Amygdalo-striatal interaction in the enhancement of stimulus salience in associative learning. *Behav Neurosci*, *129*(2), 87–95. https://doi.org/10.1037/bne0000041
Eshel, N., Tian, J., Bukwich, M., & Uchida, N. (2016). Dopamine neurons share

common response function for reward prediction error, *19*(3), 479–486. https://doi.org/10.1038/nn.4239

Faure, A., Haberland, U., Condé, F., & El Massioui, N. (2005). Lesion to the nigrostriatal dopamine system disrupts stimulus-response habit formation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(11), 2771–80. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3894-04.2005

Fraisse, P. (1967). *Psychologie du temps*. (2e édition, Ed.) (PUF).

Furuyashiki, T., Holland, P. C., & Gallagher, M. (2008). Rat orbitofrontal cortex separately encodes response and outcome information during performance of goal-directed behavior. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *28*(19), 5127–38. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0319-08.2008

Gallagher, M., Graham, P. W., & Holland, P. C. (1990). The amygdala central nucleus and appetitive Pavlovian conditioning: lesions impair one class of conditioned behavior. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *10*(6), 1906–11. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2355257

Gallagher, M., & Holland, P. C. (1994). The amygdala complex : Multiple roles in associative learning and attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91*, *91*(December), 11771–11776.

Gallagher M, Kapp BS, Frysinger RC, R. P. (1980). beta-Adrenergic manipulation in amygdala central n. alters rabbit heart rate conditioning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *12*(3), 419–26. https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i4.196

Gallagher M, Kapp BS, McNall CL, P. J. (1981). Opiate effects in the amygdala central nucleus on heart rate conditioning in rabbits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *12*(4), 497–505.

Gallistel, C. R., & Gibbon, J. (2000). Time, rate, and conditioning. *Psychological Review*, *107*(2), 289–344.

Gaspar, P., Stepniewska, I., & Kaas, J. H. (1992). Topography and collateralization of the dopaminergic projections to motor and lateral prefrontal cortex in owl monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *325*(1), 1–21. https://doi.org/10.1002/cne.903250102

Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, *84*(3), 279–325. https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279

Gibbon, J. (1991). Origins of Scalar Timing. *Learning and Motivation*, *22*, 3–38.

Gibbon, J., Church, R. M., & Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *423*, 52–77. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x

Gloor, P. (1955). Electrophysiological studies on the connections of the amygdaloid nucleus in the cat. I. The neuronal organization of the amygdaloid projection system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *7*(2), 223–242.

https://doi.org/10.1016/0013-4694(55)90037-7
Gonzales C, & Chesselet MF. (1990). Amygdalonigral pathway: an anterograde study in the rat with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *J Comp Neurol*, *8*(297(2)), 182–200.
Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(6), 2369–82.
Han, J. S., Holland, P. C., & Gallagher, M. (1999). Disconnection of the amygdala central nucleus and substantia innominata/nucleus basalis disrupts increments in conditioned stimulus processing in rats. *Behavioral Neuroscience*, *113*(1), 143–151. https://doi.org/10.1037/0735-7044.113.1.143
Han, J. S., McMahan, R. W., Holland, P. C., & Gallagher, M. (1997). The role of an amygdalo-nigrostriatal pathway in associative learning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *17*(10), 3913–9.
Hasher, L., & Zacks, R. (1979). Automatic and Effortful Processes in Memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, *103*(3), 356–388.
Hasue, R. H., & Shammah-Lagnado, S. J. (2002). Origin of the dopaminergic innervation of the central extended amygdala and accumbens shell: A combined retrograde tracing and immunohistochemical study in the rat. *Journal of comparative neurology*, *454*(1), 15–33.
Hatfield, T., Han, J. S., Conley, M., Gallagher, M., & Holland, P. C. (1996). Neurotoxic lesions of basolateral, but not central, amygdala interfere with Pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *16*(16), 5256–65.
Hitchcock J, D. M. (1986). Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci*, *100*(1), 11–22. https://doi.org/10.137
Holland, P. C. (1977). Conditioned stimulus as a determinant of the form of the Pavlovian conditioned response. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *3*(1), 77–104.
Holland, P. C. (1979). Differential effects of omission contingencies on various components of Pavlovian appetitive conditioned responding in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *5*(2), 178–193. https://doi.org/10.1037//0097-7403.5.2.178
Holland, P. C., Chik, Y., & Zhang, Q. (2001). Inhibitory learning tests of conditioned stimulus associability in rats with lesions of the amygdala central nucleus. *Behavioral Neuroscience*, *115*(5), 1154–8.
Holland, P. C., & Gallagher, M. (1993a). Amygdala central nucleus lesions disrupt increments, but not decrements, in conditioned stimulus processing. *Behavioral Neuroscience*, *107*(2), 246–53.

