



HAL
open science

Effets d'une exposition chronique à la musique sur le vieillissement chez le rat Wistar

Lou Rizzolo

► **To cite this version:**

Lou Rizzolo. Effets d'une exposition chronique à la musique sur le vieillissement chez le rat Wistar. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMC420 . tel-01981821

HAL Id: tel-01981821

<https://theses.hal.science/tel-01981821>

Submitted on 15 Jan 2019

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité ASPECTS MOLECULAIRES ET CELLULAIRES DE LA BIOLOGIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Effets d'une exposition chronique à la musique sur le vieillissement chez le rat Wistar

**Présentée et soutenue par
Lou RIZZOLO**

**Thèse soutenue publiquement le 19/11/2018
devant le jury composé de**

Mme ALEXANDRA BARBELIVIEN	Maître de conférences HDR, UNIVERSITE STRASBOURG	Rapporteur du jury
Mme VÉRONIQUE PABAN	Maître de conférences HDR, Aix-Marseille Université	Rapporteur du jury
Mme CATHERINE BELZUNG	Professeur des universités, UNIVERSITE TOURS FRANCOIS RABELAIS	Membre du jury
M. HERVE PLATEL	Professeur des universités, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Président du jury
M. THOMAS FRERET	Professeur des universités, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Directeur de thèse
Mme PASCALE SCHUMANN-BARD	Professeur des universités, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par THOMAS FRERET et PASCALE SCHUMANN-BARD, Mobilités :
vieillesse, pathologie, santé - COMETE**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normandie de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



COMETE
UMR 1075 UNICAEN / INSERM

Remerciements

Je souhaite dans un premier temps remercier les membres du jury pour avoir accepté de juger mon travail de thèse :

*Madame le Dr. **Alexandra Barbelivien** et Madame le Dr. **Véronique Paban** qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être les rapporteuses de cette thèse.*

*Monsieur le Pr. **Hervé Platel** et Madame le Dr. **Catherine Belzung** qui m'ont fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury en tant qu'examineurs.*

*Je tiens également à remercier très sincèrement mes directeurs de thèse, **Pascale** et **Thomas** qui m'ont permis de vivre cette belle et enrichissante expérience qu'est la réalisation d'un doctorat. Il est vrai que tout ne s'est pas passé sans encombre, cependant cette expérience de thèse m'en a beaucoup appris sur la vie, le travail en équipe, l'attention à autrui et surtout... sur moi-même. Travailler avec vous m'a énormément appris sur le travail de chercheur. Un grand merci à vous pour votre soutien professionnel et personnel, votre aide, nos réunions interminables, vos conseils et l'attention particulière que vous avez pu me porter dans certaines circonstances.*

*Je souhaite également remercier **Valentine** pour le temps passé à discuter ensemble de mes manipes, mes résultats et articles, ainsi que pour sa gentillesse et son accent Marseillais qui m'est bien familier haha !*

*Un grand merci également à **Cécile**, qui a toujours eu une attention particulière pour moi. Merci également pour m'avoir épaulé et conseillé dans les moments de flottement. Merci pour ta gentillesse hors du commun et tes grands sourires de bon matin dans la cafet' ! Également merci pour tes conseils et apports de contacts pour la recherche de post-doc !*

*Un grand merci à **Eleni Paizanis**, pour m'avoir aidé de manière active pour mes manipes (« Et au fait, j'ai un anticorps à Paris, je peux t'en ramener un échantillon si tu veux ! » « ha oui ça serait super, mais comment on va faire dans le train ? » « t'inquiètes il sera dans de la glace ! » « bon bha c'est parfait ! »). Tu n'y es pas pour rien dans mes manipes de BDNF, ça je peux te l'assurer et te remercie chaleureusement pour ton aide. Un grand merci également pour ta présence lors de mes premiers TP d'hémato avec les étudiants de pharma ainsi que toutes nos discussions sur divers sujets !*

*Un grand merci également à **Marianne Léger** pour tout le temps que tu as pu me consacrer au cours de ces trois années de thèse concernant les mises au point des manipes d'immuno et de Western et autres. Je te remercie de m'avoir fait part de ta philosophie concernant les sciences et la recherche, ainsi que d'avoir essayé tant bien que mal de m'apprendre la rigueur. Un grand merci également d'avoir accepté de m'écouter et de discuter avec moi à certains moments.*

Un grand merci à tous les doctorants avec qui j'ai partagé un bureau pendant ces trois années ou moins. **Nawel**, je te remercie pour ta douceur, ta gentillesse, ton écoute et bien encore des tas de qualités humaines que tu possèdes et qui sont importantes pour le bien-être de l'humanité haha ! un grand merci pour tous les moments partagés ensemble et les délires, car il y en a eu un certains nombres, ainsi que ton attention, ton soutien et tes conseils !

Pierre, un grand merci pour m'avoir autant fait rire durant ces trois dernières années (« Hé Pierre, est-ce que tu as reçu le mail de Madame Truc-much de la fac, bureau B1007 situé au dixième étage du bâtiment B Sciences en salle 07 ? » « Heu, quel mail ? » « pfouarrffff hahaha »). Ton insouciance et ta zenitude me tueront toujours ! Saches en tout cas que tu m'as beaucoup amusée ! Tu m'en a aussi appris, saches-le !

Solenn, un grand merci pour ta gentillesse, et ton petit coté bab' que tu apportes à notre bureau ! Un grand merci pour tes tartes, tes tomates du jardin et pleins d'autres petites choses à manger, saines pour la santé ! Tu m'auras aidé ponctuellement à améliorer mon alimentation, et pour cela je ne peux que te remercier ! Je te remercie également pour l'organisation des repas/ soirées entre les doctorants des deux entités COMETE, et d'apporter ton dynamisme !

Eva, un grand merci pour tes marques d'attention pendant la dernière ligne droite de l'écriture du manuscrit ! Un grand merci pour tes conseils et ton écoute ! Je n'ai aucun doute que tu va faire un thèse génialissime ! Ta motivation pour la recherche et ta tenacité apportent beaucoup à l'ambiance du bureau, et c'est un plaisir de travailler à coté de toi.

El Pidio, un grand merci pour ton attention et ta gentillesse et... nos soirées danses à Caen haha ! En espérant que tu deviennes un super kizombero !

Un énorme merci à **Céline** et **Nadège** qui m'ont consacré beaucoup de temps lors de mes premières manipes et premières em***** de mise au point ! Je vous remercie également pour toutes les discussions, rigolades et autres moments partagés avec vous ! Vous êtes des supers nanas !

Je tiens également à sincèrement remercier tous les autres membres du GMPc/ COMETE ou Ethos. Un grand merci à **Gérald Née**, **Stacy Largillière** et **Mélanie Coolzaet** pour l'assistance technique, votre rigueur et votre participation au bon déroulement des manipes de comportement et autre, et pour votre aide précieuse dans l'animalerie ; Un grand merci à **Christelle Jozet-Alves** pour l'aide et les conseils en matière de statistiques ; merci également à **Anne-Sophie Darmillacq** et **Ludovic Dickel** pour leur bonne humeur, leur dynamisme dans la recherche et leur conseils concernant une carrière de chercheur à l'international ! Un grand merci à **Sophie Corvaisier** pour l'aide et les conseils apportés pour les manipes de bioch' ainsi que les petites formations paillasse !

Je voudrais également adresser mes remerciements à toutes les personnes ayant de près ou de loin apporté leur aide pour la réalisation de mes travaux de thèse. Un grand merci à **Quentin**

Rahms pour l'aide et les conseils apportés pour les manipes de bioch', **Nicolas Elie** pour m'avoir appris à me servir du scanner pour lames histologiques, **Betul Karakaya**, ma petite stagiaire de BTS, pour m'avoir apporté une aide considérable dans les manipes d'immuno et de comportement, et aussi à toute l'équipe du **CURB**, notamment pour votre aide et vos petits bonjour matinaux !

Je tiens à remercier les membres de l'autre entité COMETE (je ne sais pas si on dit ça comme ça) pour leur aide, conseils et bonne humeur. Un énorme merci à **Leslie Decker** pour m'avoir fait découvrir le projet VITALISED, de m'avoir conseillé pour la recherche de post-doc. J'avoue admirer fortement ton dynamisme dans la recherche, ta passion et ton envie de faire tout pleins de choses ! J'admire aussi fortement ta capacité à collaborer avec des chercheurs situés aux 4 coins du globe ! Je me souviens de ta soutenance pour ton HDR et j'ai été clairement impressionnée par ton parcours et des nombreuses expériences post-doc aux USA ! Tu es un exemple pour moi, sans aucun doutes ! Un grand merci à **Nadège Roche-Labarbe** pour le temps que tu me consacres pour mes recherches de post-doc, je te remercie également pour ton écoute et tous les conseils que tu peux me donner ! Un merci également à **Nicolas Bessot** pour la collaboration active apportée à l'écriture de l'article Chronobio chez le rat Wistar âgé ! Un merci également à **Julian Vernet** pour toute la partie administrative, et l'aide apportée pour mes départs en congrès à l'étranger ! Un merci également à **Maroua Belghali** pour ta bonne humeur, ta jovialité et nos petits repas et cafés par-ci par là ainsi que nos discussions en anglais haha ! Qui sait, peut-être qu'on se retrouvera à Montréal ! Pour ceux que je n'ai pas cités, je tiens également à communiquer un grand merci et beaucoup de reconnaissance !

Je tiens, bien évidemment à remercier les personnes de mon entourage hors contexte de thèse, post-doc et blablabla !

Alex Dereu, je tiens à te remercier pour ta présence et tes petits yeux bridés qui veillent chaque jours sur moi et ce depuis maintenant un an et demi. Je tiens à te remercier pour ton soutien chaque jours et tous les magnifiques projets que l'on est en train de construire, et... tes plats cuisinés avec amour de chez Picard ! Pfiouuaa, fallait que je la place ! Je suis fier de moi sur ce coup !

Je tiens également à remercier mes couuupines et couupains ! **Amandine** pour notre voyage au Portugal, **Alizée** pour notre voyage au Mexique et quelques soirées folles à Lyon et Paris, **Amandine** l'acolyte des soirées Lyonnaises pour ton passage éclair à Caen et ton écoute et conseils, **Nico** pour ta zenitude et philosophie, ta cuisine saine et de m'avoir autant fait rire durant notre voyage à Cuba avec tes histoires de cigarillo et de Cuba Libre ! **Caro** pour ta gentillesse hors du commun, ta petite cuisine, et les supers moments passés à Sète cet été ! **Clément** pour ton soutien et toutes les discussions partagées ! Pour ceux que j'ai pas cités, ce n'est pas si grave, car vous ne lirez sûrement pas ce... bébé de 300 pages, et vous avez raison haha ! Ce qui est certain c'est que tous ces bons moments passés avec vous ces dernières années y sont pour quelque chose dans la réalisation de ce long travail !

Un immense merci à ma famille et toutes les autres personnes de mon entourage m'ayant apporté de beaux moments et du soutien !

*Et, enfin, un merci indéfinissable à **mes parents** de m'avoir confortablement épaulé tout au long de ce chemin caillouteux, avec des creux, des bosses et mêmes parfois des gouffres qui est le chemin de la vie, d'avoir toujours été là à n'importe quel moment, et surtout m'avoir apporté amour et soutien ! Là ou je me trouve aujourd'hui, c'est avant tout à vous que je le dois !*

Publications

Memory and circadian rhythms in middle-aged Wistar rats: a behavioral study.

Lou Rizzolo, Nicolas Bessot, Pascale Schumann-Bard and Thomas Freret (2018, en preparation)

A successful aging through music : A longitudinal follow up in Wistar rats.

Lou Rizzolo, Marianne Leger, Sophie Corvaisier, Mathilde Groussard, Hervé Platel, Valentine Bouet, Pascale Schumann-Bard and Thomas Freret (2018, en préparation)

Communications affichées

Successful aging with music: longitudinal follow-up of the impact of music on cognitive decline in the aging rat.

Lou Rizzolo, Marjorie Bernier, Betul Karakaya, Marianne Léger, Mathilde Groussard, Valentine Bouet, Hervé Platel, Pascale Schumann-Bard, Thomas Freret. *20th Annual Meeting LARC-Neuroscience Network*. Novembre 2016, Rennes, France

Regular music exposure improves spatial memory across normal aging without changing hippocampal neurogenesis in rats.

Lou Rizzolo, Marianne Léger, Marjorie Bernier, Sophie Corvaisier, Betul Karakaya, Mathilde Groussard, Hervé Platel, Valentine Bouet, Pascale Schumann-Bard, Thomas Freret. *Neuromusic "The Neurosciences and Music – VI: Music and Health"*. Juin 2017, Boston, USA.

Chronic exposure to music of middle-age Wistar rat alleviates cognitive decline at advanced age.

Lou Rizzolo, Marianne Léger, Marjorie Bernier, Sophie Corvaisier, Betul Karakaya, Mathilde Groussard, Hervé Platel, Valentine Bouet, Pascale Schumann-Bard, Thomas Freret. *2018 International Learning & Memory Conference*. Avril 2018, Los Angeles.

Abréviations

- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate
- ANOVA : ANalyse Of VAriance
- ARNm : Acide RiboNucléique messenger
- BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
- BrdU : BromodéoxyUridine
- CA1, CA2, CA3 : Corne d'Ammon (aire 1), Corne d'Ammon 2 (aire 2), Corne d'Ammon 3 (aire 3)
- CaMKII : Calcium Calmodulin Kinase II
- CREB : cAMP response element binding protein
- DAB : DiAminoBenzidine
- DCX : Doublecortine
- DNMT : DNA methyltransferases
- EE : Environnement Enrichi
- GCL : Granule Cell Layer
- GD : Gyrus denté
- GFAP : Glial fibrillary acidic protein
- HAT : Histone acetyltransferases
- HDAC : Histone deacetylase
- HMT : Histone methyltransferases
- IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
- M : Music (groupe « Musique »)
- MAM : Métylazoxymethanol
- MCI : Mild Cognitive Impairment
- MeCP2 : Methyl-CpG binding protein 2
- mGluR : Récepteur métabotrope du Glutamate
- NCAM : Neural Cell Adhesion Molecule (Molécule d'adhérence des cellules nerveuses)
- NGF : Nerve growth factor
- NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- NOR : Novel Object Recognition
- NT : Neurotrophine
- PBS : Phosphate Buffered Saline (Tampon Phosphate Salin)
- PLT : Potentialisation à long-terme
- TMZ : Temozolomide[®]
- WN : White noise (groupe « Bruit blanc »)
- ZSG : Zone Sous-Granulaire
- ZSV : Zone Sous-Ventriculaire

Table des matières

Introduction	3
I. La mémoire	6
II.1 La mémoire chez l'Homme	6
II.1.1 La mémoire sensorielle chez l'Homme	6
II.1.2 La mémoire à court terme chez l'Homme	6
II.1.3 La mémoire à long terme chez l'Homme	7
II.2 Modélisation de la mémoire chez le Rongeur	9
II.2.1 La mémoire à court terme chez le Rongeur	9
II.2.2 La mémoire à long terme chez le Rongeur	10
II.3 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire	14
II.3.1 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire à court terme	15
II.3.2 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire épisodique	18
II.3.3 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire sémantique chez l'Homme, Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire de référence chez le Rongeur	22
II.3.4 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire spatiale	23
II.3.5 La consolidation mnésique	26
II.4 Neurobiologie de la mémoire	29
II.4.1 Neurotransmission et mémoire	29
II.4.2 La plasticité	29
II.4.3 Rôles particuliers du BDNF dans la mémoire	38
II. Le vieillissement	49
II.1 Introduction	49
II.2 Méthodes d'étude du vieillissement	50
II.2.1 Etude du vieillissement chez l'Homme	51
II.2.2 Etude du vieillissement chez le rat	52
II.3 Vieillesse et déclin cognitif	53
II.3.1 Vieillesse et déclin cognitif chez l'Homme	53
II.3.2 Vieillesse et déclin cognitif chez le rat	57
II.4 Vieillesse et cerveau	63
II.4.1 Modifications neuroanatomiques et fonctionnelles associées au vieillissement : Apport des études en neuroimagerie	63
II.4.2 Modifications neurobiologiques associées au vieillissement	65
II.5 Variabilité du vieillissement cognitif	70
II.5.1 Etudes chez l'Homme	71
II.5.2 Etudes chez le rat	72
II.6 Le vieillissement réussi	73
II.6.1 Les théories de la réserve	73
II.6.2 Substrats cérébraux du vieillissement réussi	76

II.6.3	Facteurs génétiques du vieillissement réussi	78
II.6.4	Facteurs environnementaux du vieillissement réussi	80
III.	La musique	89
III.1	La musique chez l'Homme – Généralités et aspects culturels	89
III.2	Perception de la musique	89
III.2.1	Aspects physique du son	89
III.2.2	Composition de la musique	90
III.2.3	Physiologie de l'audition	91
III.2.4	Perception du son et de la musique	94
III.2.5	Les effets de la musique sur la cognition chez l'Homme	97
III.2.6	Les effets du son et de la musique sur la cognition chez le Rongeur	100
	Objectifs	107
	Méthodologie générale	113
I.	Animaux	113
II.	Etude transversale	114
III.	Etude longitudinale	115
IV.	Etude ex vivo	117
V.	Exposition auditive : Musique versus Bruit blanc	117
VI.	Tests comportementaux	118
VI.1	Evaluation du comportement de type anxieux	119
VI.1.1	Tâche du labyrinthe en croix surélevée	119
VI.2	Evaluation de l'activité locomotrice spontanée et du cycle chronobiologique	119
VI.2.1	Le test d'actimétrie	119
VI.3	Evaluation des performances en mémoire de travail spatiale	120
VI.3.1	Test d'alternance spontanée	120
VI.4	Evaluation de la mémoire de reconnaissance	121
VI.4.1	Reconnaissance d'objet en openfield :	121
VI.4.2	Reconnaissance d'objet en labyrinthe en Y	123
VI.5	Evaluation des performances d'apprentissage et de mémoire de référence spatiale	124
VI.5.1	Labyrinthe aquatique de Morris (Morris 1984)	124
VII.	Analyses ex-vivo	127
VII.1	Mesure de la prolifération cellulaire hippocampique par immunohistochimie	127
VII.1.1	Traitement et prélèvement des tissus	127
VII.1.2	Préparation des tissus	128
VII.1.3	Marquage immunohistochimique	128
VII.1.4	Quantification	129
VII.2	Mesure de l'expression du BDNF par la technique de Western Blot	129
VII.2.1	Prélèvements de tissus	129

VII.2.2	Extraction des protéines	130
VII.2.3	Dosage de protéines	130
VII.2.4	Préparations des échantillons	130
VII.2.5	Préparation des gels d'électrophorèse	130
VII.2.6	Immunodétection	130
VIII.	Analyses statistiques	131
VIII.1	Etude transversale	131
VIII.2	Etude longitudinale	131
VIII.3	Etude ex-vivo	132
	Résultats	135
I.	Caractérisation du statut comportemental et neurobiologique du rat Wistar d'âge moyen (15 mois) : Etude transversale	135
I.1	Effet du vieillissement sur les rythmes circadiens et les performances mnésiques	135
I.1.1	Objectifs	135
I.1.2	Résultats : Article 1 « Memory and circadian rhythms in middle-aged Wistar rats : a behavioral study » (en préparation)	136
I.2	Données complémentaires à l'article 1 : Effet du vieillissement sur l'expression du BDNF mature dans l'hippocampe et le cortex frontal	171
I.2.1	Objectifs	171
I.2.2	Résultats	172
I.2.3	Discussion	172
I.3	Tableau récapitulatif des résultats de l'étude transversale et résumé	174
II.	Effets de l'exposition à la musique sur les performances comportementales et les mécanismes neurobiologiques au cours du vieillissement de 15 à 24 mois	175
II.1	Etude des effets de l'exposition à la musique sur les performances comportementales et les mécanismes neurobiologiques au cours du vieillissement de 15 à 24 mois	175
II.1.1	Objectifs	175
II.1.2	Résultats : Article 2 : « A successful aging through music : A longitudinal follow up in Wistar rats » (En préparation)	177
II.2	Données complémentaires à l'article 2 : Effets de l'exposition à la musique sur les performances de mémoire de reconnaissance au cours du vieillissement chez le rat	217
II.2.1	Objectifs	217
II.2.2	Résultats	218
II.3	Discussion des données complémentaires de l'article 2 :	222
II.3.1	La musique ne modifie pas les performances de mémoire de reconnaissance au cours du vieillissement chez le rat Wistar	222
II.4	Tableau récapitulatif des effets de la musique sur le vieillissement chez le rat Wistar et résumé	224
	Discussion générale	229
I.	Le modèle du rat Wistar vieillissant	230

II. Une exposition à la musique, démarrée en présence d'un déficit cognitif à l'âge médian, améliore les performances comportementales chez le rat Wistar âgé	245
III. La prolifération cellulaire et le BDNF mesuré dans le cortex frontal et l'hippocampe ne sont pas influencés par une exposition à la musique chez le rat Wistar vieillissant	251
Conclusion et perspectives	259
Références	263

Liste des figures

Figure 1 : Classification fonctionnelle des différents systèmes de mémoire (Zola-Morgan and Squire 1993; Squire 2009; Van Strien et al. 2009), issue de la revue (Roldan-Valadez et al. 2012).	8
Figure 2: Représentation du test de piscine de Morris inspiré de la revue (Foster et al. 2012).....	14
Figure 3: Etude en IRMf (Courtney et al. 1997) montrant les régions cérébrales impliquées dans la mémoire de travail visuelle de manière contrastée avec des stimulations visuelles seules.	16
Figure 4: Illustration des homologies entre l'Homme et le Rongeur concernant le cortex préfrontal issue de la revue (Bizon et al. 2012).....	17
Figure 5: Organisation fonctionnelle de la mémoire épisodique dans le lobe temporal selon (Eichenbaum et al. 2007) et issue de la revue (Dickerson and Eichenbaum 2010).	19
Figure 6: Illustration des bases anatomiques du système de mémoire hippocampique chez le singe et le rat, inspirée de la revue (Otto and Eichenbaum 1992).	21
Figure 7: Illustration des substrats cérébraux de la mémoire spatiale chez l'Homme issue de la revue (Lithfous et al. 2013).	24
Figure 8: Représentation schématique du circuit télencéphalique impliqué dans la mémoire et l'apprentissage spatial chez le Rongeur issue de la revue (Pooters et al. 2015).	26
Figure 9: Illustration de la théorie de la consolidation standard issue de la revue (Frankland and Bontempi 2005).....	27
Figure 10: Illustrations graphiques issues de travaux chez l'animal allant en faveur de la théorie de la consolidation standard et des traces multiples, issue de la revue (Frankland and Bontempi 2005). ..	28
Figure 11: Illustration des mécanismes moléculaires de la PLT issue de la revue (Jay 2008).....	31
Figure 12: Illustration de l'augmentation du nombre de dendrites au cours d'une période d'hébergement en environnement enrichi issue de l'étude (Jung and Herms 2014).....	32
Figure 13: Représentation schématique de la génération des nouvelles cellules neuronales granulaires au niveau de la couche sous granulaire du gyrus denté hippocampique à partir de l'état de cellules souches, issue de la revue (Ming and Song 2005).....	34
Figure 14 : Représentation schématique de la théorie computationnelle de la neurogenèse adulte issue de la revue (Deng et al. 2010).	37
Figure 15: Structure du gène <i>bdnf</i> revisitée selon (Aid et al. 2007) chez le rat et la souris.....	39
Figure 16: Illustration des mécanismes de production et sécrétion du BDNF issue de la revue (Marosi and Mattson 2014).	41
Figure 17: Illustration des voies de signalisations intracellulaires activées par les récepteurs p75 ^{NTR} et TrkB, via la fixation du proBDNF et BDNF mature, issue de la revue (Cunha 2010).	43
Figure 18: Représentation schématique des modifications épigénétiques réversibles régulant l'activité transcriptionnelle des gènes, issue de la revue (Mitchelmore and Gede 2014).....	44
Figure 19: Illustration des effets d'une inhibition de la synthèse de BDNF sur les processus de formation de mémoire en tâche d'évitement passif, issue de l'étude (Bekinschtein et al. 2007).	47
Figure 20: Représentation graphique de la projection du pourcentage de personnes âgées dans différents continents du monde en 2030, issue de la revue (Ferrucci et al. 2008)	49
Figure 21: Illustration des performances cognitives issues de différentes méthodes d'évaluation des effets du vieillissement (entre 35 et 85 ans) sur les performances de mémoire épisodique et sémantique selon l'étude (Rönnlund et al. 2005) et issue de la revue (Nyberg et al. 2012).....	52

Figure 22: Représentation graphique illustrant une vue générale du déclin des fonctions cognitives associé au vieillissement chez l'Homme issue de la revue (Hedden and Gabrieli 2004).....	54
Figure 23: Représentation schématique du déclin cognitif lié à l'âge chez le Rongeur issue de la revue (McQuail et al. 2015).....	58
Figure 24: Illustration des altérations fonctionnelles du cerveau au cours du vieillissement chez l'Homme, issue de la revue (Bishop et al. 2010).....	64
Figure 25: Diminution du volume du cortex préfrontal latéral et de l'hippocampe entre 20 et 80 ans selon (Raz et al. 2004).....	72
Figure 26: Illustration de la notion de réserve dans le cadre de la maladie d'Alzheimer issue de la revue (Kalpouzos et al. 2008).....	74
Figure 27: Schéma regroupant les deux théories des modèles passifs et actifs de la réserve inspiré de la revue (Stern 2002).....	75
Figure 28: Illustration des résultats issus de l'étude (Cabeza 2002).....	76
Figure 29: Illustration d'un hébergement en EE d'après la revue (Nithianantharajah and Hannan 2006).....	84
Figure 30: Illustration des effets d'une exposition à long terme à l'EE sur les performances de mémoire spatiale à long terme récente et ancienne chez le rat vieillissant, issue de l'étude (Harati et al. 2013).....	85
Figure 31: Exemple de portées musicales pour illustrer les différents éléments composants la musique.....	91
Figure 32: Description schématisée de la voie ascendante auditive chez l'Homme issue de la revue (Casparly et al. 2008b).....	93
Figure 33: Illustration de la perception des rangs de fréquences chez différentes espèces utilisées en laboratoire en comparaison à l'Humain, issue de la revue (Heffner and Heffner 2007a).....	94
Figure 34: Illustration des résultats d'une étude en IRMf chez des musiciens et non-musiciens, au cours d'une tâche de familiarité de mélodies musicales issue de l'étude (Groussard et al. 2010).....	98
Figure 35: Répartition des rats pour les expérimentations, prenant en compte les décès des animaux au fur et à mesure de leur avancée en âge.....	114
Figure 36: Protocole <i>in vivo</i> de l'étude transversale pour la caractérisation du statut comportemental des rats de 15 mois (en gris foncé) en comparaison avec des rats de 3 mois (en blanc).....	115
Figure 37: Plan expérimental de l'étude des effets de la musique sur le vieillissement chez le rat Wistar.....	116
Figure 38: Protocole de l'étude <i>ex-vivo</i> suite à la réalisation du suivi longitudinal chez les rats de 24 mois ($n=27$) exposés au bruit blanc (n -final=14) (blanc) ou à la musique (n -final = 13) (gris) pendant 8 mois.....	117
Figure 39: Photographie de l'appareillage du labyrinthe en croix surélevée.....	119
Figure 40: Photographie de l'appareillage du test de labyrinthe en Y.....	121
Figure 41: Protocole de la tâche de reconnaissance d'objet. t.....	123
Figure 42: Protocole de la tâche de reconnaissance d'objet dans le labyrinthe en Y.....	124
Figure 43: Photographie du dispositif de la piscine de Morris.....	124
Figure 44: Protocoles de Piscine de Morris utilisés au cours du suivi longitudinal.....	126
Figure 45: Illustration du protocole d'injections de BrdU pour l'étude de la prolifération cellulaire chez le rat âgé, adapté à partir de l'étude (Drapeau et al. 2003).....	127
Figure 47: Effets du vieillissement sur le niveau d'expression du BDNF mature mesuré par Western Blot dans (A) l'hippocampe et (B) le cortex frontal ($n=8$ / groupe).....	172

Figure 48: Effet de l'exposition à la musique sur le comportement exploratoire dans la tâche de reconnaissance d'objet en openfield au cours du vieillissement chez le rat Wistar, avant application d'un critère d'exclusion.....	218
Figure 49: Effet d'une exposition à la musique sur les performances de mémoire de reconnaissance d'objet basées sur les temps d'exploration des objets en phase de rétention au cours du vieillissement chez le rat Wistar.....	220
Figure 50: Effet d'une exposition à la musique sur les performances de mémoire de reconnaissance d'objet au cours du vieillissement chez le rat Wistar.	221

Liste des tableaux

Tableau I: Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets de l'âge sur les performances de mémoire de travail évaluées au moyen du test de labyrinthe en Y.	59
Tableau II: Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets de l'âge sur les performances de mémoire de reconnaissance évaluées avec la tâche de reconnaissance d'objet, en fonction des délais de rétention.....	60
Tableau III: Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets de l'âge sur les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale évaluées avec la tâche de piscine de Morris.....	61
Tableau IV: Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets de l'âge sur la neurogenèse hippocampique.....	66
Tableau V : Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets du vieillissement sur le niveau d'expression du BDNF	69
Tableau VI : Tableau récapitulatif des principaux effets du vieillissement sur les performances comportementales chez le rat âgé de 15 mois ainsi que le niveau d'expression du BDNF mature dans l'hippocampe et le cortex frontal.....	174
Tableau VII: Tableau récapitulatif des principaux effets d'une exposition à la musique sur les performances comportementales, la prolifération cellulaire hippocampique et le du BDNF mature dans l'hippocampe et le cortex frontal à l'âge de 19 et 24 mois, soit après 4 et 8 mois d'exposition à la musique.	224
Tableau VIII: Recueil d'études concernant les effets de l'âge sur le BDNF chez le rat selon les différentes souches et techniques de mesure.	242

Introduction

Introduction

Le vieillissement de la population mondiale est un fait avéré. La question du maintien d'un bon fonctionnement cognitif participant en grande partie à la qualité de vie des personnes âgées, fait l'objet de nombreuses recherches tant chez l'homme que chez l'animal. Ces travaux visent notamment à développer des stratégies thérapeutiques susceptibles de prévenir et/ou limiter le déclin cognitif lié au vieillissement normal. La théorie de la réserve (Brickman and Stern 2009) selon laquelle l'engagement dans des activités intellectuelles au cours de la vie participerait au maintien d'un bon fonctionnement cognitif à un âge avancé, a contribué au développement d'approches thérapeutiques non pharmacologiques. Parmi ces approches, la pratique d'un instrument de musique au cours de la vie a été identifiée comme participant à la constitution de cette réserve (Hanna-Pladdy and MacKay 2011; Hanna-Pladdy and Gajewski 2012; Moussard et al. 2016). Pour ajouter à cela, même démarrée à un âge avancé (60 ans ou plus), la pratique régulière d'un instrument de musique sur une période de quelques mois chez des individus non musiciens améliorerait les performances dans des tâches évaluant la mémoire et les fonctions exécutives (Bugos et al. 2007; Degé and Kerkovius 2018). Ces études menées chez l'Homme, dont les résultats sont très encourageants, ne permettent cependant pas de disséquer les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents. Dans ce contexte, l'utilisation de modèles animaux s'avère être une approche complémentaire permettant d'identifier les mécanismes neurobiologiques mis en jeu. Chez le rongeur, l'étude des effets de la musique sur les processus cognitifs se limite naturellement à une exposition à la musique, au cours de laquelle l'animal est « passif », ce qui diffère de la pratique d'un instrument chez l'Homme. Les études chez le jeune rongeur montrent qu'une exposition à la musique en période prénatale (Rauscher et al. 1998; Kim et al. 2006) et/ ou post-natale (Angelucci, Fiore, et al. 2007; Xing, Xia, et al. 2016), améliore les performances d'apprentissage et de mémoire, et ce même en conditions pathologiques (Amagdei et al. 2010; Lee et al. 2016; Xing, Qin, et al. 2016). Parmi les marqueurs et/ou mécanismes neurobiologiques identifiés pour expliquer les effets bénéfiques d'une exposition à la musique chez le jeune rongeur, on trouve une augmentation du niveau d'expression du BDNF dans l'hippocampe ainsi que de la neurogenèse hippocampique (Kim et al. 2006; Angelucci, Fiore, et al. 2007; Lee et al. 2016; Xing, Xia, et al. 2016). Or, ces deux marqueurs de plasticité sont diminués au cours du vieillissement chez le Rongeur, et ce avant l'âge moyen, qu'il s'agisse de

la neurogenèse (Kuhn et al. 1996; Drapeau et al. 2003; Heine et al. 2004) ou du BDNF (Calabrese et al. 2013a). Néanmoins, il a été montré qu'une exposition à un environnement enrichi (EE), ou une période d'exercice physique, même instaurée tardivement, c'est-à-dire vers l'âge de 17-18 mois (Fuchs, Cosquer, et al. 2016; Neidl et al. 2016) ou même ultérieurement (Speisman, Kumar, Rani, Pastoriza, et al. 2013a), pouvait réduire les déficits d'apprentissage et de mémoire liés au vieillissement. En association avec l'amélioration des performances comportementales, une augmentation du niveau d'expression du BDNF dans l'hippocampe (Aguiar et al. 2011; Vanzella et al. 2017) et de la neurogenèse (Speisman, Kumar, Rani, Foster, et al. 2013; Speisman, Kumar, Rani, Pastoriza, et al. 2013a) peut être observée. Ces travaux illustrent ainsi la plasticité cérébrale et comportementale des animaux de laboratoire vieillissants en réponse à une modification tardive de leur environnement ou de leur activité physique. Nous nous sommes attachés dans ce travail de thèse, *(i)* à décrire le statut moteur et cognitif du rat Wistar à un âge de transition situé entre l'âge jeune et avancé (15 mois), au cours duquel un déficit cognitif léger est présent afin par la suite de *(ii)* rechercher les effets d'une exposition tardive à la musique sur le déclin cognitif lié à l'âge, et d'en élucider les mécanismes neurobiologiques avec un intérêt particulier pour les cibles moléculaires précédemment évoquées (BDNF et neurogenèse).

La première partie de ce travail de thèse a été, dans un premier temps, de caractériser l'état moteur et cognitif du rat Wistar de 15 mois, âge auquel certains signes du déclin cognitif apparaissent. Au cours de cette première étude transversale, différents paramètres comportementaux ont été mesurés, à savoir les performances mnésiques dans différentes tâches comportementales ainsi que le comportement de type anxieux et locomoteur chez des rats de 15 mois en comparaison avec des rats jeunes adultes de 3 mois. Une partie des rats des deux âges d'intérêts a été utilisée pour une étude biochimique visant à déterminer si le BDNF faisait partie des marqueurs neurobiologiques diminués dès l'âge de 15 mois chez le rat Wistar.

Après avoir caractérisé le statut cognitif de ce groupe de rats de 15 mois, une seconde étude longitudinale a été menée, visant à déterminer si une exposition à la musique, instaurée tardivement, pouvait réduire les déficits de mémoire présents dès cet âge, et/ou retarder l'apparition du déclin cognitif. Pour cela, une partie des rats de 15 mois ayant fait l'objet de l'étude transversale (c'est-à-dire ceux qui n'ont pas servi aux études biochimiques ayant

nécessité leur mise à mort), ont été divisés en deux groupes, respectivement exposés à de la musique classique ou du bruit blanc. Les performances comportementales ont alors été évaluées à deux reprises, soit à 19 et 24 mois, après 4 et 8 mois d'exposition à la musique ou au bruit blanc. A la fin du protocole longitudinal, des mesures de la neurogenèse hippocampique et du niveau d'expression du BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal ont été réalisées, permettant de déterminer si l'exposition à la musique opère également sur ces mécanismes et/ou marqueurs de plasticité cérébrale.

I. La mémoire

II.1 La mémoire chez l'Homme

Pour commencer, apprentissage et mémoire sont intimement liés. L'apprentissage est défini comme un processus qui va modifier un comportement de manière durable, et la mémoire comme le résultat de la persistance de l'apprentissage (Squire 1987). Celle-ci est dépendante de trois étapes clefs : l'encodage (ou acquisition) caractérisé par la faculté d'acquérir de nouvelles informations par l'intermédiaire de nos sens ; le stockage (ou consolidation) permettant d'intégrer et faire perdurer cette information dans le temps (= formation d'une trace mnésique) ; et la restitution (ou rappel) consistant à récupérer l'information et la retranscrire. Selon le modèle d'Atkinson et Shiffrin (1968), il existerait plusieurs mémoires caractérisées par leur durée de rétention (Figure 1).

II.1.1 La mémoire sensorielle chez l'Homme

Elle conserve brièvement l'information en provenance des différentes voies sensorielles (l'ouïe, l'odorat, le toucher, la vue et le goût). Sa durée de rétention est très courte allant de quelques centaines de millisecondes à une ou deux secondes. Cette mémoire constitue un passage obligé pour le stockage en mémoire à court terme. Les informations sensorielles sont extraites de manière sélective, car il nous est impossible de tout mémoriser. Des processus d'ordre attentionnel sont impliqués dans cette sélection.

II.1.2 La mémoire à court terme chez l'Homme

Elle permet le maintien d'une information pour une courte durée (de l'ordre de quelques secondes à une minute) et sa restitution immédiate. La tâche la plus utilisée en psychologie cognitive pour évaluer la mémoire à court terme est la tâche d'empan mnésique introduite par George Miller dans les années 50 consistant à restituer dans l'ordre une série d'éléments pouvant être des mots ou des chiffres, venant d'être énoncés. En général, nos facultés nous permettent de retenir entre 5 et 9 éléments. Le transfert d'une information de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme est facilité par un travail mental de répétition, qui serait apparenté à la mémoire de travail. Celle-ci n'est pas complètement dissociée de la mémoire à court terme. La mémoire de travail correspond donc à une forme particulière de mémoire à court terme au cours de laquelle l'information à retenir est manipulée (Baddeley and Hitch 1974).

II.1.3 La mémoire à long terme chez l'Homme

La mémoire à long terme est définie par une durée de rétention allant de quelques jours à quelques mois ou années, voire même une durée illimitée. Cette mémoire à long terme est dissociée de la mémoire à court terme et peut être divisée en différents sous-systèmes (Warrington and Shallice 1969).

La mémoire non déclarative (ou implicite) désigne une mémoire non verbalisable. **La mémoire procédurale** (ou mémoire des savoir-faire) fait appel à des capacités sensori-motrices. Elle permet l'acquisition d'automatismes comme par exemple la conduite automobile.

La mémoire déclarative (ou explicite) est par définition verbalisable et fait référence aux situations dans lesquelles un sujet rappelle volontairement et de manière consciente des informations stockées en mémoire. Elle est scindée en deux types de mémoire sur la base de la nature de l'information (Tulving and Donaldson 1972).

a) La mémoire épisodique chez l'Homme

La mémoire épisodique (ou mémoire autobiographique) représente la mémoire des expériences et d'évènements spécifiques dans un contexte spatio-temporel (mémoire du « ou », « quand » et « comment ») ainsi que la relation entre ces évènements. Cette forme de mémoire fait appel aux souvenirs personnels. La charge émotionnelle de l'évènement fait partie de cette mémoire. Elle s'évalue souvent au moyen de tâches de reconnaissance. La recollection et la familiarité sont les deux processus de reconnaissance (Mandler 1980). La recollection est un processus long, de récupération consciente d'un fait antérieurement encodé, avec des détails contextuels associés à cet encodage ; la familiarité est un processus rapide, automatique avec un sentiment de reconnaissance de l'item décontextualisé de la phase d'encodage.

b) La mémoire sémantique

La mémoire sémantique fait référence à une mémoire plus collective concernant des connaissances générales sur le monde externe (ex : le nom de la capitale française). Elle n'inclut pas des souvenirs personnels. Elle permet de recevoir, retenir et transmettre des informations par rapport à des concepts et classifications de concepts.

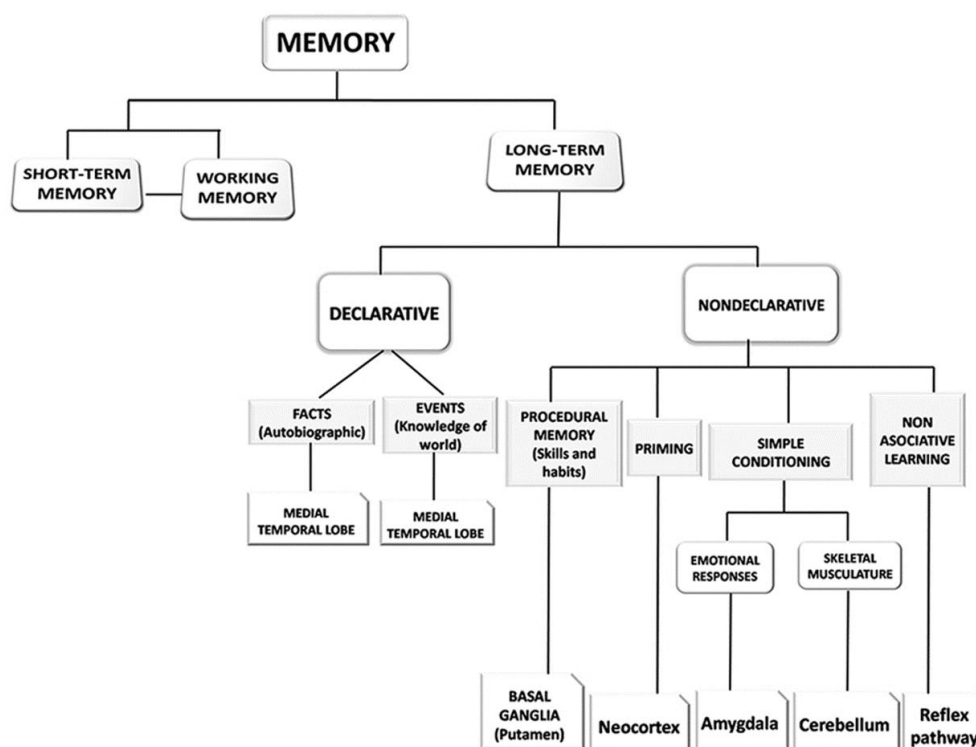


Figure 1 : Classification fonctionnelle des différents systèmes de mémoire (Zola-Morgan and Squire 1993; Squire 2009; Van Strien et al. 2009), issue de la revue (Roldan-Valadez et al. 2012).

A côté de ces catégories de mémoire, basées notamment sur leur déroulement temporel, on peut également citer la **mémoire spatiale** qui renvoie au stockage et rappel d'informations nécessaires pour programmer une route permettant de trouver une localisation, retrouver un « objet » ou événement, ou se repérer dans un environnement familier ou non familier (Smith and Milner 1981, 1989). Ce type de mémoire met en jeu des capacités de navigation impliquant la prise en compte à la fois de la distance, de l'orientation et de la localisation de l'information pendant qu'on est en mouvement (Wolbers and Hegarty 2010). On distingue deux stratégies de navigation spatiale basées sur le point de référence utilisé par l'individu pour se repérer dans l'espace (O'Keefe and Nadel 1979). La stratégie **égocentrique** serait associée à une stratégie selon laquelle le repère dans l'espace est établi par rapport à la position de soi-même. Cette stratégie est dépendante du noyau caudé et est associée à la mémorisation et l'utilisation de « routes ». Différemment, la stratégie de navigation **allocentrique** reposerait sur l'environnement extérieur à l'individu (Wolbers and Hegarty 2010). Ces stratégies spatiales impliquent un réseau large et distribué de structures cérébrales. Dans un nouvel environnement, nous intégrons à la fois des représentations

spatiales égocentriques et allocentriques. Lorsque nous nous déplaçons, la position des objets dans l'espace est acquise selon un référentiel égocentrique. Le déplacement dans un environnement implique des modifications et adaptations du point de vue égocentré dues aux informations somato-sensorielles entrantes induites par le mouvement du corps. Lorsque ces éléments sont mis en relation dans l'espace, cela peut impliquer de manière alternée les deux stratégies spatiales. La mémoire de travail est alors impliquée lors de cette phase prématurée de la construction des cartes cognitives qui est nécessaire pour un stockage en mémoire à long terme.

Nous avons vu dans cette première partie qu'il existait **différents types de mémoire chez l'Homme selon la durée de rétention et la nature de l'information traitée** qui dépendent de mécanismes et de structures cérébrales distincts. Nous allons aborder par la suite la mémoire chez le Rongeur et voir comment celle-ci s'organise.

II.2 Modélisation de la mémoire chez le Rongeur

Le modèle de Rongeur est couramment utilisé en laboratoire dans le domaine des neurosciences et de la neuropharmacologie. En effet, le Rongeur reste un modèle facile d'accès d'un point de vue économique et logistique, notamment pour les protocoles longitudinaux. Ce type de modèle offre également la possibilité d'utiliser des techniques invasives qui, pour des raisons éthiques, ne sont pas envisageables chez l'Homme. En neurosciences, cela permet de pouvoir explorer les mécanismes neurobiologiques associés à des performances cognitives observées grâce à des tests comportementaux. Les systèmes de mémoire présents chez le Rongeur sont proches de ceux observés chez l'Homme, ce qui rend le Rongeur intéressant en tant que modèle pour l'étude de la mémoire dans différentes conditions physiologiques ou physiopathologiques.

II.2.1 La mémoire à court terme chez le Rongeur

La mémoire à court terme chez le Rongeur se définit, comme chez l'homme, par un court délai à l'issue duquel la mémoire est évaluée. Un certain nombre de tests de mémoire à court terme utilisés chez l'animal mesurent la mémoire de travail. Historiquement, le terme de « mémoire de travail » a été appliqué à la cognition animale avec les travaux de David Olton et son équipe dans les années 70. Olton et Samuelson ont conçu la tâche du labyrinthe radial

visant à évaluer la mémoire de travail chez le Rongeur (Olton and Samuelson 1976). Il s'agit d'un labyrinthe à huit bras rayonnant à partir d'une plateforme centrale. Concernant le déroulement de cette tâche, le rat est placé au centre du labyrinthe situé à l'intersection des bras, et de la nourriture est située à l'extrémité de chaque bras. Au cours de ces expériences, il s'est avéré que le rat était capable de retrouver la nourriture dans chaque bras, et visitait de manière privilégiée les bras non visités. Les rats visitent environ sept bras nouveaux avant de retourner dans un bras connu (considéré comme erreur). Les auteurs se sont aperçus que la séquence des bras visités n'était pas faite selon un ordre arbitraire. L'animal se souvient dans un temps succinct du bras précédemment visité. Ayant un attrait pour la nouveauté, il se dirige alors vers un bras non visité récemment. Selon Olton et son équipe, la mémoire de travail pourrait être définie comme une mémoire permettant à l'animal de rappeler quel bras a précédemment été visité au cours du test comportemental. Il s'agirait donc de la représentation délai-dépendante d'un objet, d'un stimulus ou d'une localisation spatiale qui est utilisée au cours d'une session de test, et non sur plusieurs sessions (Pour revue, Dudchenko 2004).