Holland, P. C., & Gallagher, M. (1993b). Effects of amygdala central nucleus lesions on blocking and unblocking. *Behavioral Neuroscience*, *107*(2), 235–45.

Holland, P. C., & Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(2), 65–73.

Holland, P. C., & Gallagher, M. (2006). Different roles for amygdala central nucleus and substantia innominata in the surprise-induced enhancement of learning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(14), 3791–7. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0390-06.2006

Holland, P. C., Han, J. S., & Gallagher, M. (2000). Lesions of the amygdala central nucleus alter performance on a selective attention task. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(17), 6701–6.

Holland, P. C., Han, J. S., & Winifield, H. M. (2002). Operant and Pavlovian control of visual stimulus orienting and food-related behaviors in rats with lesions of the amygdala central nucleus. *Behavioral Neuroscience*, *116*(4), 577–587. https://doi.org/10.1037//0735-7044.116.4.577

Holland, P. C., & Wheeler, D. S. (2012). Effects of reward timing information on cue associability are mediated by amygdala central nucleus. *Behavioral Neuroscience*, *29*(1), 997–1003.

Jahanshahi, M., Jones, C. R. G., Dirnberger, G., & Frith, C. D. (2006). The Substantia Nigra Pars Compacta and Temporal Processing. *The Journal of Neuroscience*, *26*(47), 12266–12273. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2540-06.2006

Kamin, Leon. J., (1969). Predictability, Surprise, Attention, and Conditioning. in Punishment and Aversive Behavior

Kapp, B. S., Frysinger, R. C., Gallagher, M., & Haselton, J. R. (1979). Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology & Behavior*, *23*(6), 1109–1117. https://doi.org/10.1016/0031-9384(79)90304-4

Kaufling J, P, V., SA, P., MJ, F.-M., & M, B. (2009). Afferents to the GABAergic tail of the ventral tegmental area in the rat. *J Comp Neurol*, *20*(513 (6)), 597–621.

Kelley, A. E., Omesick, V. B., & Nauta, W. J. (1982). The amygdalostriatal projection in the rat--an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*, *7*(3), 615–630.

Killcross, S., & Coutureau, E. (2003). Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cerebral Cortex*, *13*(4), 400–408. https://doi.org/10.1093/cercor/13.4.400

Killcross, S., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (1997). Different types of fear-conditioned behaviour mediated by separate nuclei within amygdala. *Nature*, *388*(6640), 377–80. https://doi.org/10.1038/41097

Klüver, H., & Bucy, P. C. (1997). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. *The Journal Of Neuropsychiatry And Clinical*