II.2.2 La mémoire à long terme chez le Rongeur

Sachant que la capacité de verbalisation reste propre à l'Homme, il existe des nuances dans l'appellation des termes lorsqu'on parle d'étude de la mémoire chez l'animal. Toutefois, nous distinguons chez l'animal au sein de la mémoire, deux grandes sous-catégories :

La modélisation chez l'animal de la mémoire implicite chez l'Homme correspond à la mémoire des habilités motrices et automatismes, ou mémoire procédurale. Elle peut être modélisée par des apprentissages répétitifs (Squire and Zola-Morgan 1985) et est évaluée au moyen de tests d'apprentissages associatifs (conditionnements) et non associatifs (réflexes).

La mémoire explicite (ou déclarative) est par définition une mémoire verbalisable, permettant de rappeler de manière consciente un souvenir. Elle est donc exclusivement humaine. Chez l'animal, ce type de mémoire est réduit à ses propriétés élémentaires du fait de l'impossibilité de verbalisation. On apparente donc ce type de mémoire à deux sous types : la mémoire dite « de type épisodique » qui modélise la mémoire épisodique chez l'Homme ; et la mémoire de référence qui permet de se rapprocher de la mémoire sémantique chez l'Homme.

a) La mémoire de type épisodique chez le Rongeur

Afin de modéliser la mémoire épisodique chez l'Homme, nous parlons de « mémoire de type épisodique » chez l'animal (Morris 2001) car le caractère conscient de l'accès à l'information est impossible à démontrer. Ce terme a été premièrement développé par Clayton & Dickinson ayant constaté qu'un animal est néanmoins capable d'encoder et récupérer un événement (« quoi ») de manière associée aux informations contextuelles, telles que « où » et « quand » celui-ci a eu lieu.

Les premiers travaux ayant permis d'introduire la notion de mémoire de type épisodique chez l'animal sont ceux de Clayton et Dickinson (1998) portant sur le comportement de cache de la nourriture des geais. Les geais sont capables d'exprimer, de par leur comportement, l'utilisation d'informations relatives aux composantes du « quoi » (type de nourriture), du « quand » (depuis quand cette nourriture est-elle cachée) et du « où » (l'endroit où la nourriture est cachée). Ces capacités ont par la suite été recherchées chez le Rongeur avec les travaux de Babb et Crystal dans les années 2000. Les expériences réalisées avec le test du labyrinthe radial ont mis en évidence l'existence claire du « où » et « quoi ». En effet, le rat est capable d'apprendre la localisation d'une récompense particulièrement appréciée (chocolat) par rapport à une récompense moins appréciée en fonction de la période de la journée (matin/ après-midi). A l'issue de ces résultats, ces auteurs se sont alors interrogés sur les indices utilisés par les rats pour rappeler le souvenir épisodique. En effet les stratégies de récupération des rats pourraient être associées avec des indices circadiens relatifs au moment de la journée auquel la tâche est réalisée (matin/ après-midi). Afin de répondre à cette question, une variante de la tâche a été répliquée avec cette fois-ci des délais de rétention d'une et 25h afin que les phases de test évaluant la mémoire aient lieu à la même heure. Dans cette variante les rats apprennent donc à localiser une récompense (chocolat ou fromage) en fonction du délai de rétention et non de l'heure de la journée (Babb and Crystal 2005, 2006; Naqshbandi et al. 2007), ce qui montre leur capacité de se représenter le « où » indépendamment d'indices circadiens. Une étude a mis en évidence que les rats étaient capables de se rappeler d'une séquence de souvenirs. La tâche consiste à présenter 5 odeurs différentes de manière successive à l'animal. Deux odeurs soumises précédemment sont de nouveau présentée à l'animal et celui-ci doit choisir l'odeur apparue le plus tôt dans la séquence. Le rat parvient, suite à l'apprentissage (Essais/ Erreurs) de la tâche à obtenir des

performances allant jusqu'à 80% de bonnes réponses (Fortin et al. 2002). Les stratégies de récupération utilisées par l'animal ne semblent pas être bien déterminées. Chez l'Homme, la récupération d'une information épisodique repose, soit sur le sentiment de familiarité, soit la recollection. Des questions se sont alors posées sur l'existence du processus de recollection chez l'animal. Avec la manipulation des intervalles temporelles entre la phase d'apprentissage et de mémoire au cours de ces études, il se pourrait que les rats se fondent sur un sentiment de familiarité plutôt que sur un souvenir épisodique.

Le paradigme le plus classique et couramment utilisé en laboratoire pour l'évaluation de la mémoire de type épisodique chez le Rongeur est le test de reconnaissance d'objet (composante du « Quoi »). Ce test est basé sur la tendance spontanée des rats à montrer de la curiosité pour un environnement non familier. Celui-ci comporte deux phases : une phase d'acquisition et une phase de rappel. Lors de la phase d'acquisition, les animaux sont mis en présence de deux objets identiques. Lors de la phase de rappel, un objet identique à la phase d'acquisition est présenté avec cette fois-ci un objet nouveau que le rat n'a jamais encore vu. Les rongeurs ayant un attrait pour la nouveauté, l'animal est alors tenté d'aller explorer ce nouvel objet de manière préférentielle par rapport à l'objet déjà connu (Ennaceur and Delacour 1988a)

b) La mémoire de référence chez le Rongeur

La mémoire de référence chez le Rongeur, représente la connaissance de l'aspect d'une tâche qui reste constant entre les essais. Dans la tâche du labyrinthe radial, le rat doit d'une part retenir quel est le bras contenant toujours une récompense (nourriture). Celui-ci étant invariable, cela va alors impliquer la mémoire de référence ; et d'autre part, le rat doit au fil de l'exploration du labyrinthe, discriminer les bras visités des bras non visités, ce qui implique la mémoire de travail permettant le stockage temporaire des informations afin de pouvoir les utiliser immédiatement. Différemment de la mémoire de travail, la mémoire de référence requiert une consolidation incluant la notion de temps. La confrontation répétée avec la même information dans le temps permet une stabilisation en mémoire. Lorsque cette mémoire implique une tâche de nature spatiale, mise en oeuvre dans les labyrinthes tels que la piscine de Morris (Morris 1984) ou le labyrinthe radial (Olton 1979), on parle de mémoire de référence spatiale. La différence principale entre ces deux tests est basée sur la nature du

renforcement. Dans le labyrinthe radial, la présence de nourriture fait office de renforcement positif alors que dans le labyrinthe aquatique de piscine de Morris, la présence d'eau apparaît comme désagréable pour l'animal. Une attention particulière ayant été portée à la mémoire de référence spatiale dans ce présent travail, nous aborderons dans le paragraphe suivant la mémoire spatiale.

c) La mémoire spatiale chez le Rongeur

De manière similaire aux autres types de mémoire, la mémoire spatiale permet le stockage, l'encodage et la restitution d'informations relatives à la configuration de l'environnement. La mémoire spatiale chez le Rongeur peut être de référence faisant partie de la mémoire à long terme comme présenté dans la section ci-dessus, mais également de travail, à condition qu'il n'y ait pas de consolidation à long terme. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous concentrerons principalement sur la mémoire de référence spatiale. Celle-ci sera présentée au travers de la tâche comportementale de piscine de Morris.

La tâche de piscine de Morris (Morris 1984) est la plus couramment utilisée en laboratoire pour évaluer la mémoire spatiale chez le Rongeur (Figure 2). Les animaux subissent une période d'apprentissage au cours de laquelle ils apprennent à localiser une plateforme immergée dans une piscine circulaire. Pour cela un nombre variable d'essais peut être utilisé. Les performances basées sur le temps et distance de nage pour atteindre la plateforme, sont évaluées au fil du temps (pouvant se compter en nombre d'essais, mais aussi en nombre de jours). Afin de s'affranchir des biais relatifs à des problèmes sensorimoteurs pouvant perturber les capacités de nage, la distance parcourue pour atteindre la plateforme est davantage considérée que le temps. La diminution de ces paramètres au fil des essais atteste la présence d'un apprentissage de la tâche.

Ensuite, la phase de « probe test » classiquement utilisée pour évaluer la mémoire d'une localisation spatiale est effectuée. Cette phase consiste à retirer la plateforme de la piscine et enregistrer le circuit parcouru par l'animal dans un temps donné étant le plus souvent de 60 secondes. Pour celle-ci, les paramètres examinés sont principalement le temps et la distance de nage passés dans chacun des quatre quadrants. Un intérêt particulier est alors porté sur le quadrant dans lequel était située la plateforme (appelé quadrant cible), dont

le temps passé/distance parcourue qui est alors comparé à ceux obtenus dans les trois autres quadrants. Un temps ou une distance plus longue passée dans le quadrant cible par rapport aux autres, atteste d'une efficacité de la mémoire d'une localisation spatiale.

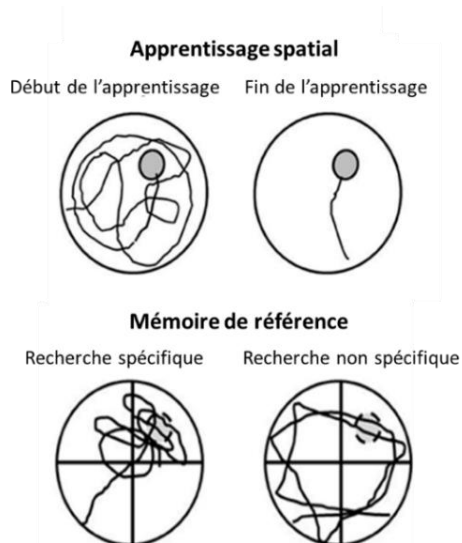


Figure 2: Représentation du test de piscine de Morris inspiré de la revue (Foster et al. 2012). En phase d'apprentissage, un animal sain parvient à diminuer fortement sa distance de nage pour trouver la plateforme (en gris) entre le premier et le dernier essai. En tâche de mémoire de référence spatiale ayant initialement lieu suite à l'apprentissage, un temps passé dans le quadrant cible (dans lequel était situé la plateforme : rond gris en pointillés) plus important que les trois autres, témoigne d'une mémoire de référence intacte.

La mémoire chez l'Humain est donc **modélisable chez le Rongeur** avec ses limites, ce qui permet son étude plus approfondie par la possibilité d'utilisation de techniques complémentaires qu'offre le modèle animal. L'intérêt de modéliser la mémoire Humaine chez l'animal réside dans la possibilité de pouvoir étudier **les substrats neuroanatomiques et neurobiologiques** des fonctions cognitives en conditions **physiologiques et/ou pathologiques**. Ce type d'approche permet de mieux comprendre les **processus de mémoire et d'apprentissage**, ainsi qu'identifier **des cibles thérapeutiques** dans le cadre de certaines maladies touchant ces fonctions.

11.3 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire

Nous avons vu dans le chapitre précédant que la mémoire chez l'Homme comme chez le Rongeur était divisée en plusieurs types, dépendant de structures cérébrales différentes. Dans ce chapitre, seront abordés dans un premier temps : les bases neuroanatomiques pour

chaque type de mémoire chez l'Homme et l'animal ; dans un second temps : les mécanismes permettant la formation d'une trace mnésique.

II.3.1 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire à court terme

a) Chez l'Homme

Le cortex préfrontal et notamment la partie dorso-latérale est impliqué dans certaines formes de mémoire de travail, en particulier lorsque celles-ci exigent d'alterner entre deux tâches mnésiques en cours (D'Esposito et al. 1995) ou la mise en jeu de processus de sélection attentionnelle (Awh and Jonides 2001; Corbetta et al. 2002). Il reste toutefois difficile de savoir si cette région joue un rôle dans le système attentionnel superviseur issu du modèle de Hitch et Baddeley, ou si elle sert elle-même de lieu de stockage temporaire pour certains types d'informations. De plus, certaines sous régions du cortex préfrontal seraient activées uniquement si l'exercice de mémorisation présente un certain niveau de difficulté pour l'individu. La boucle phonologique quant à elle, activerait certaines aires de l'hémisphère gauche étant également impliquées dans la production du langage comme l'aire de Wernicke et l'aire de Broca, alors que la mémoire visuo-spatiale impliquerait une région du cortex occipital généralement associée au traitement visuel (Pour revue, Gisquet-Verrier 2006). Une étude en IRMf chez l'Homme a montré que lorsque des images brouillées caractérisées comme stimulations visuelles non-sélectives sont présentées à des individus, ce sont surtout les régions visuelles qui s'activent, alors que quand des visages sont présentés, ce sont les régions associatives et frontales qui s'activent. En outre, lorsqu'il est demandé à l'individu de retenir un visage dans sa mémoire de travail, ce sont les aires frontales qui s'activent à la différence des aires visuelles qui présentent une activation moindre (Figure 3) (Courtney et al. 1997). Le cortex préfrontal apparaissant comme une des zones clés de la mémoire de travail permet de maintenir des informations nécessaires au raisonnement notamment par sa coopération avec les aires corticales.

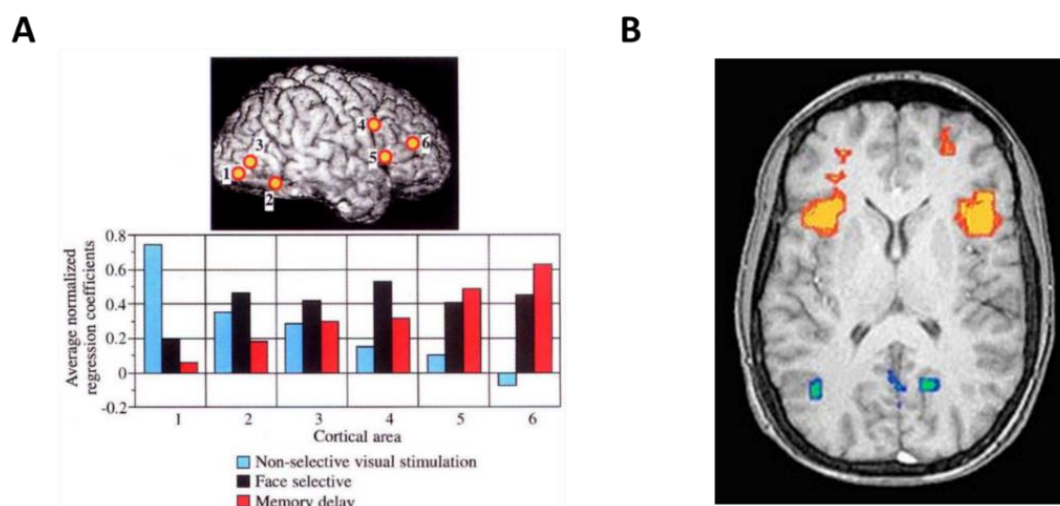


Figure 3: Etude en IRMf (Courtney et al. 1997) montrant les régions cérébrales impliquées dans la mémoire de travail visuelle de manière contrastée avec des stimulations visuelles seules. (A) Les résultats de cette étude montrent que lorsque des stimulations visuelles non sélectives (barres bleues) sont présentées aux individus, les aires visuelles sont activées de manière préférentielle (Colonne 1) et lorsque des stimulations visuelles sélectives (visages) sont présentées (Barres noires), les aires associatives et visuelles sont alors activées (colonnes 4,5 et 6). Lorsqu'on demande aux individus de retenir un visage en mémoire de travail (barre rouges), les aires du cortex préfrontal sont activées avec une activation moindre des régions visuelles (colonne 5 et 6). (B) Régions préfrontales activées avec une stimulation moindre des régions visuelles en tâche de mémoire de travail visuelle (visages).

Une étude plus récente passant en revue un grand nombre d'études en neuroimagerie chez l'Homme a mis en évidence le rôle des aires sensorielles dans le stockage à court terme des informations sensorielles et le rôle spécialisé de la région frontale pour différencier les informations visuelles des informations spatiales en mémoire de travail. Malgré les différences existantes entre les tâches permettant d'évaluer la mémoire à court terme ou de travail, l'implication du circuit comportant le cortex pariétal et l'aire pré-motrice a été démontrée. L'identification des régions cérébrales relatives à la mémoire de travail présente des difficultés du fait d'une limite peu claire entre les capacités d'attention sélective et de mémoire à court terme (ou de travail) (Pour revue, Linden 2007).

b) Chez le Rongeur

Chez le Rongeur tout comme chez l'Homme, la mémoire de travail est sous-tendue par le cortex préfrontal (Murphy et al. 1996; Dalley et al. 2004). D'un point de vue anatomique, la présence de caractéristiques communes du cortex préfrontal entre l'animal et l'Humain, permet la faisabilité d'études pour la compréhension des processus neurocognitifs et biochimiques sous-tendant des fonctions cognitives de haut niveau (Pour revues, Dalley et al. 2004; Bizon et al. 2012). Chez le rat, des régions distinctes composant le cortex préfrontal ont

été identifiées. La première est la région médiale divisée en deux sous-parties : la partie dorsale incluant le cortex cingulaire précentral et antérieur ; et la partie ventrale incluant les cortex prélimbique, infralimbique et orbito-médial. La seconde est la région latérale incluant l'insula agranulaire dorsal et ventral et le cortex orbito-latéral. La région ventrale est délimitée par la séparation entre le cortex orbito-ventral et orbito-ventro-latéral. La partie médiale du cortex préfrontal chez le Rongeur partage des homologies avec l'Homme au niveau de la partie dorsolatérale (incluant l'aire de Brodmann 46) (Figure 4). Le cortex préfrontal chez le Rongeur reçoit des afférences en provenance des noyaux situés au niveau de la partie médiale dorsale, de la ligne médiane thalamique, et des structures limbiques (incluant le cortex périrhinal, entorhinal, l'hippocampe, l'amygdale et du cerveau antérieur basal). Le cortex préfrontal envoie également des efférences en direction du noyau caudé, du putamen et du noyau accumbens.

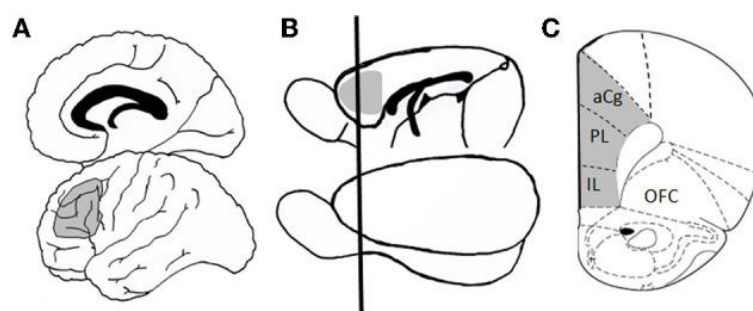


Figure 4: Illustration des homologies entre l'Homme et le Rongeur concernant le cortex préfrontal issue de la revue (Bizon et al. 2012). La figure A illustre une représentation schématique d'un cerveau Humain avec l'aire de Brodmann 46 (en gris). La figure B montre un cerveau de rat avec le cortex préfrontal (en gris). Le gris sur les figures illustre les homologues fonctionnels et neuratomiques avec le cortex dorsolatéral entre le primate et le Rongeur. La ligne noire sur la figure B représente le plan coronal de la coupe en figure C présentant les régions distinctes composant le cortex préfrontal chez le rat (incluant le cortex prélimbique (PL), infralimbique (IL) et cingulaire antérieur (aCg)). OFC : cortex orbito-frontal.

De nombreuses études ayant décrit le lien entre cortex préfrontal et mémoire de travail chez le Rongeur utilisent classiquement des tâches spatiales comme l'alternance différée (Joel et al. 1997; Dalley et al. 2004), ou des tâches non spatiales d'apprentissages associatifs (tâche d'appariement à l'échantillon) (Sloan et al. 2006). Des lésions du cortex préfrontal médial (mPFC) chez le Rongeur altèrent les performances dans des tâches comportementales de choix différés (DelaTour and Gisquet-Verrier 1996). Différemment de la revue (Dalley et al. 2004) présentant des études ayant montré que des lésions des régions prélimbique et infralimbique altèrent fortement les performances en tâche de mémoire de

travail en présence de délais, il a été montré qu'une lésion de ces mêmes structures altérait les capacités de mémoire de travail, dès lors que la longueur du délai est inhabituelle, et qu'un évènement est présenté de manière inattendue lors de ce délai. Ces processus de haut niveau agiraient en amont de la mémoire de travail (Hampson et al. 1999). Une implication de l'hippocampe dorsal dans la mémoire de travail spatiale a été mise en évidence chez le Rongeur, notamment lorsque le délai de rétention est augmenté à 5 minutes (Lee and Kesner 2003). D'autres études ont également montré le rôle de l'hippocampe dans la mémoire de travail même avec des délais courts (Kesner et al. 1996; Hampson et al. 1999). Une étude plus récente utilisant des modèles d'inactivations pharmacologiques, a montré que l'activité de l'hippocampe seule comme celle du cortex frontal seule, n'était pas suffisante pour préserver les performances en mémoire de travail spatiale quel que soit le délai (3, 30 et 60 secondes) (Yoon et al. 2008).

En somme, la mémoire de travail chez le Rongeur est sous-tendue par **l'activité synergique** entre le **cortex préfrontal** et **l'hippocampe**.

II.3.2 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire épisodique

a) Chez l'Homme

Malgré l'évidence du rôle de l'hippocampe dans la mémoire épisodique, il semble que celle-ci ne soit pas totalement dépendante de cette structure. De manière plus fine, l'hippocampe permet de combiner les différentes composantes du souvenir apportées d'abord par les voies corticales qui convergent vers le lobe temporal médian incluant le cortex périrhinal et la région parahippocampique, puis vers le cortex entorhinal avant de rejoindre l'hippocampe. Ces informations sont ensuite renvoyées vers les cortex sensoriels et associatifs d'origine de la trace mnésique, ce qui permet l'acquisition rapide d'une nouvelle information. De manière détaillée, les informations contextuelles relatives au souvenir impliquent le « où », le « quand » et « comment ». Un modèle d'organisation fonctionnelle du lobe temporal impliqué dans la mémoire épisodique a été proposé par Eichenbaum et son équipe en 2007 (Figure 5). Les entrées néocorticales convergeant dans le cortex périrhinal et latéro-entorhinal permettent l'intégration de caractéristiques des objets (« quoi »). Les détails concernant la localisation de cet objet (« où ») reposent sur la région parahippocampique et le lobe médio-entorhinal. La combinaison de ces informations convergeant dans l'hippocampe, permet de

former un contexte dans lequel a lieu l'expérience. Il existe également des projections dans le sens inverse allant de la région parahippocampique vers le néocortex. Le rappel du contexte serait sous-tendu par des projections allant de la région parahippocampique vers le cortex entorhinal médial, alors que le rappel relatif à des associations entre les items serait dépendant de projections allant de la région parahippocampique vers le cortex entorhinal latéral.

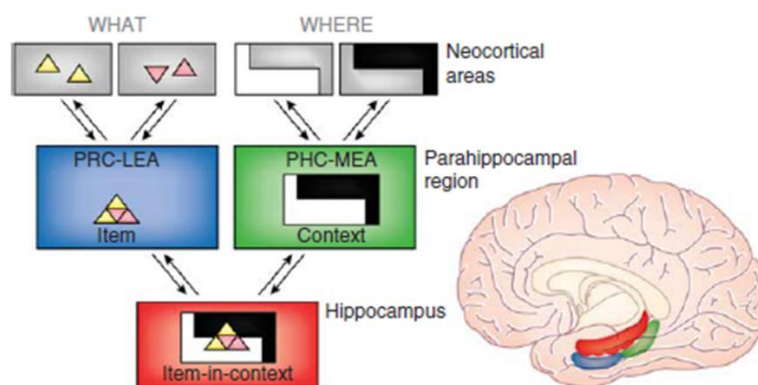


Figure 5: Organisation fonctionnelle de la mémoire épisodique dans le lobe temporal selon (Eichenbaum et al. 2007) et issue de la revue (Dickerson and Eichenbaum 2010). Abréviations : PRC : cortex périrhinal ; LEA : Cortex entorhinal latéral ; MEA : Cortex entorhinal médial.

Après un certain temps suivant la formation d'une trace en mémoire, l'ensemble du cortex pourrait donc graduellement se suffire à lui-même pour réactiver des souvenirs (Squire and Zola-Morgan 1991; Eichenbaum 2001). Au-delà des connexions entre les structures corticales et l'hippocampe, d'autres auteurs ont proposé l'inclusion des structures diencephaliques dans la mémoire épisodique en se basant sur de nombreuses études lésionnelles chez l'Homme. L'encodage d'une nouvelle information et son rappel impliquerait l'activité d'une double boucle hippocampo-diencephalique (Pour revue, Aggleton and Brown 1999) L'implication des structures diencephaliques, notamment du corps mamillaire a été mise en évidence au travers des études effectuées chez des patients souffrant du syndrome de Korsakoff étant une maladie neurodégénérative liée à l'abus d'alcool et occasionnant un syndrome amnésique global (Pour revue, Gisquet-Verrier 2006). Une autre structure clé de la mémoire épisodique est le lobe frontal. Celui-ci prendrait sa place dans la phase de rappel (Pour revue, Buckner and Wheeler 2001). Les patients ayant une lésion du lobe frontal présentent des performances altérées lors d'une tâche de rappel libre de mots ou d'images. Ce déficit est étroitement lié à un manque d'utilisation de stratégies d'organisation comme par exemple la catégorisation de mots pour aider au rappel (Gershberg 1995).

En somme, les différentes structures citées exercent un rôle respectif à chaque niveau de traitement. L'**hippocampe** permet la **mise en mémoire de nouvelles informations**, la boucle **hippocampo-diencephalique** quant à elle agirait de manière **plus globale**, et pour finir le **lobe frontal** prend son importance en phase de **rappel** et permet de **reconnecter le souvenir avec des informations contextuelles**.

b) Chez l'animal

Comme chez l'Humain, la mémoire de type épisodique est dépendante de l'hippocampe chez l'animal. Lorsqu'on parle de mémoire hippocampique, on délimite ce système selon trois compartiments principaux tels que les aires corticales, la région parahippocampique et l'hippocampe, qu'il s'agisse du Rongeur ou du Primate non-Humain (Figure 6). Les informations transitent soit par le cortex périrhinal ou parahippocampique de manière dépendant de leur nature spatiale, puis aboutissent au niveau de l'hippocampe (Burwell et al. 1995; Suzuki 1996). Les subdivisions de la région parahippocampique sont interconnectées et envoient les efférences principales vers plusieurs sous parties de l'hippocampe comme le gyrus denté, les aires CA1 et CA3 et le *subiculum*. La région parahippocampique sert de site de convergence pour les informations en direction de l'hippocampe. Elle joue un rôle de médiateur en modulant la distribution des différentes afférences vers l'hippocampe. L'hippocampe apparaît comme un site de convergence des différentes informations permettant la modulation d'un large réseau d'associations (Amaral and Witter 1989). Ses connexions sous-tendent des mécanismes de plasticité (Bliss and Collingridge 1993). Après avoir été intégrées dans l'hippocampe, les informations sont redirigées vers la région parahippocampique et retournent ensuite vers les aires corticales dans lesquelles elles ont pris naissance (Burwell et al. 1995; Suzuki 1996).

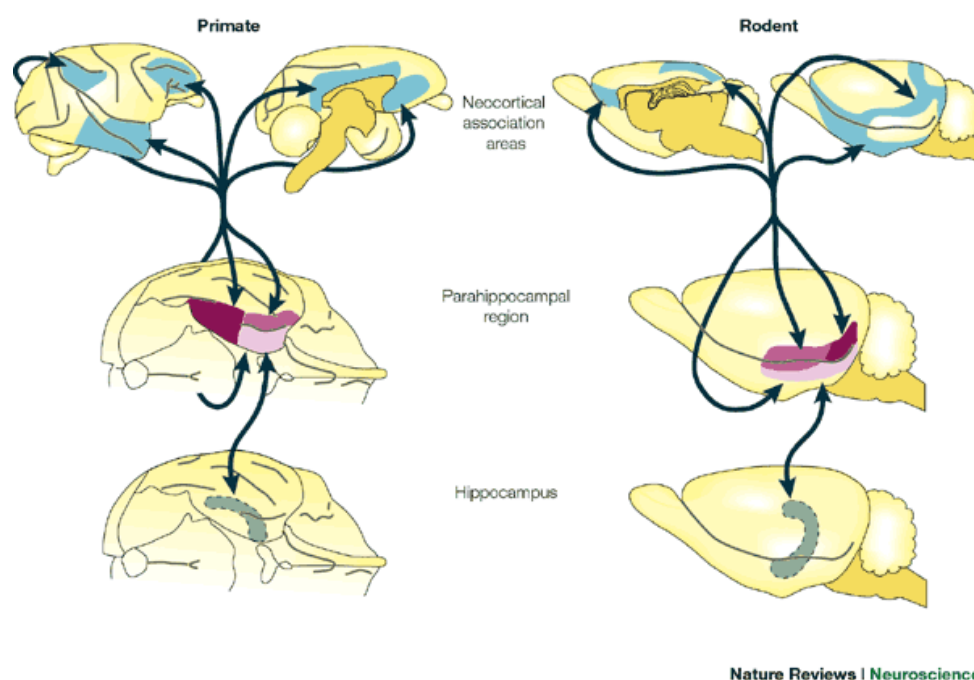


Figure 6: Illustration des bases anatomiques du système de mémoire hippocampique chez le singe et le rat, inspirée de la revue (Otto and Eichenbaum 1992). En bleue, les régions néocorticales projettent sur des parties de la région parahippocampique comprenant le cortex périrhinal (en violet), le cortex parahippocampique (en violet foncé) et le cortex entorhinal (en violet clair). Ces subdivisions sont interconnectées avec l'hippocampe (en vert).

Afin de comprendre l'implication de ses régions dans la mémoire, il est essentiel de caractériser la nature de l'information traitée. Le rôle de ces régions a été étudié chez le rat et le singe par le biais de tâches comportementales dans lesquelles l'animal doit se rappeler d'un ou plusieurs stimuli avec des délais différents. Le rôle de l'hippocampe a été mis en évidence dans la mémorisation d'une séquence d'évènements. Lorsqu'une séquence de 5 odeurs est présentée à des rats, les animaux chez lesquels une lésion de l'hippocampe est induite expérimentalement, ne sont pas capables de rappeler l'ordre dans lequel ces odeurs ont été présentées. En revanche ils sont encore capables de discriminer une odeur familière d'une odeur nouvelle (Fortin et al. 2002). Le rôle de l'hippocampe est donc essentiel dans la mémorisation de l'ordre dans lequel sont présentés des évènements, mais pas dans le rappel d'évènements impliquant la familiarité.

Dans la même logique, une lésion du *fornix* touchant des réseaux afférents ou efférents de l'hippocampe chez le singe, altère le jugement de récence, c'est-à-dire la capacité à se rappeler d'un évènement ayant eu lieu récemment. Cependant, le jugement de familiarité reste préservé comme montré chez le Rongeur (Charles 2004). Une étude chez le rat de lésions dans différentes sous-parties de l'hippocampe, a montré que le gyrus denté (GD) de l'hippocampe et la région CA3 permettent l'encodage rapide de relations temporelles entre

des informations, alors que la région CA1 permet davantage d'encoder l'ordre dans lequel sont présentées les informations avec un délai de rétention plus long (Farovik et al. 2010).

En somme, **l'étape d'encodage d'une information** est sous-tendue par le **cortex préfrontal** dans sa phase précoce, alors que les **régions hippocampique** et parahippocampique en interactions avec **les régions corticales** permettent davantage le **maintien de ces informations dans la mémoire**.

II.3.3 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire sémantique chez l'Homme, Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire de référence chez le Rongeur

a) Chez l'Homme

Des données cliniques anciennes ont démontré que les patients souffrant de lésions cérébrales des lobes temporaux, avaient des difficultés de dénomination d'objets ou de récupération d'une information relative à un objet spécifique (Warrington 1975; Hodges et al. 1992). Des études montrent que la région hippocampique serait uniquement impliquée dans la mémoire épisodique et que les régions corticales adjacentes joueraient davantage leur rôle dans la mémoire sémantique (Vargha-Khadem et al. 1997; Tulving and Markowitsch 1998). Il existe toutefois des études montrant l'importance de la région hippocampique dans la mémoire sémantique et épisodique (Squire and Zola 1998). Une étude plus récente chez des patients souffrant de lésions hippocampiques, a montré l'implication de cette région dans les étapes d'acquisition et de stockage en mémoire sémantique. En revanche, la mémoire des connaissances acquises entre 11 et 30 ans avant la lésion reste intacte (Manns et al. 2003) suggérant un rôle fonctionnel de l'hippocampe dans la mémoire sémantique dans une fenêtre temporelle donnée, notamment lorsque le souvenir est récent. Au-delà du rôle de l'hippocampe, de nombreuses aires corticales sont impliquées dans la mémoire sémantique, et ce de manière dépendante de la nature de l'information. Par exemple, les patients souffrant de maladies neurodégénératives affectant le système moteur, rencontrent des difficultés plus amplifiées de dénomination d'objets impliquant une action motrice comme un marteau (Grossman et al. 2008). De la même manière, des maladies affectant le cortex auditif associatif compromettent significativement les capacités de représentation de concepts impliquant des sons comme le tonnerre, par rapport à des connaissances n'impliquant pas le sens de

l'audition (Bonner and Grossman 2012). L'implication des différentes aires corticales est donc dépendante des caractéristiques sensorielles de l'information.

Le rôle de l'**hippocampe** dans la mémoire sémantique chez l'Homme semble s'atténuer avec l'augmentation de l'**âge de la trace mnésique**. Ce type de mémoire, faisant appel à de nombreux sens selon la nature de l'information serait sous-tendue par des aires corticales associées aux types d'information à restituer.

b) Chez le Rongeur

Le terme de mémoire sémantique ne s'approprie pas à l'animal, du fait de l'impossibilité de verbalisation. On parlera de mémoire de référence, et on s'intéressera plus particulièrement, dans ce travail, à la mémoire de référence spatiale. La mémoire de référence spatiale chez le Rongeur est appréciée au travers de tâches de mémoire faisant appel à une composante spatiale qui s'évalue généralement au moyen de tests de labyrinthe consistant à faire apprendre à l'animal une localisation spatiale. Les bases neuroanatomiques de ce type de mémoire chez l'animal seront donc abordées dans le chapitre suivant.

II.3.4 Neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire spatiale

a) Chez l'Homme

Plusieurs études chez l'Homme ont mis en évidence l'importance de l'hippocampe dans la mémoire spatiale (Figure 7). Le patient célèbre HM ayant eu une ablation de l'hippocampe et des régions adjacentes du lobe médio-temporal présente des difficultés à retrouver la position d'un objet dans l'espace (Smith 1988). De manière similaire, les patients ayant subi une lobectomie unilatérale du lobe temporal présentent des performances déficitaires dans un test de mémoire spatiale impliquant notamment des connaissances topographiques (Maguire et al. 1996) ou l'habileté de naviguer dans un nouvel environnement (Bohbot et al. 2004). D'autres exemples tels que celui du patient Jon atteint depuis la naissance d'une lésion sélective de l'hippocampe, présentent des difficultés à naviguer dans un environnement nouveau et un déficit de mémoire spatiale avec des délais de rétention très courts (2 secondes) (Hartley et al. 2007). De plus, ce déficit est amplifié en conditions de navigation spatiale de type allocentrique, suggérant le rôle spécifique de l'hippocampe pour ce type de stratégie de navigation (Holdstock et al. 2000). Deux autres études chez ce même

patient ont montré que dans des tâches de mémoire de localisation d'objet en environnement virtuel, la manipulation du point de vue du référentiel égocentrique vers allocentrique altérait fortement les performances en mémoire spatiale (King et al. 2002, 2004). Des études en neuroimagerie ont révélé une activation de l'hippocampe dans les tâches impliquant aussi bien la mémoire spatiale que la navigation spatiale (Maguire et al. 1997; Kumaran and Maguire 2005). Les deux stratégies de navigation spatiale partagent partiellement un mode d'encodage commun lorsqu'elles sont utilisées dans un même environnement. En effet, elles impliquent une activation similaire d'un large réseau occipito-pariéto-temporo-frontal ainsi que le cortex rétrosplénial, pariétal, le gyrus parahippocampique et l'hippocampe (Latini-Corazzini et al. 2010).

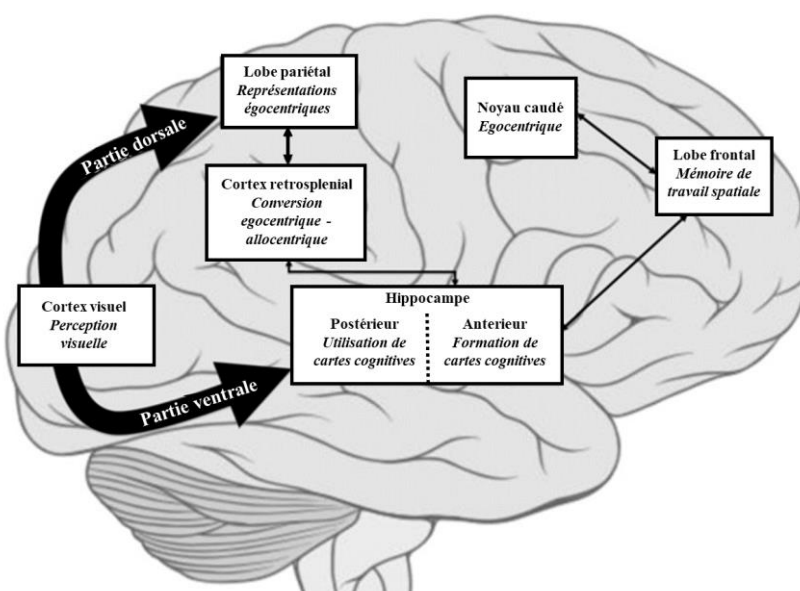


Figure 7: Illustration des substrats cérébraux de la mémoire spatiale chez l'Homme issue de la revue (Lithfous et al. 2013). Les informations en provenance des organes sensoriels sont intégrées dans un premier temps au niveau des lobes pariétaux et des aires postérieures. Cet encodage s'élabore selon un référentiel égocentrique. Ces mêmes informations sont ensuite transférées dans le référentiel allocentrique grâce au cortex rétrosplénial. L'hippocampe est la structure majoritairement impliquée dans les représentations allocentriques. Alors que sa partie antérieure est impliquée dans l'apprentissage et la création de ce référentiel, sa partie postérieure est impliquée dans le stockage de ces cartes cognitives en mémoire à long terme. Le lobe frontal permet la coordination de ces processus, notamment aux aspects incluant le maintien d'informations utiles en mémoire de travail. Cela inclue également la gestion de l'information dans un temps donné ainsi que la planification étant cruciale pour la flexibilité de navigation. Le noyau caudé est davantage impliqué dans l'apprentissage de stratégies égocentriques.

b) Chez l'animal

Les travaux de Tolman dans un premier temps sur la capacité des rongeurs à se représenter l'espace (Olton 1979), et d'O'Keefe par la suite, ont permis des avancées sur la théorie des cartes cognitives et l'implication majeure de l'hippocampe dans ce type de

mémoire (O'Keefe 1999) (Figure 8). Des études anatomiques ont montré chez le rat et le singe que l'information spatiale parvenait à l'hippocampe via le cortex postrhinal (cortex parahippocampique chez le macaque) et le cortex entorhinal. L'information non spatiale, quant à elle, transite vers l'hippocampe par le cortex périrhinal et entorhinal latéral (Suzuki and Amaral 1994). Des lésions de l'hippocampe altèrent les performances de mémoire et d'apprentissage en tâche de piscine de Morris (Morris 1984; Moser et al. 1995; Broadbent et al. 2004), mais également dans d'autres types de tâches spatiales comme le labyrinthe radial (Demas et al. 1996). La stratégie de navigation spatiale allocentrique serait dépendante de l'hippocampe (Devan et al. 1996). Le cortex frontal joue également un rôle dans la réalisation de ce type de tâches. Chez le rongeur, il peut être divisé en deux sous-parties étant dorsale et ventrale. L'aire dorsale comprend le cortex cingulaire antérieur, alors que l'aire ventrale inclue le cortex infra et prélimbique (Delatour and Witter 2002; Uylings et al. 2003) dont les fonctions sont différentes. Les cortex pré et infralimbique sont impliqués dans les tâches spatiales, pouvant notamment mettre en jeu la mémoire de travail spatiale, mais également la flexibilité exigée par un nouvel apprentissage se superposant à un ancien, faisant appel à l'inhibition d'une règle ancienne et son remplacement par une nouvelle. Le rôle du cortex cingulaire antérieur est moins clair dans ce type de tâches (Pour revue, Pooters et al. 2015). Le striatum est également une des structures jouant un rôle dans l'apprentissage et la mémoire spatiale. Il s'agit de la composante la plus étendue des ganglions de la base. Il comporte une partie ventrale et dorsale qui elle-même se divise en deux sous-parties : la partie dorsomédiale et dorsolatérale (Kreitzer and Malenka 2008). Une dichotomie a été mise en évidence entre la partie dorsale du striatum et l'hippocampe lors d'une tâche de navigation spatiale (Packard and McGaugh 1996).

Nous avons vu ci-dessus, que différentes structures cérébrales, telles que l'hippocampe, certaines parties du cortex préfrontal ainsi que le striatum étaient impliquées de manière complémentaires dans l'apprentissage et la mémoire spatiale. Des études en imagerie et utilisant des traceurs ont démontré des interconnexions réciproques entre ces différentes structures.

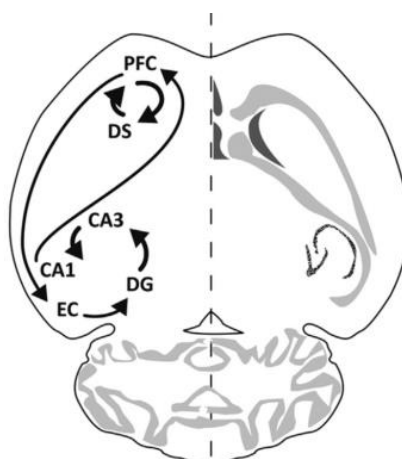


Figure 8: Représentation schématique du circuit télencéphalique impliqué dans la mémoire et l'apprentissage spatial chez le rongeur issue de la revue (Pooters et al. 2015). Le schéma représente une coupe histologique horizontale d'un cerveau de souris et les relations fonctionnelles qu'entretiennent les différentes structures du télencéphale pour la réalisation de tâches spatiales. Premièrement les connexions entre le cortex préfrontal (PFC) et l'hippocampe (HC) jouent un rôle important dans la navigation dans un espace physique. Des projections de type glutamatergiques vont des aires corticales vers le cortex entorhinal (EC) puis les différentes sous-parties de l'hippocampe (d'abord vers le gyrus denté (DG), puis les régions CA3 et CA1). Au niveau fonctionnel, les projections allant de CA1 vers le cortex frontal sous-tendent les informations épisodiques et contextuelles. Ensuite, d'autres interconnexions (pouvant impliquer le thalamus non présenté sur ce schéma) entre le cortex préfrontal et le striatum dorsal (DS) prennent probablement leur importance dans les aspects motivationnels des tâches spatiales.

Après avoir identifié les différentes structures impliquées dans les sous-types de mémoire chez l'Homme et l'animal, nous allons à présent aborder la dynamique temporelle des processus de mémorisation et le rôle différentiel de ces structures clefs de la mémoire au travers de travaux chez l'Homme et l'animal.

II.3.5 La consolidation systémique

En neurosciences cognitives, le terme de consolidation mnésique se définit par la réorganisation progressive des circuits neuronaux qui participent à la formation de la mémoire à long terme, un processus qui peut s'étendre sur des jours, des mois, voire des années. Un souvenir acquis récemment est plus labile et sensible à l'oubli qu'un souvenir ancien. Avant de devenir stable, la trace mnésique doit subir un processus appelé consolidation mnésique lui permettant de se stabiliser et persister dans le temps (Pour revue, Dudai 2004). Nous parlerons dans ce chapitre de la théorie de consolidation systémique et du modèle des traces multiples.

a) *Théorie de la consolidation systémique standard*

Marr est le premier à avoir proposé des modèles de consolidation mnésique (Figure 9). L'hippocampe est la structure impliquée dans le stockage de l'information avant que celle-ci ne soit transférée dans le cortex puis réorganisée. Il a plus tard été proposé que ce transfert était dépendant d'une certaine mise à jour se faisant au cours du sommeil (Marr 1971). L'expérience serait encodée dans un premier temps dans le réseau cortico-hippocampique. La réactivation de ce réseau activant différents réseaux corticaux, elle renforce les connexions cortico-corticales, ce qui peut permettre de former de nouvelles traces en mémoire. Ces dernières deviennent indépendantes de l'hippocampe et s'intègrent progressivement dans une mémoire corticale préexistante.

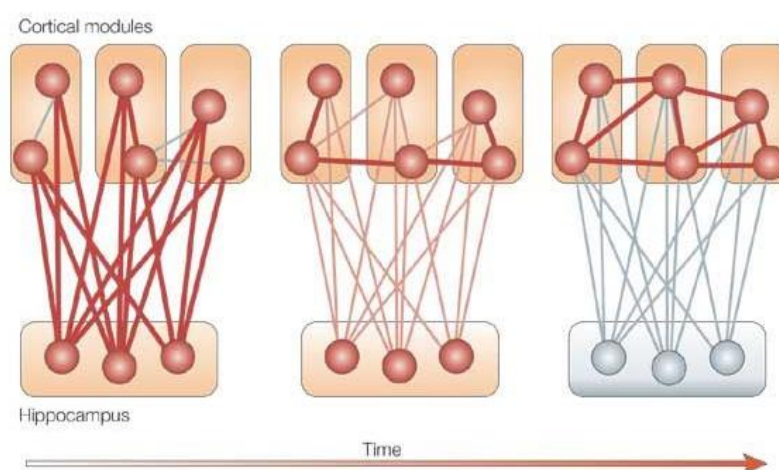


Figure 9: Illustration de la théorie de la consolidation standard issue de la revue (Frankland and Bontempi 2005). La consolidation en mémoire dans le cerveau serait modulée par le désengagement progressif de l'hippocampe jusqu'à une implication seulement du réseau cortico-cortical comportant les modules distribués ayant permis l'intégration et l'encodage de l'information.