Neurosciences, *9*(4), 606–620.
Kotz, S. A., Brown, R. M., & Schwartze, M. (2016). Cortico-striatal circuits and the timing of action and perception. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *8*, 42–45. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.01.010
LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: a functional MRI comparison within subjects. *NeuroImage*, *10*(6), 695–704. https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0503
Lázaro-Muñoz, G., LeDoux, J. E., & Cain, C. K. (2010). Sidman instrumental avoidance initially depends on lateral and basal amygdala and is constrained by central amygdala-mediated Pavlovian processes. *Biological Psychiatry*, *67*(12), 1120–7. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.002
Ledoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review Neuroscience*, 155–184.
LeDoux, J. E., Farb, C., & Ruggiero, D. A. (1990). Topographic Organization Project to the Amygdala of Neurons in the Acoustic Thalamus That. *The Journal of Neuroscience*, (April), 1043–1054.
Lee, H. J., Groshek, F., Petrovich, G. D., Cantalini, J. P., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2005). Role of amygdalo-nigral circuitry in conditioning of a visual stimulus paired with food. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(15), 3881–8. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0416-05.2005
Lee, H. J., Youn, J. M., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2008). Temporally limited role of substantia nigra-central amygdala connections in surprise-induced enhancement of learning. *The European Journal of Neuroscience*, *27*(11), 3043–9. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06272.x
Lee, H. J., Youn, J. M., O, M. J., Gallagher, M., & Holland, P. C. (2006). Role of substantia nigra-amygdala connections in surprise-induced enhancement of attention. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(22), 6077–81. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1316-06.2006
Lejeune, H. (1998). Switching or gating? The attentional challenge in cognitive models of psychological time. *Behavioural Processes*, *44*(2), 127–145. https://doi.org/10.1016/S0376-6357(98)00045-X
Lejeune, H. (2000). Prospective timing, attention and the switch. *Behavioural Processes*, *52*(2–3), 71–76. https://doi.org/10.1016/S0376-6357(00)00136-4
Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2006). Remembering the time: a continuous clock. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(9), 401–406. https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.006
Lin, S.-C., & Nicolelis, M. A. . (2008). Neuronal ensemble bursting in the basal forebrain encodes. *Neuron*, *10*(59(1)), 997–1003. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.
Lingawi, N. W., & Balleine, B. W. (2012). Amygdala central nucleus interacts with

Dorsolateral striatum to regulate the acquisition of habits. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(3), 1073–81. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4806-11.2012

Ljungberg, T., Apicella, P., & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, *67*(1), 145–163. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.003

Loughlin, S. E., & Fallon, J. H. (1983). Dopaminergic and non-dopaminergic projections to amygdala from substantia nigra and ventral tegmental area. *Brain Research*, *262*(2), 334–8.

Lustig, C., Matell, M. S., & Meck, W. H. (2005). Not "just" a coincidence: frontal-striatal interactions in working memory and interval timing. *Memory (Hove, England)*, *13*(3–4), 441–448. https://doi.org/10.1080/09658210344000404

Macar, F., Lejeune, H., Bonnet, M., Ferrara, A., Pouthas, V., Vidal, F., & Maquet, P. (2002). Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Experimental Brain Research*, *142*(4), 475–485. https://doi.org/10.1007/s00221-001-0953-0

Mackintosh, N. J. (1975). A theory of attention: Variations in the associability of stimuli with reinforcement. *Psychological Review*, *82*(4), 276–298. https://doi.org/10.1037/h0076778

Maddux, J.-M., Kerfoot, E. C., Chatterjee, S., & Holland, P. C. (2007). Dissociation of attention in learning and action: effects of lesions of the amygdala central nucleus, medial prefrontal cortex, and posterior parietal cortex. *Behavioral Neuroscience*, *121*(1), 63–79. https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.1.63

Malapani, C., Levy, R., Meck, W. H., Deweer, B., Dubois, B., & Gibbon, J. (1992). Coupled Temporal Memories in Parkinson ' s Disease : A Dopamine-Related Dysfunction. *Journal of Cogntive Neuroscience*, *10*(3), 316–331.

Maricq, A. V, & Church, R. M. (1983). The differential effects of haloperidol and methamphetamine on time estimation in the rat. *Psychopharmacology*, *79*(1), 10–15. https://doi.org/10.1007/BF00433008

Maricq, A. V, Roberts, S., & Church, R. M. (1981). Methamphetamine and time estimation. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *7*(1), 18–30.

Marshall G Shuler, & Mark F Bear. (2006). Reward Timing in the Primary Visual Cortex. *Science*, *311*(March), 1606–1610.

Matell, M. S., & Meck, W. H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *21*(2), 139–70. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.012

Matell, M. S., Meck, W. H., & Nicolelis, M. A. . (2003). Interval timing and the encoding of signal duration by ensembles of cortical and striatal neurons. *Behavioral Neuroscience*, *117*(4), 760–773. https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.4.760

Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2007). Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature*, *28*(447 (7148)), 1111–5.