Il existe cependant une théorie alternative basée sur deux observations allant à l'encontre de la théorie de la consolidation standard. Le modèle des traces multiples a été proposé ultérieurement.

b) *Modèle des traces multiples*

Le modèle des traces multiples a initialement été proposé en 1997 par l'équipe de Nadel (Nadel and Moscovitch 1997) pour expliquer le fonctionnement de la mémoire à long terme. Cette théorie propose que les interactions hippocampo-corticales seraient le support du stockage à court et long terme pour les informations à fortes composantes contextuelles. Ces interactions hippocampo-corticales mettent en jeu des neurones hippocampiques. Une lésion

qui atteindrait l'hippocampe dans sa totalité pourrait produire une amnésie rétrograde suivant un gradient temporel seulement pour les informations sémantiques (Nadel et al. 2003). Les travaux de Nadel et Moscovitch argumentent en faveur d'une relation entre l'étendue de la lésion et le type de mémoire atteinte. La réactivation en mémoire serait générée par des traces multiples dans l'hippocampe étant en lien avec le réseau cortical.

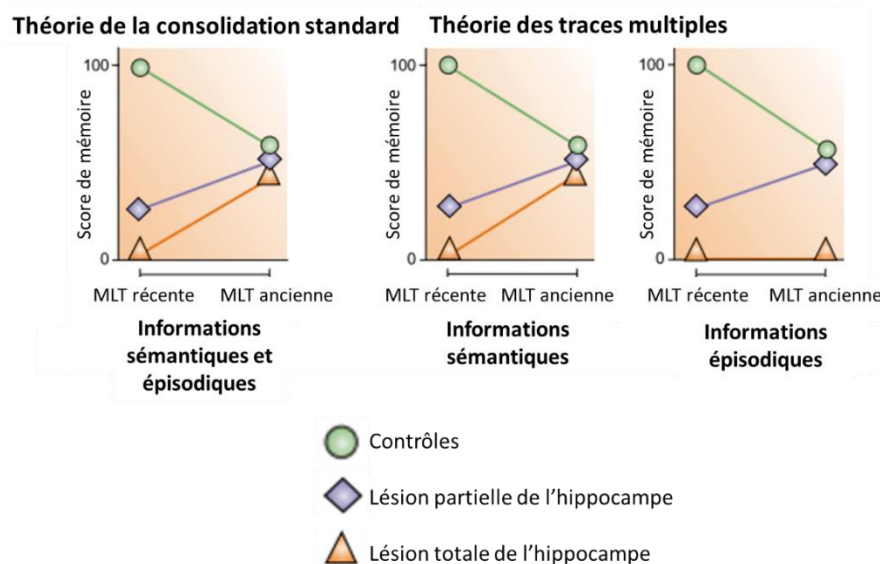


Figure 10: Illustrations graphiques issues de travaux chez l'animal allant en faveur de la théorie de la consolidation standard et des traces multiples, issue de la revue (Frankland and Bontempi 2005). Le graphique de gauche présente des résultats alimentant la théorie de la consolidation standard selon laquelle le rôle de l'hippocampe se désengage à mesure que la trace mnésique vieillit quel que soit le type d'information. Une lésion partielle ou totale de l'hippocampe induit un déficit de mémoire sémantique ou épisodique qui s'atténue à mesure que la trace mnésique est ancienne. Les deux autres graphiques présentent des résultats illustrant la théorie des traces multiples. Une lésion partielle de l'hippocampe induit un déficit de mémoire épisodique et sémantique qui s'atténue avec l'âge de la trace mnésique, alors qu'une lésion totale de l'hippocampe reproduit le même pattern pour la mémoire sémantique, et altère la mémoire épisodique quel que soit l'âge de la trace mnésique. Abréviations : MLT : mémoire à long terme.

Des hypothèses plus récentes ont été avancées selon lesquelles certaines composantes du souvenir épisodique pouvaient être transformées de manière dépendante des éléments présents dans l'environnement au moment du rappel (Winocur, Moscovitch, and Bontempi 2010). Autrement dit, la trace mnésique à long terme pourrait être modifiée. Cette théorie, appelée théorie de la transformation illustre la complexité de ces différents modèles de la consolidation systémique ainsi que leur évolution.

Nous avons ainsi identifié dans cette partie quel était **le rôle temporel de l'hippocampe** dans les processus de mémorisation chez l'Homme et l'animal. L'hippocampe joue un rôle clair dans le **souvenir épisodique** pour les **informations contextuelles**, alors que

les **structures corticales** s'engagent dans les processus de mémorisation pour des **informations plus anciennes**.

II.4 Neurobiologie de la mémoire

Après avoir identifié les structures cérébrales impliquées dans la mémoire chez l'Homme et l'animal, nous aborderons lors de cette partie les mécanismes neurobiologiques impliqués dans les processus de neuroplasticité qui constituent le support physique de la mémoire.

II.4.1 Neurotransmission et mémoire

L'apprentissage et la mémoire sont sous-tendus par différents systèmes de neurotransmission. Les études chez l'animal ont permis d'identifier le rôle majeur joué par certains neurotransmetteurs. Au vu de nombreuses études comportementales, ces différents neurotransmetteurs tels que le glutamate étant le plus présent dans le système nerveux central, le GABA, la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine et la norépinephrine sont tous impliqués dans la mémoire et l'apprentissage (Pour revue, Myhrer 2003). La Potentialisation à Long Terme (PLT) (cf. La plasticité synaptique) étant considéré comme un substrats neurobiologique important de l'apprentissage et de la mémoire (Pour revue, Myhrer 2003), dépend de l'activité excitatrice des récepteurs glutamatergiques (Bekkers and Stevens 1989) et inhibitrice des récepteurs GABAergiques (Mott and Lewis 1991). La PLT peut également être affectée par l'activité des systèmes cholinergiques, dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques (Centonze et al. 2001; Munro et al. 2001; Ohashi et al. 2002; Yamazaki et al. 2002).

II.4.2 La plasticité

La plasticité est une propriété fondamentale du système nerveux central nécessaire aux fonctions normales. La neuroplasticité fait référence à la capacité du système nerveux à s'adapter aux changements environnementaux. Elle inclut différents types de plasticités : la plasticité synaptique et structurale étant étroitement liées (Lamprecht and LeDoux 2004) ainsi que la plasticité neuronale (Kolb et al. 2010) qui seront décrites dans les paragraphes suivants.

a) *La plasticité synaptique*

Le terme de « plasticité synaptique » a été introduit par Donald O. Hebb en 1949, un neuropsychologue canadien, qui énonçait que lorsqu'un neurone est activé de manière répétée par un autre neurone, l'efficacité des connexions entre ces deux neurones est augmentée. La première expérimentation remonte à 1973. Des chercheurs ont montré que des changements brefs et répétitifs de l'activité des synapses excitatrices dans l'hippocampe, augmentent de manière durable et persistante l'efficacité de la transmission synaptique appelée potentialisation à long terme (PLT) (Bliss and Lomo 1973; Douglas and Goddard 1975) (Figure 11). La potentialisation à long terme est un phénomène inductible chez l'animal qui se fait au moyen d'une électrode de stimulation placée au niveau présynaptique et une électrode d'enregistrement placée au niveau postsynaptique. La latence et l'amplitude sont caractéristiques de la région ciblée. Lorsqu'on stimule de manière répétitive avec des intervalles de quelques secondes, l'amplitude de la réponse traduit une augmentation de l'efficacité synaptique de manière prolongée. Cette efficacité peut durer plusieurs jours, voire semaines. La PLT est limitée aux synapses excitatrices et son neurotransmetteur est le glutamate. Lorsque le glutamate est relâché dans la synapse, il se fixe sur plusieurs sous-types de récepteurs dont deux principaux : les récepteurs α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (AMPA) et *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA). Les récepteurs AMPA sont couplés à un canal ionique qui provoque l'entrée de sodium dans le neurone postsynaptique lorsque le glutamate s'y fixe. Cette entrée de sodium amène la dépolarisation locale de la dendrite et, si cette dépolarisation atteint le seuil de déclenchement du potentiel d'action, il y a transmission de l'influx nerveux dans le neurone suivant. Le récepteur NMDA, quant à lui, est également couplé à un canal ionique, cependant c'est le calcium qu'il laisse entrer de manière privilégiée dans la cellule. Lorsque le neurone est au repos, le canal calcique est bloqué par des ions magnésium, qui même si du glutamate s'y fixe, empêchent l'entrée de calcium. C'est lorsque le potentiel de membrane de la dendrite est dépolarisé que le canal s'ouvre et le magnésium se retire.

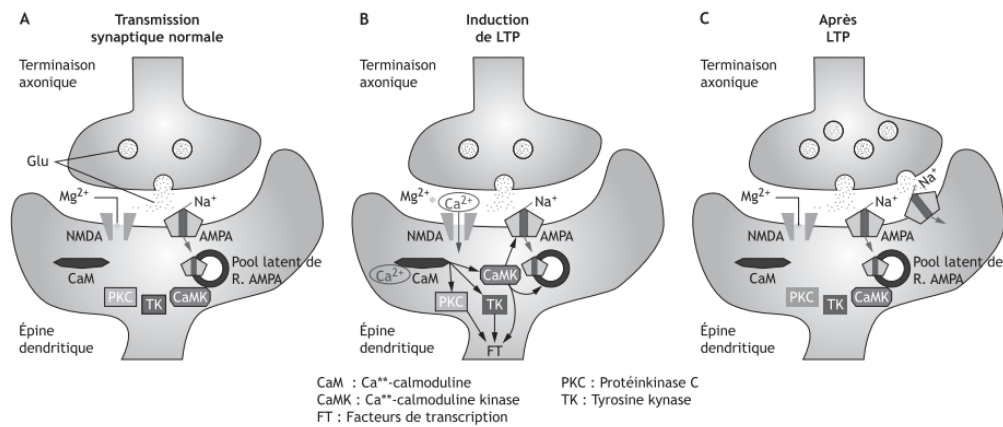


Figure 11: Illustration des mécanismes moléculaires de la PLT issue de la revue (Jay 2008). (A) Conditions d'activation normale d'une synapse. Le glutamate n'ouvre que les canaux AMPA. Les récepteurs NMDA restent bloqués par l'ion magnésium (Mg^{2+}). La dendrite est dépolariée que localement. (B) L'entrée d'ions sodium (Na^+) par les récepteurs AMPA engendre une dépolariation suffisante pour retirer les ions magnésium (Mg^+) au niveau des récepteurs NMDA, ce qui permet alors l'entrée d'ions sodiums (Na^+) et calcium (Ca^+) dans le neurone. Cela déclenche l'activité de voies de signalisation intracellulaire (CaM, PKC, TK). (C) Les récepteurs AMPA sont alors phosphorylés et des ions Na^+ supplémentaires sont incorporés à la membrane post-synaptique.

Il a été reporté également que des changements conséquents à la PLT pouvaient être observables sur le plan structural notamment au niveau de la dimension des épines dendritiques (Lee et al. 1980), mais aussi au niveau de leur forme et de la surface des contacts synaptiques (Desmond and Levy 1988). La plasticité synaptique induit donc des changements structuraux pouvant être durables dans le temps.

b) La plasticité structurale

Appelée **synaptogenèse**, la formation d'une synapse résulte d'un contact établi entre les membranes pré et postsynaptiques des neurones et de sa persistance. Ce processus dynamique perdurant après la naissance, donne lieu à des réarrangements des axones et de l'arborisation dendritique, induisant des changements structuraux (Pour revue, Petzoldt and Sigrist 2014). Pour préciser, les dendrites sont des prolongements du corps cellulaire des neurones, et une épine dendritique désigne l'excroissance de la membrane des dendrites des neurones. Il y a plus de 50 ans, Ramón y Cajal a démontré que ces épines pouvaient servir de contacts entre les neurones grâce aux techniques de microscopie électronique (Gray 1959). Elles reçoivent des contacts synaptiques des axones des neurones présynaptiques. Les branches peuvent être ajoutées ou perdues de manière dépendante de l'activité des neurones (De Roo, Klauser, Mendez, et al. 2008). Ce processus de turn-over est augmenté par l'induction de la PLT *in vitro* (Maletic-Savatic et al. 1999; De Roo, Klauser, Garcia, et al. 2008) et *in vivo*

(Trachtenberg et al. 2002). Cet équilibre entre pertes ou ajouts permet une croissance et un élagage de l'arborisation dendritique (O'Rourke et al. 1994; Niell et al. 2004). Des études *in vivo* montrent également que la densité des épines dendritiques peut être augmentée par une exposition à un enrichissement environnemental (EE) (Jung and Herms 2014) (Figure 12) ou l'apprentissage (Kleim et al. 2004).

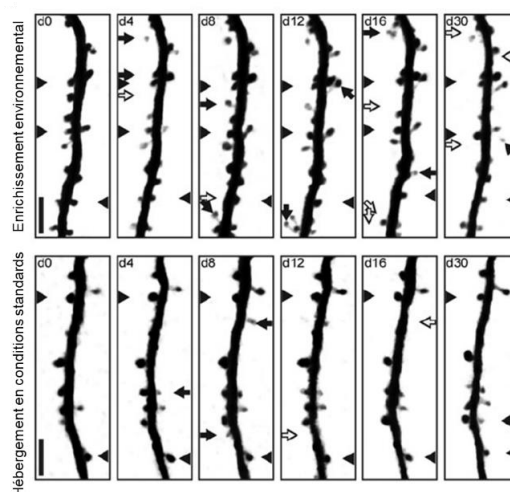


Figure 12: Illustration de l'augmentation du nombre de dendrites au cours d'une période d'hébergement en environnement enrichi issue de l'étude (Jung and Herms 2014). Les images illustrent le nombre de dendrites chez des souris hébergées en EE (en haut) ou en environnement standard (bas) entre 0 et 30 jours.

c) La plasticité neuronale

La communauté scientifique, et notamment Ramón y Cajal postulaient, il y a plus d'un siècle, que les nouveaux neurones étaient générés uniquement durant la phase prénatale de développement. C'est à la fin des années 1950, que les nouvelles méthodes de détection de la division cellulaire ont permis des avancées majeures dans la mise en évidence de la neurogenèse adulte. **La neurogénèse** désigne l'ensemble des processus de formation d'un neurone fonctionnel du système nerveux à partir d'une cellule souche (McKay 1997). Elle peut notamment être mise en évidence par l'autoradiographie de la thymidine tritiée, qui consiste en l'incorporation d'un analogue radio-marqué de la thymidine s'incorporant dans l'ADN lors de la réplication des cellules en division. Les premières études ayant pu mettre en évidence la présence de nouvelles cellules nerveuses dans différentes zones du cerveau telles que par exemple l'hippocampe et le bulbe olfactif, ont fait leur apparition dans les années 1960 chez le rat et le chat (Altman 1963, 1969; Altman and Das 1965). Cependant une ambiguïté perdurait sur la nature de ces cellules. Il était encore difficile de déterminer s'il s'agissait de cellules neuronales ou gliales. C'est dans les années 70, que le statut neuronal de ces cellules

a été confirmé chez l'animal adulte grâce à l'arrivée de la microscopie électronique (Kaplan and Hinds 1977). Cette découverte a été confirmée chez d'autres espèces telles que l'oiseau (Alvarez-Buylla et al. 1990), la souris (Reynolds and Weiss 1992) et l'Humain (Eriksson et al. 1998; Kukekov et al. 1999). Dans les années 2000, de nouvelles techniques de marquages ont permis de distinguer les nouveaux neurones formés dans le cerveau adulte. La 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU), un nouvel analogue de la thymidine est une substance qui s'incorpore dans l'ADN des cellules en division et qui présente l'avantage d'être facilement détectable par des techniques d'immunohistochimie, permettant l'identification des cellules neuronales (Gratzner 1982). Cette approche est la plus répandue aujourd'hui en laboratoire et a permis d'observer la neurogenèse chez tous les mammifères examinés. De manière intéressante, les approches en électrophysiologie apparaissant à la fin du 20^{ème} siècle, ont permis de mettre en évidence que ces nouveaux neurones dans le bulbe olfactif et l'hippocampe, pouvaient s'intégrer rapidement à des circuits neuronaux d'un point de vue fonctionnel et synaptique (Belluzzi et al. 2003; Carleton et al. 2003). Les zones discrètes identifiées comme sièges de la neurogenèse dans le cerveau au cours de la vie sont les régions sous-granulaires du ventricule latéral et la zone sous-granulaire du gyrus denté hippocampique (Alvarez-Buylla and Lim 2004; Lie et al. 2004). Qu'il s'agisse du Primate ou du Rongeur, des nouveaux neurones sont générés de manière continue dans la zone sous-ventriculaire et migrent antérieurement vers le bulbe olfactif pour devenir interneurons, alors que sur la couche granulaire du gyrus denté de l'hippocampe, des nouveaux neurones naissent de manière continue et localisée. Parmi ces nouvelles cellules souches neurales, plusieurs types ont été proposés tels que les astrocytes et les neuroblastes dans la zone sous-ventriculaire. Dans la zone sous-granulaire, un sous-type d'astrocytes a également été proposé comme cellules souches menant à la génération de nouveaux neurones granulaires. Grâce à leur corps cellulaire, les astrocytes induisent des processus radiaux qui traversent la couche granulaire et des processus tangents courts s'étendant jusqu'à la bordure de la couche granulaire et du *hilus* (Seri et al. 2001). Lorsque ces cellules se divisent, elles donnent lieu à des neurones immatures (Marqueurs : DCX⁺PSA⁻NCAM⁺). La maturation d'un nouveau neurone demande différentes étapes ayant lieu dans des zones précises de l'hippocampe (Figure 13).

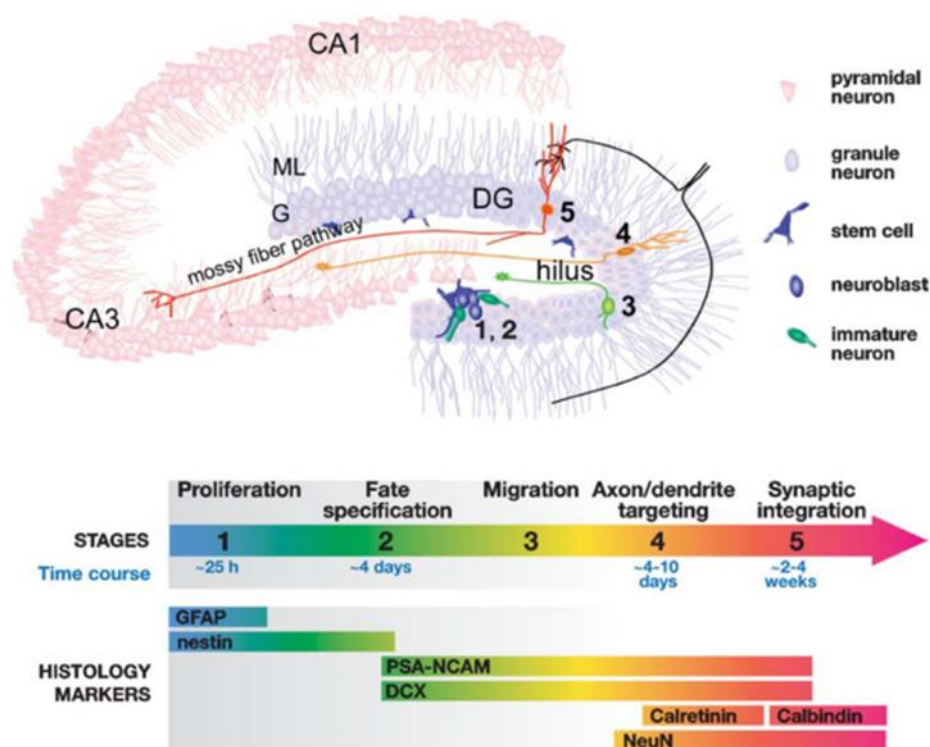


Figure 13: Représentation schématique de la génération des nouvelles cellules neuronales granulaires au niveau de la couche sous granulaire du gyrus denté hippocampique à partir de l'état de cellules souches, issue de la revue (Ming and Song 2005). Abréviations : ML : Couche moléculaire ; DG : Gyrus denté, G : couche granulaire.

La neurogenèse adulte comporte 5 étapes (voir figure ci-dessus) d'un point de vue développemental. Lors de **l'étape 1**, c'est la **prolifération**. Les cellules souches avec leur corps cellulaire localisé dans la zone sous granulaire du gyrus denté exercent des processus radiaux projetant dans la couche granulaire, et des processus tangents courts opérant le long de la bordure de la couche granulaire et du *hilus*. Ces processus donnent lieu à des cellules souches transitoires amplifiées. Lors de **l'étape 2** de **différentiation**, les cellules transitoires amplifiées se différencient en neurones immatures. Les progéniteurs proliférant au niveau de la zone sous-granulaire sont associés avec les astrocytes et les structures vasculaires. Lors de **l'étape 3** de **migration**, les neurones immatures migrent sur une courte distance dans la couche des cellules granulaires. Lors de **l'étape 4**, les neurones immatures étendent leurs projections axonales le long des fibres moussues vers la couche CA3 de cellules pyramidales. Elles envoient également leurs dendrites dans la direction opposée vers la couche moléculaire. **L'étape 5** concerne **l'intégration synaptique**. Les nouvelles cellules granulaires neuronales reçoivent des entrées en provenance du cortex entorhinal et envoient des sorties vers la région CA3 et le *hilus*. Au sujet de la régulation de la neurogenèse adulte au niveau de la

couche sous granulaire, on a d'une part la maturation, le développement des dendrites ainsi que l'intégration synaptique des nouveaux neurones qui sont régulés par des interneurons sécrétant du GABA ; d'autre part la survie de ces nouveaux neurones qui est régulée par des mécanismes dépendant des récepteurs NMDA fonctionnant avec le glutamate (Pour revue, Ming and Song 2011). Les mécanismes moléculaires sous-jacents de ces différentes étapes restent encore peu élucidés. Toutefois, certains facteurs de croissance tels que le BDNF ont été identifiés comme favorisant le processus de neurogenèse, notamment en réponse à l'environnement (Pour revue, Liu and Nusslock 2018a). En effet, il s'agit d'un polypeptide appartenant à la famille des neurotrophines qui est exprimé en partie dans les neurones hippocampiques (cf. Rôles particuliers du BDNF dans la mémoire). Au cours du développement, le BDNF augmente dans les premières semaines de vie en même temps que la neurogenèse passe du stade embryonnaire au stade de neurogenèse adulte (Pour revue, Bath et al. 2012).

Quel est le rôle de la neurogenèse adulte dans la mémoire et l'apprentissage ?