McDonald, A. J. (1982). Cytoarchitecture of the central amygdaloid nucleus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *208*(4), 401.

McDonald, A. J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in Neurobiology*, *55*(3), 257–332.

McDonald, A. J. (2003). Is There an Amygdala and How Far Does It Extend? *ANN NY Acad Sci*, *985*, 1_21.

McDonald, A. J., & Mascagni, F. (1996). Cortico-cortical and cortico-amygdaloid projections of the rat occipital cortex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. *Neuroscience*, *71*(1), 37–54. https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00416-5

McDonald, A. J., Mascagni, F., & Guo, L. (1996). Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience*, *71*(1), 55–75. https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00417-3

McDonald, R. J., & White, N. M. (1993, February). A triple dissociation of memory systems: hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral Neuroscience*.

Meck, W. H. (1984). Attentional bias between modalities: effect on the internal clock, memory, and decision stages used in animal time discrimination. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *423*, 528–541. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23457.x

Meck, W. H. (1986). Affinity for the dopamine D2 receptor predicts neuroleptic potency in decreasing the speed of an internal clock. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *25*(6), 1185–1189. https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90109-7

Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *3*(3–4), 227–42.

Meck, W. H. (2006a). Frontal cortex lesions eliminate the clock speed effect of dopaminergic drugs on interval timing. *Brain Research*, *1108*(1), 157–167. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.046

Meck, W. H. (2006b). Neuroanatomical localization of an internal clock: a functional link between mesolimbic, nigrostriatal, and mesocortical dopaminergic systems. *Brain Research*, *1109*(1), 93–107. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.031

Meck, W. H., & Church, R. M. (1983). A mode control model of counting and timing processes. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *9*(3), 320–334. https://doi.org/10.1037/0097-7403.9.3.320

Meck, W. H., & Macdonald, C. J. (2007). Amygdala inactivation reverses fear's ability to impair divided attention and make time stand still. *Behavioral Neuroscience*, *121*(4), 707–20. https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.4.707

Meck, W. H., & Malapani, C. (2004). Neuroimaging of interval timing. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *21*(2), 133–7. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.07.010

Meck, W. H., & N'Diaye, K. (2005). Un modèle neurobiologique de la perception et de l'estimation du temps. *Psychologie Française*, *50*(1), 47–63. https://doi.org/10.1016/j.psfr.2004.10.009

Muir, J. L., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1996). The Cerebral Cortex of the Rat and Visual Attentional Function: Dissociable Effects of Mediofrontal, Cingulate, Anterior Dorsolateral, and Parietal Cortex Lesions on a Five-Choice Serial Reaction Time Task. *Cerebral Cortex*, *6*(3), 470–481. https://doi.org/10.1093/cercor/6.3.470

Murty, V. P., Sambataro, F., Radulescu, E., Altamura, M., Iudicello, J., Zoltick, B., … Mattay, V. S. (2011). Selective updating of working memory content modulates meso-cortico-striatal activity. *NeuroImage*, *57*(3), 1264–1272. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.006

Neuenschwander-El Massioui Nicole. (1988). Etude des concomitants neurophysiologiques des processus contrôlés et automatiques. *Les Automatismes Cognitifs*, *174*, 173.

Nobre, A., Correa, A., & Coull, J. t. (2007). The hazards of time. *Current Opinion in Neurobiology*, *17*(4), 465–70. https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.07.006

Noulhiane, M., Mella, N., Samson, S., Ragot, R., & Pouthas, V. (2007). How emotional auditory stimuli modulate time perception. *Emotion (Washington, D.C.)*, *7*(4), 697–704. https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.4.697

O'Gorman, J. G. (1979). The orienting reflex: Novelty or significance detector? *Psychophysiology*, *16*(3), 253–262. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1979.tb02988.x

O'Reilly, R. C., & Rudy, J. W. (2001). Conjunctive representations in learning and memory: Principles of cortical and hippocampal function. *Psychological Review*, *108*(2), 311–345. https://doi.org/10.1037//0033-295X.108.2.311

Oprisan, S. A., Dix, S., & Buhusi, C. V. (2014). Phase resetting and its implications for interval timing with intruders. *Behavioural Processes*, *101*, 146–153. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.09.005

Ottersen, O. P. (1982). Connections of the amygdala of the rat. IV: Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studied with axonal transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*, *205*(1), 30.

Ottersen, O. P., & Ben-Ari, Y. (1978). Pontine and mesencephalic afferents to the central nucleus of the amygdala of the rat. *Neuroscience Letters*, *8*(4), 329–334. https://doi.org/10.1016/0304-3940(78)90144-1

Pavlov, I. P. (1927). *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. https://doi.org/10.2307/1134737

Pearce, J. M., & Bouton, M. E. (2001). Theories of associative learning in animals. *Annual Review of Psychology*, *52*, 111–39. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.111

Pearce, J. M., & Hall, G. (1980). A model for Pavlovian learning: variations in the effectiveness of conditioned but not of unconditioned stimuli. *Psychological*

Review, *87*(6), 532–52.
Perruchet, P. (1988). *Les Automatismes cognitifs*. Psychologie et sciences humaines.
Pitkänen, A., Savander, V., & LeDoux, J. E. (1997). Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neurosciences*, *20*(11), 517–23. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364666
Rakitin, B. C., Gibbon, J., Penney, T. B., Malapani, C., Hinton, S. C., & Meck, W. H. (1998). Scalar expectancy theory and peak-interval timing in humans. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, *24*(1), 15–33. https://doi.org/10.1037/0097-7403.24.1.15
Rammsayer Tomas, H. (1999). Neuropharmacological Evidence for Different Timing Mechanisms in Humans. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. B, Comparative and Physiological Psychology*, *52B*(32), 273–286.
Rescorla, R. A. (1969a). Conditioned inhibition of fear resulting from negative CS-US contingencies. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *67*(4), 504–509. https://doi.org/10.1037/h0027313
Rescorla, R. A. (1969b). Pavlovian conditioned inhibition. *Psychological Bulletin*, *72*(2), 77–94.
Rescorla, R. A. (1988). Behavioral studies of Pavlovian conditioning. *Annual Review of Neuroscience*, *11*, 329–52. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.11.030188.001553
Rescorla, R. A. (1991). Associative relations in instrumental learning: the eighteenth Bartlett memorial lecture (English). *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. B. Comparative and Physiological Psychology*, *43*(1), 1–23.
Rescorla, R. A., & Holland, P. C. (1982). Behavioral studies of associative learning in animals. *Annual Review of Psychology*, *33*, 265–308.
Rescorla, R. A., & Wagner, A. R. (1972). A Theory of Pavlovian Conditioning : Variations in the Effectiveness of Reinforcement and Nonreinforcement.
Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, *163*(3–4), 362–80. https://doi.org/10.1007/s00213-002-1154-7
Robbins, T. W., Everitt, B. J., Marston, H. ., Wilkinson, J., Jones, G. H., & Page, K. J. (1989). Comparative effects of ibotenic acid- and quisqualic acid-induced lesions of the substantia innominata on attentional function in the rat: further implications for the role of the cholinergic neurons of the nucleus basalis in cognitive processes.
Robert, M. (1956). Psychologie du temps. *Journal de Psychologie Normale et Pathologie*, 172–175.
Ruz, M., & Lupiáñez, J. (2002). A review of attentional capture : On its automaticity and sensitivity to endogenous control. *Psicológica*, *23*, 283–309.
Sah P, Faber, E. S., Lopez De Armentia, M., & Power, J. (2003a). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*, *83*(3), 803–834. https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003

Sah P, Faber, M., Lopez De Armentia, M., & Power, J. (2003b). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, *83*(3), 803–34. https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003

Sarter, M., & Bruno, J. P. (1997). Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Research Reviews*, *23*(1–2), 28–46. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(96)00009-4

Sarter, M., & J, M. (1998). Assessment of sustained and divided attention in rats: aspects of validity. *Psychopharmacology*, *138*(3–4), 260–2.