Au niveau comportemental, il a été mis en évidence qu'une réduction de l'activité proliférative induite par l'administration de métylazoxymethanol (MAM) pendant deux semaines, ne provoquait pas de déficit d'apprentissage spatial en tâche de piscine de Morris, en revanche un déficit est observé en tâche de conditionnement à la peur (Shors et al. 2002). Compte tenu des deux études citées, la neurogenèse ne semble pas être impliquée dans toutes les tâches de mémoire hippocampo-dépendante. Des résultats contradictoires issus d'études plus récentes chez la souris ont révélé que la génération de nouveaux neurones était nécessaire pour la rétention d'une localisation spatiale en piscine de Morris, qu'il s'agisse de la mémoire à long terme récente (1 jour) ou ancienne (30 jours). De plus, il semblerait au vu de cette étude que la diminution de la neurogenèse par l'administration de MAM, induise un déficit sélectif sur les tâches spatiales. En effet, les performances de mémoire de reconnaissance évaluées avec la tâche de reconnaissance d'objet avec 24h de délai de rétention, n'apparaissent pas déficitaires chez les souris traitées au MAM. A l'inverse, les performances de localisation d'objet avec ce même délai sont altérées (Goodman et al. 2010). Au sujet de tâches impliquant la navigation spatiale, une étude chez la souris utilisant la piscine de Morris, a montré que la suppression de la neurogenèse adulte par des administrations de Temozolomide® (TMZ) 4 semaines avant la tâche comportementale, induisait un déficit de

mémoire de référence suite à l'apprentissage d'une nouvelle localisation spatiale. Ce déficit est marqué par un temps plus long passé dans l'ancien quadrant associé à l'apprentissage ancien. Au-delà de la mémoire, la neurogenèse est également impliquée dans la flexibilité cognitive et l'association d'une information avec un temps donné (Garthe et al. 2009). Afin de mieux comprendre le rôle de la neurogenèse dans la formation d'une trace mnésique, une étude a montré qu'une réduction de la neurogenèse réalisée par irradiation 28 jours avant le début de l'apprentissage spatial en tâche de piscine de Morris, perturbait les performances de mémoire de référence spatiale lorsque celle-ci est évaluée avec 2 et 4 semaines de délai de rétention, mais avec une semaine. Ces résultats indiquent que les nouveaux neurones âgés de 28 jours ou moins sont nécessaires pour la formation d'une trace mnésique en mémoire à long terme ancienne (Snyder et al. 2005). Il a également été montré que les nouveaux neurones âgés de 4 semaines mais pas ceux de 2 ou 8 semaines, étaient impliqués dans la phase de rétention en tâche de piscine de Morris (Gu et al. 2012). Cela suggère que les nouveaux neurones jouent un rôle dans les processus de mémoire de manière dépendante de leur âge. Ces observations sont expliquées par le fait que les neurones à 4 semaines peuvent être inclus dans des circuits neuronaux par la formation de nouvelles synapses (cf. La plasticité synaptique). Au-delà de la formation de la mémoire, le processus de neurogenèse permet la séparation des différentes traces mnésiques dans le temps (Figure 14) (Pour revue, Deng et al. 2010).

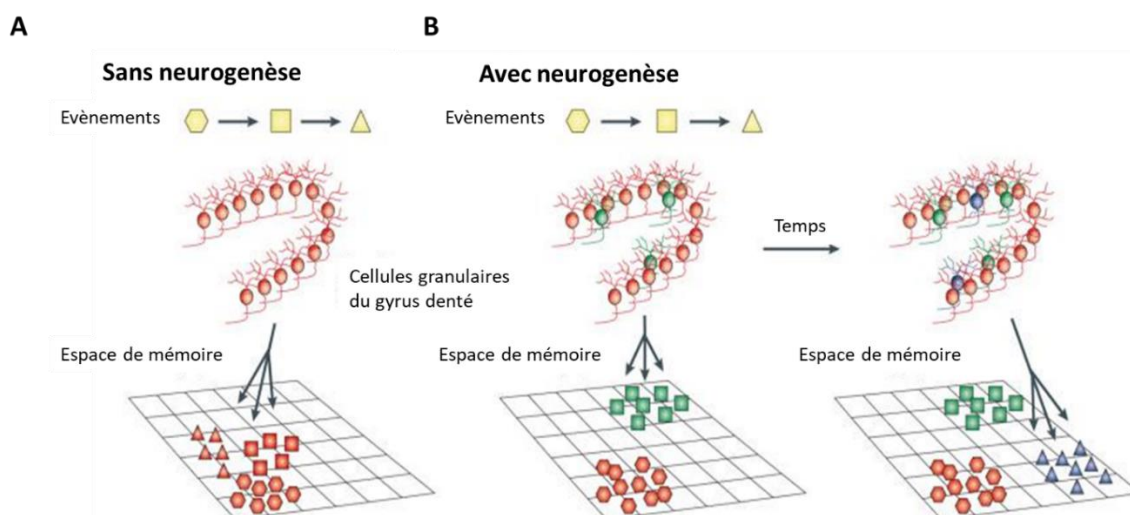


Figure 14 : Représentation schématique de la théorie computationnelle de la neurogenèse adulte issue de la revue (Deng et al. 2010). (A) En absence de neurogenèse, les nouveaux événements (représentés ici par différentes formes), sont limités par des ensembles d'espaces présent grâce à des cellules granulaires matures du gyrus denté. Dans ces conditions, le gyrus denté ne peut pas donner lieu à la flexibilité que demande la formation de nouvelles traces mnésiques, et des interférences occasionnées par les différentes traces mnésiques formées dans l'hippocampe. (B) Les nouveaux neurones (en vert) offrent de nouveaux espaces pour permettre l'emplacement de nouvelles informations (Carrés verts), pendant que les neurones plus anciens (en rouge) gardent leur emplacement dans lequel se trouve une trace mnésique plus ancienne (Octogones rouges). Cela permet la formation de nouvelles traces mnésiques tout en évitant des interférences avec les traces existantes, ce qui permet également de maintenir des traces plus anciennes. Ensuite, tout à droite, l'ajout de nouveaux neurones après une période temporelle peut modifier l'intégration des traces mnésiques dans l'hippocampe. Les neurones nés à différents temps (en vert et bleues) désignent différentes entrées, et des codes d'emplacement sont générés à des temps particuliers et groupés ensemble permettant de différencier les informations nouvellement encodées des informations plus anciennes.

Le rôle de la neurogenèse hippocampique a été mis en lien avec deux processus distincts relatifs à la mémoire : la séparation de pattern (Sahay et al. 2011) et la complétion de pattern (Nakashiba et al. 2012). Pour définir ces deux mécanismes, la séparation de pattern consiste à former des traces mnésiques distinctes issues d'épisodes similaires en générant des représentations spatiales et temporelles distinctes. Il existe au cours de la vie des événements pouvant être similaires mais distincts nécessitant de mémoriser les caractéristiques particulières étant propre à chacun d'eux. La complétion de pattern désigne la réactivation d'une trace mnésique complète et acquise initialement en utilisant seulement une information partielle qui la compose.

Nous avons pu voir dans cette partie que la **neurogenèse hippocampique** et la **synaptogenèse** constituaient un des **processus neurobiologiques clés de la mémoire**. Nous parlerons prochainement d'une protéine particulière ayant également un rôle important dans les processus de mémoire et de neuroplasticité : le BDNF.

II.4.3 Rôles particuliers du BDNF dans la mémoire

Le BDNF (ou facteur neurotrophique dérivé du cerveau), faisant partie de la famille des neurotrophines, a été isolé pour la première fois à partir du cerveau de cochon (Barde et al. 1982). Cette famille est composée de 4 membres dont le NGF (Nerve Growth Factor), les neurotrophines 3 (NT-3), puis 4-5 (NT-4/5) et le BDNF. Le BDNF partage 50% de ses aminoacides avec ces trois autres membres. Le gène codant du *bdnf* a été cartographié sur le chromosome 11 chez l'Humain, 2 chez la souris et 3 chez le rat (Özçelik et al. 1991). Le BDNF est présent, dans le système nerveux central mais pas seulement. On le trouve également au niveau périphérique dans les plaquettes (Fujimura 2002), la salive humaine (Mandel et al. 2009) ainsi qu'à des concentrations moindres dans d'autres organes tels que la thymus, la rate et le foie (Kato-Semba et al. 1997).

a) Gène du *bdnf* et sa régulation

C'est dans les années 90, que quatre transcrits du gène *bdnf* ont été identifiés. Le gène du BDNF possède quatre exons 5' non codants allant de I à IV et associés par épissage alternatif à un exon 3' commun codant pour le BDNF mature. De plus, chaque unité de transcription utilise deux sites de polyadénylation au niveau de cet exon 3'. En somme, il existe huit transcrits (ARNm) différents chez le rat utilisant quatre promoteurs différents (Metsis et al. 1993; Timmusk et al. 1994). En 2007, la structure du gène *bdnf* a été revisitée chez le rongeur et a permis l'identification d'au moins huit exons 5' non codants (de I VIII) dont chacun est associé à l'exon 3' commun codant pour le BDNF. En effet, chacun des huit exons 5' non codants est associé par épissage alternatif à l'exon 3' commun codant l'exon IX. De plus la transcription peut être initiée dans l'intron avant l'exon codant la protéine, ce qui amène à un transcrit supplémentaire contenant un exon 5' non codant. Il faut ensuite noter que chaque unité de transcription peut utiliser alternativement un des deux sites de polyadénylation donnant des exons 3' codant long et court. Pour finir, l'exon II possède trois variantes de transcrits (IIA, IIB et IIC) générées par le site d'épissage alternatif positionné sur celui-ci (Aid et al. 2007) (Figure 15).

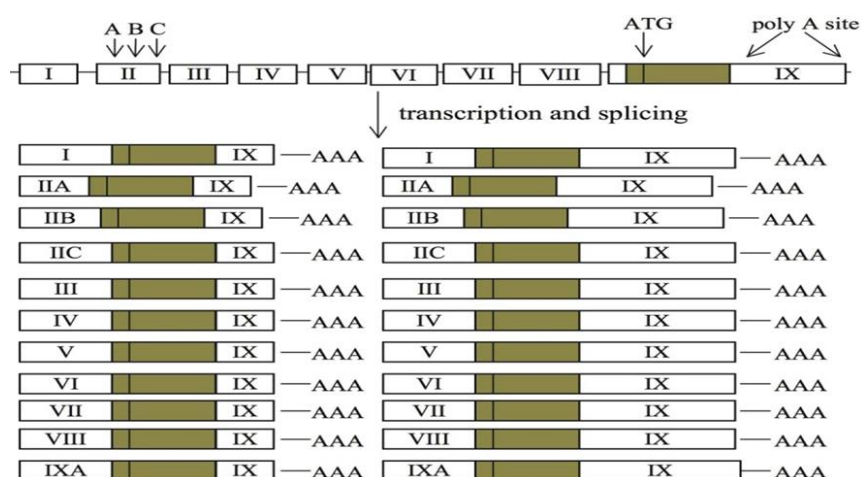


Figure 15: Structure du gène *bdnf* revisitée selon (Aid et al. 2007) chez le rat et la souris. Les introns sont représentés par les lignes horizontales, les régions codant la protéine par des boîtes vertes kaki et les régions transcrites mais non traduites par des boîtes blanches. Chaque exon 5' non codant est associé à l'exon 3' commun IX codant pour la protéine BDNF. Sur l'exon II, trois variantes de transcription (IIA, IIB et IIC) sont générées suite à l'épissage alternatif et deux sites de polyadénylation.

Pourquoi un épissage alternatif ?

L'épissage alternatif est à l'origine de la spécificité spatiale et temporelle de l'expression du *bdnf*. Tous les exons du *bdnf* ne sont pas exprimés au même endroit. L'exon IV a également été détecté dans le cœur et les poumons. Au-delà d'une localisation tissulaire, il existe une localisation respective des différents exons au sein même du neurone ce qui assure un contrôle de la biodisponibilité du BDNF. Il a également été montré au niveau fonctionnel que les différents transcrits du BDNF avaient une implication temporelle au cours du développement, et spatiale différente dans les neurones (Pattabiraman et al. 2005; Aid et al. 2007). Autrement dit, les transcrits du BDNF se trouvent dans différents endroits des compartiments dendritiques permettant au BDNF d'agir de manière localisée dans l'architecture complexe des dendrites (Baj et al. 2011).

b) Rôle différentiel des transcrits du BDNF : Exemple de la maturation corticale

Une étude chez le rat a montré que les différents transcrits du BDNF avaient une implication différentielle au cours du développement ainsi qu'une localisation cellulaire propre (Pattabiraman et al. 2005). Cette étude a été réalisée sur le cortex visuel de rats en stade post-natal au moyen de différentes approches biochimiques. En effet, cette région apparaît intéressante pour l'étude de l'implication différentielle des isoformes du BDNF dans la maturation du cerveau. Les exons III et IV sont exprimés dès le 13^{ème} jour de vie, étant un stade précédant l'ouverture des yeux, alors que exons I et II sont exprimés que plus tard

coïncidant avec la fin de la période critique pour la privation monoculaire. En somme, les exons I et II sont moins impliqués dans le développement de la neuroplasticité à l'inverse des exons III et IV. Au-delà d'une expression différentielle dans le temps, les exons III et IV présentent une localisation cellulaire différente. En effet l'isoforme IV est localisé au niveau de la partie distale de la dendrite et l'isoforme III au niveau du soma (Horch and Katz 2002).

c) Localisation tissulaire et sécrétion du BDNF

Chez le rat adulte, on trouve du BDNF dans le cervelet, le cortex, l'hypothalamus, la substance noire, l'amygdale mais également dans la moelle épinière. Il est également présent en grande concentration dans l'hippocampe notamment au niveau des cellules pyramidales de la région CA2 du gyrus denté et du *hilus* (Kawamoto et al. 1996). Comme toutes les neurotrophines, le BDNF est un peptide. Il est synthétisé au départ sous la forme d'un précurseur appelé proBDNF (34 kDa), puis subit un clivage dans le milieu extra ou intracellulaire pour donner naissance à du BDNF mature (14 kDa). De manière plus détaillée (Figure 16), l'ARN messager codant le BDNF est traduit par le réticulum endoplasmique en préproBDNF. C'est ensuite au niveau du réticulum endoplasmique lisse, que le préproBDNF est clivé en proBDNF. Ce proBDNF passe dans l'appareil de Golgi, puis s'accumule dans les vésicules du *trans* golgien. Il existe deux processus différents du clivage du proBDNF en BDNF mature. Au niveau intracellulaire, le proBDNF est converti en BDNF mature par la furine et les protéines convertases (PC1) au niveau de ces vésicules. Cette sécrétion est constitutive (permanente). De manière alternative, le proBDNF peut quitter le *trans* golgien et se trouver dans des granules de sécrétion immatures. Le BDNF est produit dans les granules de sécrétion en direction de la membrane plasmique et donne naissance à des granules de sécrétion mature en réponse à une augmentation de la concentration cytosolique en calcium (Brigadski et al. 2005). Cette sécrétion est dite régulée (Pour revue, Lessmann et al. 2003). Au niveau extracellulaire, lors de la libération du BDNF par le neurone, le clivage en BDNF mature à partir du proBDNF se fait par le biais du tissu plasminogène activateur (tPA) qui lui-même est activé par le plasminogène et des métalloprotéinases matricielles (MMP). Le neurone peut donc sécréter à la fois du proBDNF et du BDNF mature (Pour revue, Chao, Rajagopal, & Lee, 2006; Marosi & Mattson, 2014).

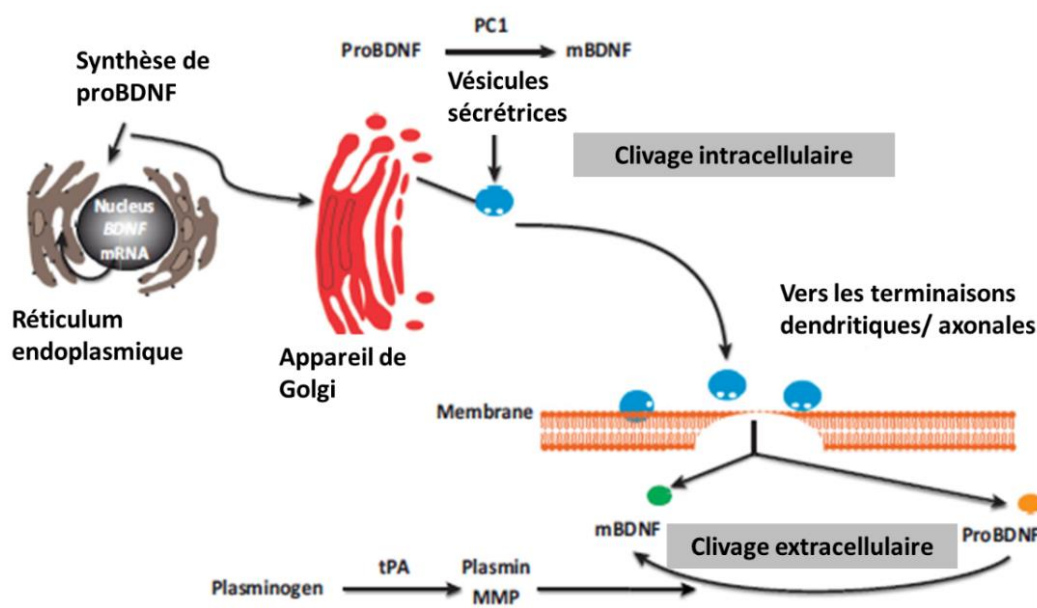


Figure 16: Illustration des mécanismes de production et sécrétion du BDNF issue de la revue (Marosi and Mattson 2014). Abréviations : PC 1: protéines convertases, tPA : tissu plasminogène activateur, MMP : métalloprotéinases.

Au niveau de la membrane cellulaire, les deux formes du BDNF sont affines pour deux récepteurs respectifs qui vont activer des voies de signalisation intracellulaires différentes (Pour revue, Chao 2003).

d) Récepteurs du BDNF

L'ensemble des neurotrophines que l'on trouve dans le cerveau des mammifères se fixent à deux grandes classes de récepteurs transmembranaires : le récepteur $p75^{\text{NTR}}$ et les récepteurs TrkA, B et C qui sont tous des récepteurs à activité tyrosine kinase (Pour revue, Chao 2003). Le récepteur $p75^{\text{NTR}}$, longtemps considéré comme un récepteur de faible affinité, présente une affinité similaire pour toutes les neurotrophines dans leur forme précurseur, à la différence des récepteurs Trk qui sont affins de manière sélective pour les différentes neurotrophines à l'état mature (TrkB pour le BDNF) (Figure 17). En se fixant aux récepteurs Trk, les neurotrophines à l'état mature comme le BDNF activent des cascades de signalisation intracellulaire impliquées dans la survie cellulaire. Différemment, en se fixant au récepteur $p75^{\text{NTR}}$, les neurotrophines sous la forme précurseur comme le proBDNF ou le proNGF, activent à l'inverse des processus d'apoptose. L'action provoquée par ces deux classes de récepteurs activés par les neurotrophines selon leur état de maturation, présente donc des caractéristiques physiologiques opposées (Hempstead et al. 1991; Lee et al. 2001; Teng 2005).

Le proBDNF est faiblement affiné pour les récepteurs TrkB et fortement affiné pour les récepteurs p75^{NTR}, tandis que le BDNF mature est plus affiné pour les récepteurs TrkB que les récepteurs p75^{NTR}. Il est à noter que le récepteur p75^{NTR} ne fonctionne pas de manière complètement indépendante des récepteurs Trk. En effet, il a été montré que lorsque les deux types de récepteurs sont co-exprimés, cela augmente l'affinité entre le BDNF et le récepteur TrkB par rapport aux autres affinités entre ce récepteur et les neurotrophines 4 et 5 (Bibel et al. 1999). Le BDNF ayant une faible affinité pour les récepteurs p75^{NTR}, lorsqu'il se fixe sur ce récepteur, cela entraîne à la fois un processus pro-apoptique par l'activation de la voie NF- κ B, et un processus de survie cellulaire modulé par la cascade de signalisation Jun kinase (Cunha 2010). Quant au BDNF mature affiné pour son récepteur TrkB, la fixation du BDNF à son récepteur entraîne une dimérisation de ce dernier, provoquant une *trans* phosphorylation des kinases situées dans le domaine intracellulaire du récepteur. Cela active différentes voies de signalisation telles que phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), la voie phospholipase C γ (PLC γ) et la voie d'activation des protéines ERK, un membre des MAPK (mitogen-activated protein kinase). L'activation de différentes cascades de signalisation intracellulaire entraîne également l'activation de facteurs de transcription tel que CREB (cyclic AMP-response element binding protein) qui joue un rôle dans la survie neuronale (Patapoutian and Reichardt 2001; Binder and Scharfman 2004). L'activation de ces cascades moléculaires module directement la concentration intracellulaire de calcium (Ca²⁺) et l'activation des CaMKII (Ca²⁺-calmodulin dependant kinase). Le calcium est une des cibles les plus importantes de la signalisation intracellulaire induite par la présence de BDNF au niveau postsynaptique. De plus, l'activité calcique et la transcription en ARNm au niveau post-synaptique sont étroitement liées (Wu et al. 1998; Aakalu et al. 2001).

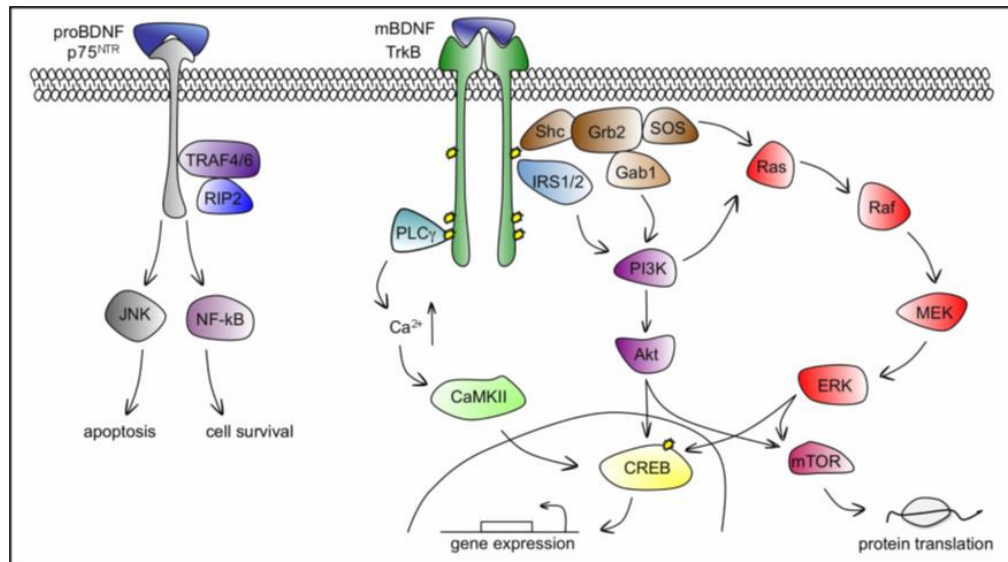


Figure 17: Illustration des voies de signalisations intracellulaires activées par les récepteurs p75^{NTR} et TrkB, via la fixation du proBDNF et BDNF mature, issue de la revue (Cunha 2010). Le BDNF se fixe sur le récepteurs TrkB induisant une dimérisation et phosphorylation des résidus tyrosines au niveau des domaines de kinases cytoplasmiques. Trois voies de signalisation intracellulaire sont activées : PLC γ , PI3K et ERK menant à terme à l'activation de facteurs de transcriptions (CREB) de gènes essentielles pour la survie et la différenciation neuronale. La voie PLC γ augmente le Ca²⁺ au niveau intracellulaire menant à l'activation de CaMKII qui phosphoryle CREB. PI3K peut être activé par le complexe Shc/Grb2/SOS par Gab1 et IRS1/2. Les produits lipidiques générés par l'activation de PI3K, des phosphatidylinositides se lie à des protéines kinases Akt et les active en amont de CREB. Le cascade ERK peut être activée à la fois par le complexe Shc/Grb2/SOS et par PI3K. La phosphorylation d'ERK mène directement à la phosphorylation de CREB. Akt et ERK activent la voie mTOR qui est sensible à la transcription. Le BDNF mature se fixe au récepteurs p75^{NTR} avec une faible affinité menant à l'apoptose au travers de la cascade JNK, et à la survie cellulaire par la voie NF-kB. Abréviations : PLC γ : phospholipase C γ ; PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase; ERK : extracellular signal-regulated kinase; CaMKII : calcium-calmodulin dependent kinase; Shc : src homology domain containing; Grb2 : growth factor receptor-bound protein 2; SOS : son of sevenless; Gab1 : Grb- associated binder 1; IRS1/2 : insulin receptor substrates 1/2; CREB : cAMP-calcium response element binding protein; Ras : GTP binding protein; Raf : Ras associated factor; MEK : MAP/Erk kinase; mTOR : mammalian target of rapamycin; TRAF4/6 : tumour necrosis factor receptor associated factor 4/6; RIP2 : receptor interacting protein 2; JNK : c-Jun N-terminal kinase; NF-kB : nuclear factor k B.

Nous avons vu précédemment que la structure complexe du gène *bdnf* et comment il était sécrété et synthétisé dans la cellule, suivi de son affinité avec les différents récepteurs dépendant de sa forme de maturation. Nous allons maintenant parler des mécanismes qui régulent la transcription de ce gène *bdnf* ainsi que de sa synthèse protéique.

e) Régulation épigénétique du BDNF

L'épigénétique désigne les modifications chimiques de la chromatine (l'ADN et les protéines associées) pouvant influencer l'expression de gènes en réponses à l'environnement. Ces changements peuvent être transitoires ou induire à long-terme (Pour revue, Roth and Sweatt 2009). D'un point de vue structural et fonctionnel, la molécule d'ADN en double hélice, est enroulée autour des protéines des nucléosomes qui constituent l'unité de base de la

chromatine. Le cœur du nucléosome est formé de 8 protéines appelées histones. L'état d'enroulement de la chromatine est contrôlé par plusieurs facteurs, dont la modification des histones liées à l'ADN. Ces modifications aboutissent à la réorganisation structurale de la chromatine ce qui va jouer un rôle dans la régulation transcriptionnelle. Des modifications post-traductionnelles telles que la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation ou l'ubiquitinylation des histones nécessitent l'action d'enzymes spécifiques modifiant l'extrémité *N*-terminale des histones. Ces modifications influencent l'affinité entre les histones et l'ADN, qui impacte l'état d'enroulement de la chromatine (Figure 18). Nous parlerons ici seulement des processus de méthylation et d'acétylation étant les deux types de régulations épigénétiques principaux. Alors que la méthylation au niveau des résidus lysines ou arginine induit une fermeture ou condensation de la chromatine effectuée par des enzymes Dnmt (DNA Méthyltransférases) ; inversement l'acétylation des histones entraîne une ouverture ou décondensation de la chromatine ce qui facilite la transcription. L'acétylation s'effectue par les enzymes HAT (histone acétyltransférases) et à l'inverse la déacétylation s'effectue par les enzymes HDAC (Histones déacétylases). Ensuite l'état de la chromatine est également régulé par la méthylation de l'ADN au niveau des résidus cytosines des îlots CpG se trouvant principalement dans les régions proximales des promoteurs des gènes. Ce type de méthylation s'effectue également par les DNMTs. De manière générale, une faible méthylation se traduit par une forte expression des gènes (transcription des gènes) alors qu'un haut niveau de méthylation inactive le gène (répression transcriptionnelle).

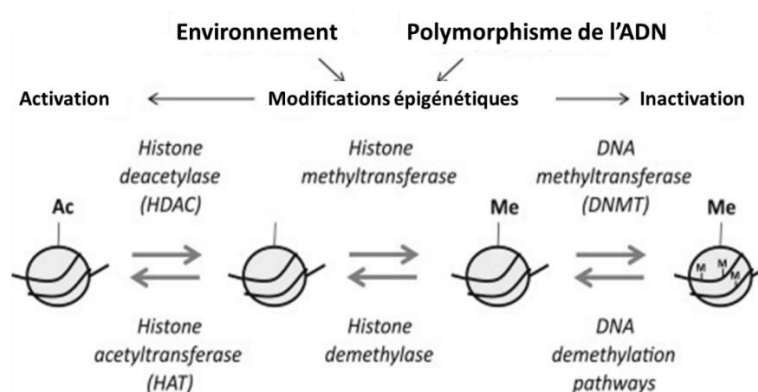


Figure 18: Représentation schématique des modifications épigénétiques réversibles régulant l'activité transcriptionnelle des gènes, issue de la revue (Mitchellmore and Gede 2014). L'acétylation des histones (Ac) est associée avec des gènes fortement activés alors que la méthylation des histones (Me) au niveau des lysines (comme H3K9 ou H3K27) inactive les gènes. Les méthylations des cytosines au niveau des îlots CpG de l'ADN mène également à une inactivation des gènes. Les modifications épigénétiques sont sujettes à l'environnement et la génétique.

Les sites de méthylation de l'ADN au niveau des îlots CpG ont également une affinité pour des protéines, ce qui modifie la structure de la chromatine en recrutant des complexes répresseurs de la transcription (Zhang et al. 1999; Yoon et al. 2003). Ces sites particuliers appelés MeCP2 (pour Methyl-CpG binding protein 2), ont été considérés comme des régulateurs globaux de l'état de la chromatine (Skene et al. 2010). Les sites MeCP2 recrutent des enzymes de modifications des histones telles que les HDACs et les HMTs altérant l'architecture de la chromatine et la transcription des gènes. Le BDNF a été identifié comme sélectivement régulé par MeCP2 en réponse à l'activité neuronale. La dépolarisation membranaire au niveau du neurone induit une entrée de calcium activant les enzymes CaMKII (Calcium Calmodulin Kinase II) qui déclenchent une phosphorylation de MeCP2 situé sur le promoteur III du gène codant pour le BDNF. Il en découle une dissociation de MeCP2 avec les complexes CG méthylés et l'accessibilité au facteur de transcription CREB induisant la transcription du gène *bdnf* (Tao et al. 1998; Chen et al. 2003; Martinowich et al. 2003).

f) Rôle du BDNF dans la neurogenèse

Le BDNF semble jouer un rôle important dans la neurogenèse. En effet, les souris hétérozygotes BDNF^{+/-} présentent comme phénotype une réduction de la neurogenèse incluant la prolifération, la différenciation et la survie (Lee et al. 2002). Une autre étude a montré que les souris hétérozygotes BDNF^{+/-} présentaient une absence d'augmentation de la neurogenèse par l'exposition à un environnement enrichi contrairement aux souris contrôles (Rossi et al. 2006). Ces résultats suggèrent que l'augmentation de la neurogenèse en réponse à une exposition à un EE pourrait être modulée par le BDNF. Une revue de la littérature récente met également en évidence que le candidat principal impliqué dans les effets bénéfiques de l'exercice physique sur la neurogenèse, serait le BDNF (Pour revue, Liu and Nusslock 2018).

g) Rôle du BDNF dans la plasticité synaptique

Comme décrit précédemment, la PLT est une forme de plasticité synaptique considérée comme un des corrélats cellulaires de l'apprentissage et la mémoire. Le rôle du BDNF dans la PLT a été mis en évidence. Pour commencer, une étude en électrophysiologie sur tranches de tissu issu de l'hippocampe, des aires corticales et du cervelet, a montré qu'une concentration de BDNF même faible dépolarisait les neurones. De manière intéressante,

l'action exercée par le BDNF à faible concentration est comparable à celui du neurotransmetteur excitateur du glutamate. Cela suggère que le BDNF fait partie des molécules pouvant avoir un rôle sur l'excitation des neurones et l'induction de la PLT (Kafitz et al. 1999). De plus, le BDNF joue un rôle dans le maintien de la PLT lorsque celle-ci perdure suffisamment pour impliquer la synthèse de protéines. Une étude a en effet montré que l'application du BDNF mature était suffisante pour préserver le maintien de la PLT lorsque la synthèse de protéines est inhibée. Ceci suggère que le BDNF est nécessaire, non seulement pour l'induction de la PLT, mais également pour son maintien (Barco et al. 2005; Gärtner et al. 2006).

h) Rôle du BDNF dans la mémoire et l'apprentissage

De manière intéressante, le rôle du BDNF dans la mémoire et l'apprentissage a été mis en évidence, non seulement chez l'animal de laboratoire mais également chez l'Homme. Cependant, les travaux chez l'Homme demeurent moins nombreux.

Des études chez l'animal ont montré une augmentation des ARNm du BDNF suite à la réalisation de tâches comportementales, telles que la piscine de Morris, le labyrinthe radial, le test d'évitement passif et la tâche de conditionnement à la peur, suggérant que l'expression du BDNF serait régulée par l'apprentissage et la mémoire (Pour revue, Cunha 2010). Par ailleurs, une étude chez le rat adulte a montré qu'une administration aigue intra-hippocampique de BDNF améliorerait les performances en tâche de piscine de Morris, notamment avec un nouvel apprentissage (Cirulli et al. 2004). Inversement, une administration continue sur 7 jours d'anticorps dirigés contre le BDNF avant la session d'entraînement, altère les performances d'apprentissage et de mémoire en tâche de piscine de Morris chez le rat adulte (Mu et al. 1999), suggérant un rôle du BDNF dans les processus de consolidation et de formation de la mémoire. De manière plus nuancée, le BDNF agit dans les processus de rétention dans un temps restreint. Une étude intéressante a montré que le blocage de l'action du BDNF par un anticorps anti-BDNF administré 10h après l'apprentissage (Figure 19A et C) ou de l'expression du gène *bdnf* par un oligonucléotide anti-sens (ASO) comparé à un oligonucléotide non-sens (MSO) administré 12h après l'apprentissage (Figure 19B et D) au niveau de la région CA1 de l'hippocampe, produit un déficit de mémoire avec un délai de rétention de 7 jours. De plus, ce déficit est comparable à celui obtenu après une

administration d'anisomycine inhibant la synthèse de protéines nécessaire à la formation d'une trace mnésique.

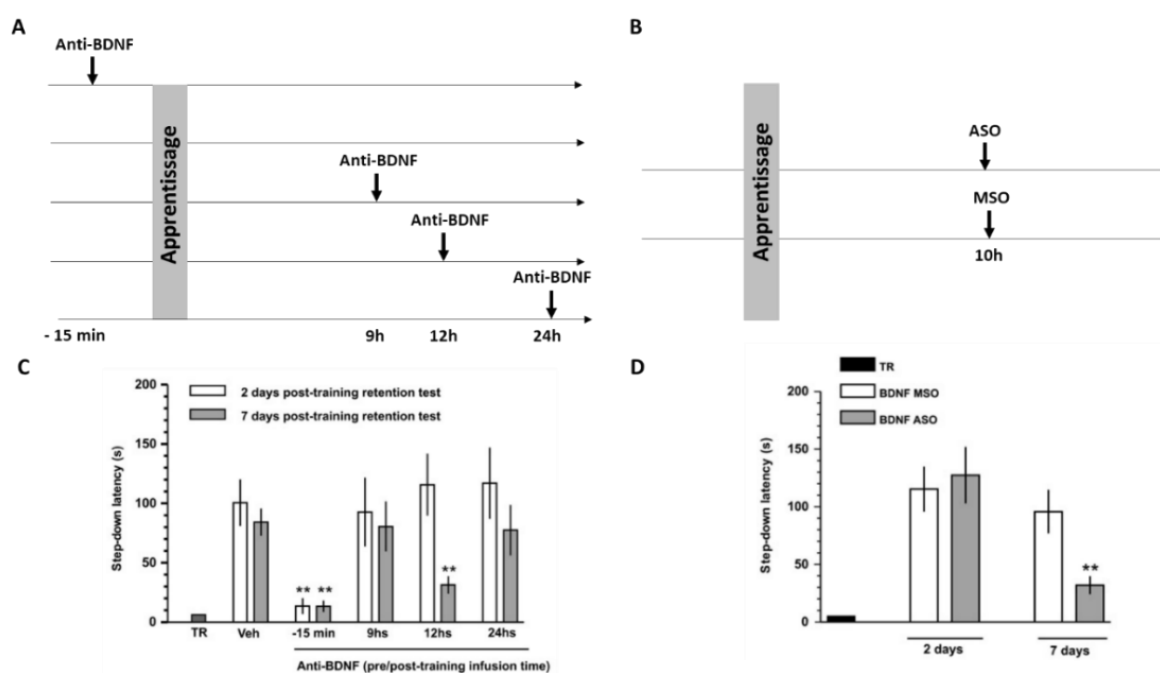


Figure 19: Illustration des effets d'une inhibition de la synthèse de BDNF sur les processus de formation de mémoire en tâche d'évitement passif, issue de l'étude (Bekinschtein et al. 2007). (A) Protocole expérimental d'administration d'un anticorps anti-BDNF dans la région CA1 de l'hippocampe dorsal. Les administrations ont été réalisées soit 15 min avant soit 9, 12 ou 24h après l'apprentissage. (C) Résultats d'apprentissage (Barre noire TR) et de mémoire en tâche d'évitement passif à 2 (barres blanches) ou 7 jours (barres grises) obtenus après une administration d'anticorps dirigé contre le BDNF au niveau de la région CA1 de l'hippocampe dorsal soit 15 min avant, ou 9, 12 et 24h après l'apprentissage comparé à une condition contrôle (Veh). (B) Protocole expérimental d'administration d'un oligonucléotide anti-sens bloquant l'expression du gène *bdnf* (ASO) dans la région CA1 de l'hippocampe dorsal comparé à une condition contrôle avec une administration d'un oligonucléotide non-sens (MSO). Les administrations ont été réalisées 10h après l'apprentissage. (D) Résultats d'apprentissage (Barre noire TR) et de mémoire en tâche d'évitement passif obtenus à 2 et 7 jours de délai de rétention suite à l'administration d'ASO (barre grise) comparé à une administration de MSO (barre blanches).

De manière intéressante, une infusion de BDNF Humain recombinant administré 12h après l'apprentissage et 2h après le blocage de l'expression du gène *bdnf* par l'ASO, réduit le déficit de mémoire à 7 jours suggérant que le BDNF est requis pour le maintien de la mémoire à long terme. Cette même étude a montré que l'inhibition de la synthèse protéique par l'anisomycine ou du BDNF par un anti-BDNF 12h après l'apprentissage, bloquait l'augmentation de l'expression de *c-fos* et *Zif68* étant des gènes d'activation immédiate impliqués dans l'apprentissage (Bekinschtein et al. 2007). Une autre étude a montré que lorsque le BDNF est bloqué par un anticorps au niveau de l'hippocampe 6h après la réactivation d'une trace mnésique, les performances de mémoire sont altérées à 1 et 7 jours de délai de rétention. Ces résultats ne sont pas retrouvés avec une inhibition de la synthèse

de protéine (Anisomycine) ou de l'expression de gènes (AMA : α -amanitin (AMA)) suggérant que le BDNF joue un rôle unique et est suffisant pour le maintien d'une trace mnésique après sa réactivation (Radiske et al. 2015). En somme, le BDNF dans l'hippocampe est impliqué dans le stockage et la persistance de la mémoire à long terme.

Nous avons pu voir dans cette partie que **la sécrétion de BDNF est dépendante de l'activité neuronale**, que son expression fait l'objet de **régulations épigénétiques**, et qu'il joue un rôle important dans les processus de **neuroplasticité, d'apprentissage et de mémoire**.

II. Le vieillissement

II.1 Introduction

Le **vieillissement** correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient les structures et les fonctions à partir de l'âge mûr. Il est la résultante d'effets intriqués de facteurs génétiques (vieillissement intrinsèque) et environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus physiologique lent et progressif qui doit être distingué des manifestations de maladies. L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées (séquelles) et/ou actuelles, chroniques ou aiguës. L'OMS retient le critère d'âge de 65 ans et plus pour parler de **vieillesse**. La population de personnes âgées ne cesse de s'accroître dans le monde entier (Figure 20), notamment dans les pays industrialisés avec l'augmentation de l'espérance de vie. Si l'on prend l'exemple des Etats-Unis, en 1900, seulement 4.1% de la population était âgée de 65 ans ou plus, et parmi cette population, 3.2% était âgée de 85 ans ou plus. Dans les années 2000, ce pourcentage a dépassé les 12%. Il est attendu pour 2050 que plus de 8% de la population totale soit âgée de 65 ans ou plus. L'Europe a été estimée comme possédant la population la plus vieille du monde avec notamment l'Italie et l'Allemagne présentant 19% de population âgée (Ferrucci et al. 2008).

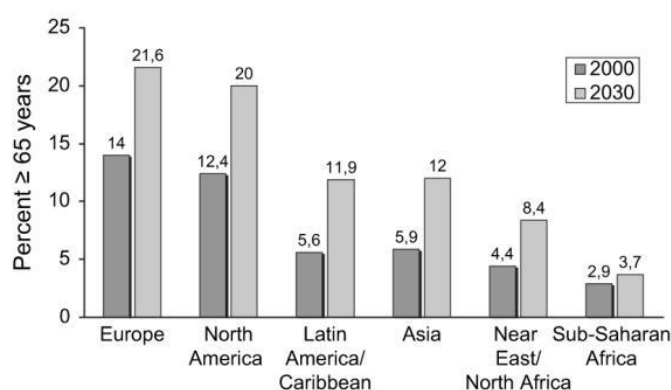


Figure 20: Représentation graphique de la projection du pourcentage de personnes âgées dans différents continents du monde en 2030, issue de la revue (Ferrucci et al. 2008)

Avec l'augmentation de la population, se pose la question de l'invalidité ainsi que des mesures de prévention permettant de faire face à cette problématique. Le maintien de l'autonomie, c'est-à-dire la capacité de pouvoir répondre aux exigences de vie quotidienne

sans une aide extérieure, apparaît comme une question brûlante de santé publique. La mise en place de différents aménagements dans les pays industrialisés a permis d'améliorer les conditions de vie des personnes âgées ces dernières années. Il en découle une baisse du taux d'invalidité (Manton et al. 2006). La notion d'autonomie fait intervenir les capacités physiques mais aussi cognitives au cours du vieillissement. En effet, la plupart des fonctions physiologiques (motrices, sensorielles, cognitives...) sont touchées par le vieillissement.

On s'intéressera ici plus particulièrement au vieillissement des fonctions cognitives. Il existe différents types de vieillissement cognitif (Ylikoski et al. 1999; pour revue, Hedden and Gabrieli 2004):

- **Le vieillissement dit « normal »** : les performances cognitives sont dans la norme par rapport à des individus du même âge et ayant le même niveau socio-économique.
- **Le vieillissement réussi** (cf. Le vieillissement réussi) a été anciennement assimilé à une absence de maladies et d'incapacité (Rowe and Kahn 1987). Plus récemment, le concept de « vieillissement réussi » a été étendu au maintien des performances physiques et cognitives ainsi que de l'engagement dans des activités physiques et productives (Rowe and Kahn 1997, 1998).
- **Le vieillissement dit « à risque »** appelé dans la littérature « **Mild Cognitive Impairment** » (**MCI**) : les individus présentent des troubles cognitifs modérés pouvant être liés à des affections pathologiques, qui évoluent vers une démence dans la plupart des cas.
- **Le vieillissement pathologique** : maladies neurodégénératives.

II.2 Méthodes d'étude du vieillissement

Le vieillissement peut s'étudier de différentes façons. Il existe plusieurs modèles en recherche : des approches *in vitro* de cellules en culture provenant d'organismes âgés, des approches *in vivo* chez l'animal âgé (drosophiles, souris, rats, lapins, singes...) et des études chez l'Homme âgé. L'étude du vieillissement concerne quasiment tous les domaines de la biologie et de la physiologie. L'étude du vieillissement implique la prise en compte de la notion de temps ainsi que le positionnement de l'expérimentateur à des moments stratégiques.

II.2.1 Etude du vieillissement chez l'Homme

Dans la recherche sur le vieillissement, deux grandes approches méthodologiques sont utilisées :

- **L'approche transversale** (Figure 21A) visant à comparer les individus issus de classes d'âges différentes, est facile à mettre en place, mais des facteurs confondants s'ajoutent aux effets de l'âge comme la différence de générations, les effets de cohortes, ou du niveau d'éducation (Hofer and Sliwinski 2001). Il a été montré que lorsque le niveau d'éducation est pris en compte comme facteur pour les analyses statistiques, les différences dues à l'âge apparaissent plus tardivement que lorsque celui-ci n'est pas pris en compte pour les performances de mémoire épisodique (Rönnlund et al. 2005). Autrement dit, lorsque l'analyse est effectuée sur une population de personnes âgées en confondant tous les niveaux d'éducation, les performances en mémoire épisodique apparaissent moins altérées, suggérant que le niveau d'éducation retarde l'apparition du déficit pour ce type de mémoire.
- **L'approche longitudinale** (Figure 21B) visant à suivre un groupe d'individus pendant une période de temps longue, est plus difficile à réaliser du fait de son coût mais également des pertes d'individus pouvant avoir lieu tout au long du protocole. De plus, des études ont montré qu'il y avait un effet de la répétition des tâches sur les performances en tâche de mémoire épisodique. Autrement dit, les performances apparaissent préservées à un âge où normalement elles sont altérées (Salthouse 2016). Pour cela, un échantillon contrôle composé de personnes du même âge n'ayant pas fait les tâches cognitives (individus naïfs), peut être ajouté aux différents temps d'analyses afin de servir de valeur de référence (Figure 21C).