Schultz, W. (1998). Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, *80*, 1–27.

Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences*, *30*(5), 203–210. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.007

Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *13*(3), 900–13. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441015

Shiffrin, R. M., & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological Review*, *84*(2), 127–190. https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.2.127

Sokolov, E. N. (1978). A Neuronal Model of the Stimulus in a Reflex Arc. *Soviet Psychology*, *17*(2), 3–22. https://doi.org/10.2753/RPO1061-040517023

Sreenivasan, K. K., Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2014). Revisiting the role of persistent neural activity during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(2), 82–89. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.001

Swanson Larry W, & Petrovich, G. D. (1998). What is the amygdala ? *Trends in Neurosciences*, *21*(8), 323–331.

Tran-Tu-Yen, Marchand, A. R., Pape, J. R., Di Scala, G., & Coutureau, E. (2009). Transient role of the rat prelimbic cortex in goal-directed behaviour. *European Journal of Neuroscience*, *30*(3), 464–471. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06834.x

Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs*, *77*(13), 1–31. https://doi.org/10.1037/h0093864

Usunoff, K. G., Itzev, D. E., Rolfs, A., Schmitt, O., & Wree, A. (2006). Brain stem afferent connections of the amygdala in the rat with special references to a projection from the parabigeminal nucleus: A fluorescent retrograde tracing study. *Anatomy and Embryology*, *211*(5), 475–496. https://doi.org/10.1007/s00429-006-0099-8

Wallace, D. M., Magnuson, D. J., & Gray, T. S. (1989). The amygdalo-brainstem pathway: Selective innervation of dopaminergic, noradrenergic and adrenergic cells in the rat. *Neuroscience Letters*, *97*(3), 252–258.

https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90606-X
Wallace, D. M., Magnuson, D. J., & Gray, T. S. (1992). Organization of amygdaloid projections to brainstem dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic cell groups in the rat. *Brain Research Bulletin*, *28*(3), 447–454. https://doi.org/10.1016/0361-9230(92)90046-Z
Wasserman, E. A., & Miller, R. R. (1997). What's elementary about associative learning? *Annual Review of Psychology*, *48*, 573–607. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.573
Wearden, J. H. (1991). Do humans possess an internal clock with scalar timing properties? *Learning and Motivation*, *22*(1–2), 59–83. https://doi.org/10.1016/0023-9690(91)90017-3
Wheeler, D. S., & Holland, P. C. (2011). Effects of reward timing information on cue associability are mediated by amygdala central nucleus. *Behavioral Neuroscience*, *125*(1), 46–53. https://doi.org/10.1037/a0021951
Wilensky, A. E., Schafe, G. E., Kristensen, M. P., & Ledoux, J. E. (2006). Rethinking the fear circuit: the central nucleus of the amygdala is required for the acquisition, consolidation, and expression of Pavlovian fear conditioning. *J Neurosci*, *26*(48), 12387–12396. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4316-06.2006
William James. (1890). *The Principles_of_Psychology*. (New york Henry Holt And Company, Ed.). Vol 1.
Wilson, P. N., Boumphrey, P., & Pearce, J. M. (1992). Restoration of the orienting response to a light by a change in its predictive accuracy. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *44*(1), 17–36. https://doi.org/10.1080/02724999208250600
Yin, H. H., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2004). Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning, *19*(August 2003), 181–189. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.03095.x
Yin, H. H., Ostlund, S. B., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience*, *22*(2), 513–523. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04218.x
Zakay, D. (2000). Gating or switching? Gating is a better model of prospective timing (a response to "switching or gating?" by Lejeune). *Behavioural Processes*, *52*(2–3), 63–69. https://doi.org/10.1016/S0376-6357(00)00141-8
Zakay, D. (2005). Attention et jugement temporel. *Psychologie Française*, *50*(1), 65–79. https://doi.org/10.1016/j.psfr.2004.10.004
Zorrilla, E. P., & Koob, G. F. (2013). *Amygdalostriatal projections in the neurocircuitry for motivation: A neuroanatomical thread through the career of Ann Kelley*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 37). https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.019