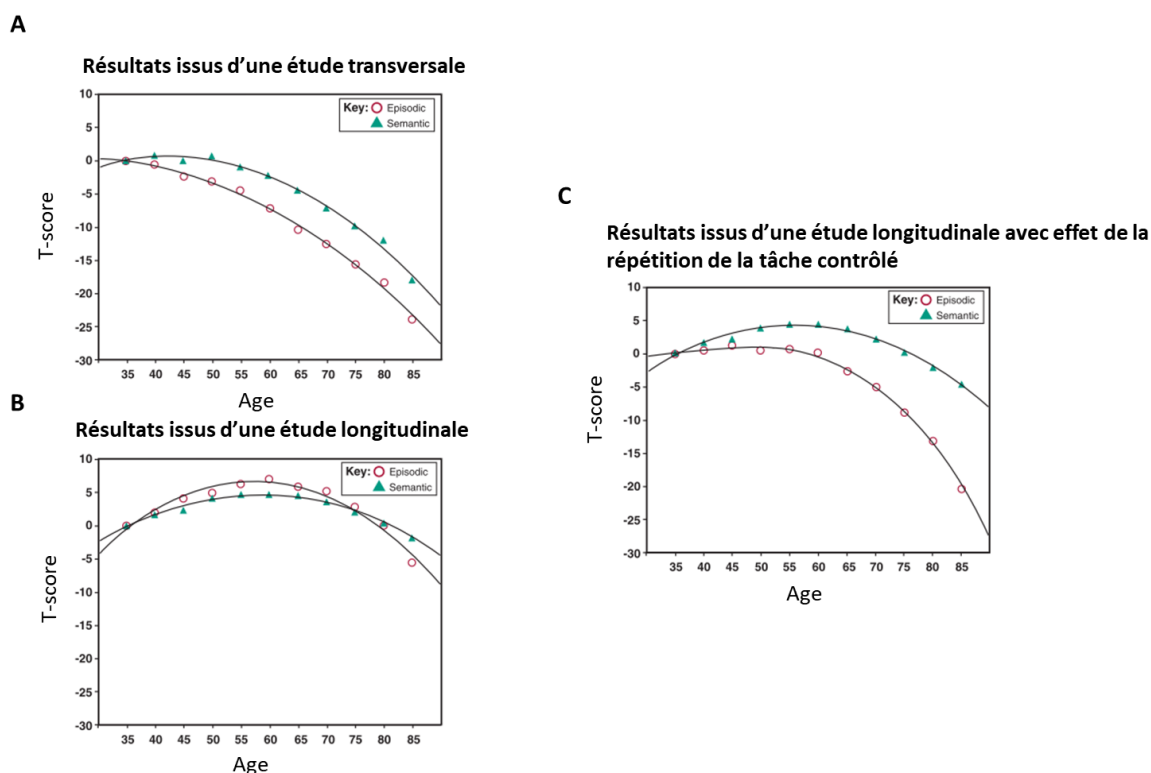


Figure 21: Illustration des performances cognitives issues de différentes méthodes d'évaluation des effets du vieillissement (entre 35 et 85 ans) sur les performances de mémoire épisodique et sémantique selon l'étude (Rönnlund et al. 2005) et issue de la revue (Nyberg et al. 2012). (A) Donnée issues d'une étude transversale montrant un déclin rapide des performances de mémoire épisodique et sémantique au cours du vieillissement. (B) Données issues d'une étude longitudinale indiquant l'absence de mise en évidence du déclin des performances de mémoire épisodique et sémantique due à la répétition de la tâche. (C) Données issues d'une étude longitudinale au cours de laquelle les effets de répétition de la tâche sont statistiquement contrôlés par l'inclusion d'individus naïfs. T-score est une estimation des modifications des performances.

11.2.2 Etude du vieillissement chez le rat

La recherche biomédicale visant à étudier le vieillissement chez l'Homme par l'utilisation de modèles animaux tels que le rat de laboratoire, fait face à de nombreuses questions d'un point de vue méthodologique (Pour revue, Sengupta 2013). Pour commencer, un rat de laboratoire vit en moyenne 2 à 3 ans et demi alors que chez l'Homme l'espérance de vie est en moyenne de 80 ans et ce, de manière dépendante du niveau socioéconomique du pays. En prenant en compte la durée de vie des deux espèces, il a été considéré qu'un an de vie chez l'Homme était approximativement égal à 2 semaines de vie chez le rat (Andreollo et al. 2012). De plus, la période couvrant l'âge considéré comme jeune chez le rat, recouvre une période de la vie relativement courte, différemment de l'Humain. En effet, tandis que le rat est considéré comme sexuellement mature autour de l'âge de 6 semaines, l'Homme se développe plus lentement. La puberté ne démarre pas avant l'âge de 8 ans (Andreollo et al.

2012). Le choix de la souche de rat dans l'étude du vieillissement a son importance notamment du fait d'âges médians différents (Altun et al. 2007). Cette même étude a également décrit que certains tests comportementaux pouvaient être sensibles à la répétition de la tâche occasionnée par un suivi longitudinal. Tout comme chez l'Homme, il existe donc des avantages et inconvénients relatifs aux deux approches pouvant être utilisées dans l'étude du vieillissement chez le rat. Il a par exemple été montré en tâche de piscine de Morris que même à un âge avancé (24 mois), les rats ayant été exposés à une tâche spatiale 12 mois plus tôt présentaient des performances préservées dues à la répétition de la tâche (van Groen et al. 2002). Autrement dit, dans le cadre d'un protocole longitudinal, la répétition des tests comportementaux tels que les tests de mémoire peut constituer un surentraînement de la tâche, ce qui perturbe la détection d'un déficit normalement observé dans le cadre du vieillissement.

Chez l'Homme, comme chez l'animal, l'étude du vieillissement implique donc la prise en compte des **effets de la répétition de la tâche** sur les performances observées. Du fait d'une **durée de vie courte** et de la bibliographie fournie à ce sujet, le rat de laboratoire apparaît comme un **modèle intéressant pour l'étude du vieillissement**.

II.3 Vieillessement et déclin cognitif

II.3.1 Vieillessement et déclin cognitif chez l'Homme

La plupart des fonctions cognitives telles que la vitesse de traitement, la mémoire de travail et épisodique sont vulnérables aux effets de l'âge (Figure 22). Les habilités verbales à savoir le vocabulaire, et numériques, quant à elles, restent inchangées avec l'avancée dans l'âge (Pour revue, Hedden and Gabrieli 2004).

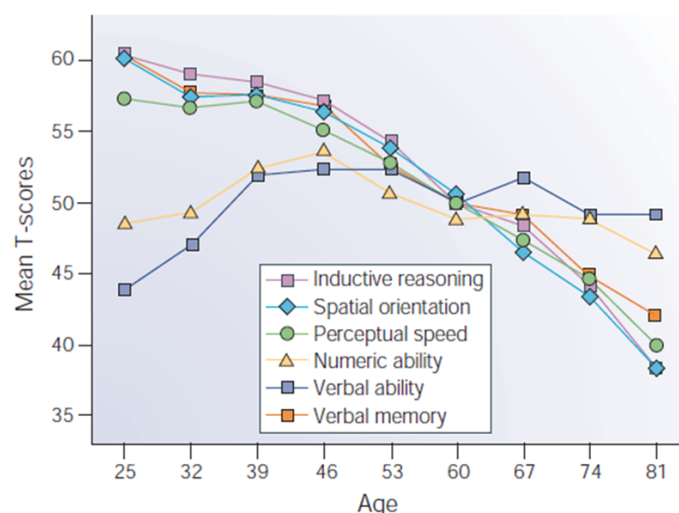


Figure 22: Représentation graphique illustrant une vue générale du déclin des fonctions cognitives associé au vieillissement chez l'Homme issue de la revue (Hedden and Gabrieli 2004). Ces courbes sont basées sur les résultats d'une étude longitudinale portant sur le développement intellectuel sur 55 ans (Schaie 1993).

La mémoire n'est pas atteinte par l'âge de manière uniforme. Alors que la mémoire à court terme reste relativement préservée jusqu'à un âge avancé, soit 75-80 ans (Nilsson 2003), la mémoire de travail apparaît plus sensible aux effets de l'âge (65 ans en moyenne) (Linden et al. 1994). La mémoire épisodique étant particulièrement sensible aux effets de l'âge, commence à s'altérer après 50 ans, alors que la mémoire sémantique étant moins sensible aux effets de l'âge, commence à s'altérer légèrement après l'âge de 60 ans (Nilsson 2003). L'altération de la mémoire épisodique concerne davantage le rappel que l'encodage (Nyberg et al. 2003).

a) *La mémoire de travail au cours du vieillissement chez l'Homme*

L'atteinte de la mémoire de travail constatée chez la personne âgée, reste dépendante du type de tâche comportementale utilisée. Le déficit s'accroît avec l'ajout de processus de haut niveau faisant appel aux fonctions exécutives. Le déficit de mémoire de travail observé chez les personnes âgées pourrait être la conséquence d'un ralentissement de la vitesse de jugement (Salthouse 1994). Les capacités d'inhibition, l'exploitation de stratégies ainsi que le contrôle sur une tâche en cours sont également des habilités cognitives qui déclinent avec l'avancée dans l'âge (cf. Les fonctions exécutives au cours du vieillissement chez l'Homme), ce qui pourrait expliquer les difficultés en tâche de mémoire de travail (Chaytor and Schmitter-edgecombe 2018). Il a été observé chez des individus âgés que la mémoire de travail spatiale présentait une altération plus prononcée que la mémoire de travail verbale (Myerson et al.

1999) ou émotionnelle (Mikels et al. 2005). Le déficit de mémoire de travail visuelle observé dans le vieillissement serait expliqué par la difficulté d'encoder deux informations combinées et de caractéristiques distinctes, en l'occurrence un objet et sa localisation dans l'espace (Mitchell et al. 2000).

En somme le **déficit de mémoire de travail** associé au vieillissement pourrait s'expliquer par la **sensibilité accrue des processus d'ordre exécutif aux effets de l'âge**.

b) La mémoire épisodique au cours du vieillissement chez l'Homme

Le déficit de mémoire épisodique associé au vieillissement peut s'expliquer par des atteintes distinctes des sous-processus tels que l'encodage ou le rappel (Kuhlmann and Touron 2012). En effet, le déficit de mémoire épisodique chez la personne âgée est étroitement lié aux stratégies mises en œuvre lors de la phase d'encodage. Une étude ancienne a montré de réelles différences entre les stratégies d'encodage chez les personnes âgées et jeunes. L'imagerie mentale initialement proposée par Paivio dans les années 70, désignant notre capacité à se reconstituer la forme physique d'un objet sans qu'il ne soit présent à partir d'impressions sensorielles (Allan Paivio. 1972), est considérée comme un des traitements de l'information les plus profonds et efficaces. Ce processus est perturbé au cours du vieillissement (Dror and Kosslyn 1994) et explique en partie le déficit des performances mnésiques. De la même manière, l'autorépétition faisant également partie de ces stratégies, est moins employée chez les personnes âgées en comparaison à des personnes jeunes ayant une vingtaine d'années (Eysenck 1974; Dunlosky and Hertzog 2001). Les personnes âgées ne sélectionnent ainsi pas les stratégies leur permettant d'optimiser l'encodage d'une information. Au niveau de la phase de rappel, les difficultés rencontrées par les sujets âgés sont davantage marquées en contexte de rappel libre, sans la présence d'indices permettant de faciliter l'accès au souvenir (Smith 1977). La capacité de récupérer une information chez les personnes âgées est davantage dépendante d'un sentiment de familiarité d'un élément, que du processus de recollection. La difficulté de rappel de contexte dans lequel l'élément à mémoriser a été encodé, pourrait mener à la difficulté de restitution de cet élément même. En effet, une étude a montré que les difficultés de mémoire épisodique présentées par les personnes âgées pouvaient s'expliquer par une difficulté d'accéder au contexte dans lequel a été emmagasiné le souvenir (Souchay et al. 2007).

Enfin, parmi les explications décrites par la littérature, l'hypothèse exécutive stipule que le déficit de mémoire épisodique chez la personne âgée serait la conséquence d'un dysfonctionnement du contrôle exécutif altérant le traitement de l'information. En effet, les stratégies d'encodage correspondent aux opérations mises en œuvre au moment de l'apprentissage d'une information impliquant notamment l'attention sélective. Le rappel fait également appel à des stratégies mettant en jeu les fonctions exécutives (Pour revue, Isingrini and Taconnat 2008).

c) La mémoire spatiale au cours du vieillissement chez l'Homme

La navigation spatiale dans le vieillissement a fait l'objet de nombreux travaux chez l'Homme, notamment grâce à l'outil de réalité virtuelle permettant de représenter la navigation dans de grands espaces. La tâche de piscine de Morris, initialement utilisée chez le rongeur et développée en réalité virtuelle, permet de faire un parallèle entre les résultats obtenus chez l'Homme et l'animal (Newman and Kaszniak 2010). Ces nouveaux outils ont permis l'identification d'un déficit de mémoire spatiale chez l'individu âgé. En effet, la difficulté se trouve au niveau de la phase d'acquisition des représentations spatiales, et serait due à un défaut de planification des trajets et d'intégration des informations sensorimotrices (Pour revue, Taillade et al. 2014). Concernant les deux stratégies de navigation spatiale, une étude utilisant le paradigme de piscine de Morris en réalité virtuelle, a mis en évidence un déficit spécifique des performances en tâche faisant appel à des processus de navigation spatiale allocentrée chez des personnes âgées ayant entre 60 et 84 ans. A l'inverse, l'apprentissage spatial impliquant la navigation égocentrée est préservé (Gazova et al. 2013). Ces difficultés rencontrées chez les sujets âgés, seraient liées à un déclin de mémoire spatiale et de flexibilité en particulier lié aux mécanismes d'acquisition des représentations de type « cartes cognitives » relative à une atteinte hippocampique (Etchamendy et al. 2012). Ces difficultés de mémoire spatiale observées chez la personne âgée pourraient être dues à un dysfonctionnement de traitement cognitif de haut niveau telles que les fonctions exécutives (Taillade et al. 2016).

d) Les fonctions exécutives au cours du vieillissement chez l'Homme

Les fonctions exécutives désignent en psychologie un ensemble de processus cognitifs de haut niveau permettant la planification et l'élaboration de stratégies (Chan et al. 2008). Le

déclin d'un grand nombre de fonctions exécutives est observé avec l'âge. Ces perturbations ont des conséquences sur les processus de mémoire (Amieva et al. 2003). Une étude effectuée chez des personnes âgées a montré des performances altérées dans des tests permettant d'évaluer la planification, l'inhibition et l'abstraction. De plus, le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information et d'exécution de la tâche observé au cours du vieillissement, pourrait expliquer les performances altérées dans les tests neuropsychologiques évaluant le fonctionnement du contrôle attentionnel, ayant notamment son importance dans la mémoire de travail (Andres and Van der Linden 2000).

En somme, nous avons vu dans ces différentes parties portant sur les fonctions cognitives au cours du vieillissement chez l'Homme que **la mémoire de travail et épisodique sont sensibles aux effets de l'âge différemment de la mémoire sémantique qui n'apparaît pas perturbée** (Pour revue, Allen et al. 2002). Ces altérations peuvent s'expliquer en partie par **une atteinte des fonctions exécutives**.

II.3.2 Vieillesse et déclin cognitif chez le rat

On observe au cours du vieillissement chez le rat un déficit des performances de mémoire de référence et de travail (Gallagher and Rapp 1997; Alexander et al. 2012) (Figure 23). Les tâches non hippocampo-dépendantes comme l'apprentissage d'habiletés motrices, la mémoire procédurale (Churchill et al. 2003) ainsi que la mémoire à long terme ancienne (Winocur, Moscovitch, Rosenbaum, et al. 2010), apparaissent moins sensibles aux effets de l'âge. La mémoire de travail et la difficulté d'acquérir une mémoire de référence spatiale au cours d'un apprentissage incrémentiel, c'est-à-dire qui se met en place au fur et à mesure des essais, font partie des fonctions les plus touchées dans le vieillissement (Pour revues, Bizon et al. 2012; Foster 2012; McQuail et al. 2015).

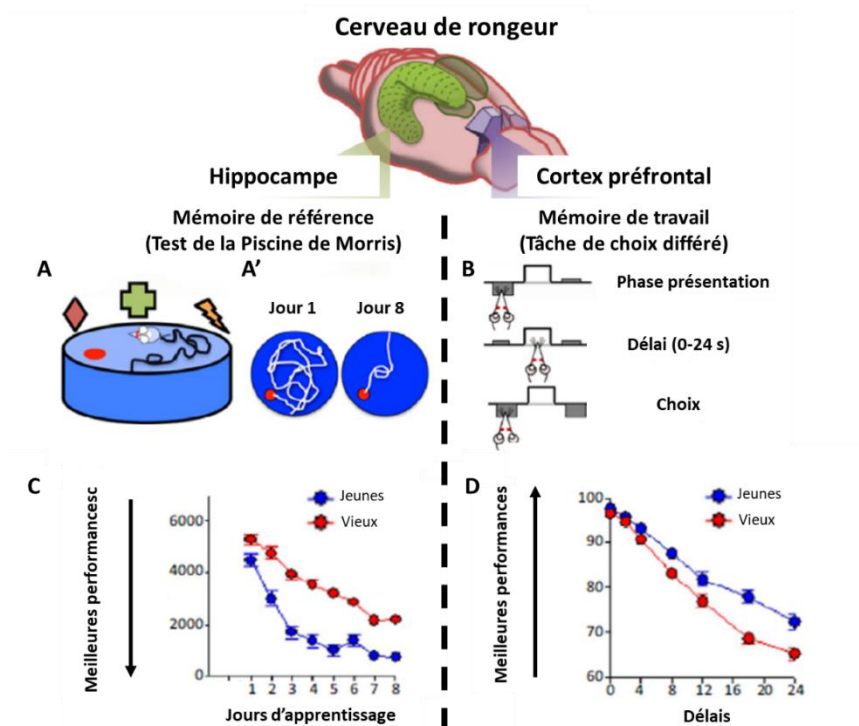


Figure 23: Représentation schématique du déclin cognitif lié à l'âge chez le Rongeur issue de la revue (McQuail et al. 2015). Le déficit comportemental observé chez le rat âgé est présent dans des tâches qui sont sous-tendues par le cortex préfrontal et l'hippocampe telles que : (A) la tâche de piscine de Morris (A') sur plusieurs jours d'apprentissage et (B) la tâche de réponse différée. Les représentations graphiques de résultats issus de la tâche de piscine de Morris (C) et de la tâche d'appariement différé à la position (D) montrent que les rongeurs âgés présentent des performances altérées comparés aux jeunes.

L'étude du vieillissement chez le Rongeur implique également la prise en compte de l'augmentation du stress et de la fatigue, notamment dans des tâches telles que la piscine de Morris (Lindner and Gribkoff 1991; Mabry et al. 1996). L'utilisation de rongeurs âgés implique donc de s'affranchir des biais expérimentaux pouvant être dus au déclin des fonctions motrices altérant les capacités de nage en tâche de piscine de Morris (Gallagher et al. 1993) ou tout au moins, de les prendre en compte.

a) La mémoire à court terme au cours du vieillissement chez le rat

Les tâches comportementales les plus couramment utilisées dans l'étude du vieillissement chez le Rongeur sont, la tâche d'alternance différée dans le labyrinthe en T, la tâche du labyrinthe radial et la piscine de Morris permettant d'évaluer la mémoire de travail spatiale. Ces trois types de tâches sont sensibles aux effets de l'âge (Pour revue, Bizon et al. 2012). Dans la tâche du labyrinthe en T, le déficit se caractérise par une absence d'alternance. Ce déficit prend de l'importance à mesure que les délais augmentent (Segovia et al. 2008). Ce résultat comportemental est retrouvé dans la tâche du labyrinthe radial (Luine et al. 1990).

Une étude utilise le labyrinthe aquatique en piscine de Morris pour évaluer la mémoire de travail spatiale chez le rat. Cette variante du test consiste à faire deux essais par jour espacés de délais de rétention allant entre 30 minutes et 6h au cours desquels le rat retrouve une plateforme immergée. Les résultats de cette étude ont montré des performances similaires entre des rats de 6, 12 et 22 mois avec un délai de rétention de 30 minutes. En revanche, les rats âgés de 22 mois présentent un déficit de mémoire à partir de 2h de délai de rétention, alors que les rats de 12 mois présentent un déficit à partir de 6h de délai de rétention. Ces résultats suggèrent que le délai de rétention autorisant une mémorisation à court terme, diminue avec l'avancée dans l'âge (Bizon et al. 2009). Nous avons abordé jusqu'à maintenant seulement des tests comportementaux utilisant des délais de rétention, et donc impliquant plusieurs manipulations pouvant être stressantes pour l'animal (Hughes 2004). Les tests évaluant la mémoire de travail en une session unique, basés sur l'alternance spontanée, se sont également montrés sensibles aux effets de l'âge chez le rat. Le test d'alternance spontanée utilisant le labyrinthe en Y, quant à lui, est peu utilisé.

Age (en mois)	Performances des rats âgés	Références bibliographiques
Suivi longitudinal entre 3 et 10 mois	↓	(Vila-Luna et al. 2012)
25 vs 3	↓	(Paban et al. 2013)

Tableau I: Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets de l'âge sur les performances de mémoire de travail évaluées au moyen du test de labyrinthe en Y. (↓ : performances déficitaires comparées à un âge plus jeune).

b) L'apprentissage et la mémoire à long terme au cours du vieillissement chez le rat

Le déclin de mémoire à long terme, a été décrit chez le rat dans des tâches de type hippocampo-dépendantes (Oler and Markus 1998). Parmi ces tâches comportementales sensibles aux effets de l'âge, on trouve principalement la tâche d'évitement passif consistant à faire apprendre à l'animal une réponse comportementale allant à l'encontre d'un comportement naturel, soit rester dans un compartiment éclairé (désagréable) alors qu'il a la possibilité d'aller dans une pièce sombre et confinée (agréable). Le test de reconnaissance d'objet permettant d'évaluer à court et long terme la composante du « Quoi » de la mémoire de type épisodique apparaît, bien qu'en moindre mesure, également sensible aux effets de l'âge. Le test le plus fréquemment utilisé dans les études du vieillissement chez le rongeur reste la piscine de Morris permettant l'évaluation de la mémoire de référence spatiale. Le test

de reconnaissance d'objet et la tâche de piscine de Morris seront abordés dans les prochains paragraphes pour décrire le déficit de mémoire fréquemment rapporté chez le Rongeur âgé.

La mémoire de type épisodique au cours du vieillissement chez le rat

Les tâches non spatiales les plus couramment utilisées en laboratoire pour l'évaluation des performances mnésiques au cours du vieillissement sont basées sur la reconnaissance d'objet (Ennaceur and Delacour 1988a), autrement dit la mémoire de reconnaissance. Quant aux résultats rapportés par la littérature dans le vieillissement, le déficit tendrait à apparaître à partir d'un délai de rétention d'une heure (Tableau II).

Délai de rétention	Age (en mois)	Performances des rats âgés	Références bibliographiques
1min	22 vs 8	=	(Lukaszewska and Radulska 1994)
	24 vs 5-6	=	(Gamiz and Gallo 2012)
5min	24 vs 18 vs 8 vs 4	=	(Cavoy and Delacour 1993)
1h	24 vs 5-6	=	(Gamiz and Gallo 2012)
	20-25 vs 13-16 et 3	↓	(Bartolini et al. 1996)
	20 vs 3	↓	(Scali et al. 1994)
	20 vs 3	↓	(Pitsikas et al. 2005)
1h30	23 vs 3	=	(Leite et al. 2011)
2h	12-13	↓	(Maragno, Rodella, Da Silva Freitas, et al. 2015)
24h	12	=	(Hoeller et al. 2017)
	24 vs 5-6	↓	(Gamiz and Gallo 2012)
	23 vs 3	↓	(Leite et al. 2011)
	12-13 et 5	↓	(Maragno, Rodella, Da Silva Freitas, et al. 2015)
	18	↓	(Leal-Galicia et al. 2008)
	23 vs 3	↓	(Leite et al. 2011)

Tableau II: Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets de l'âge sur les performances de mémoire de reconnaissance évaluées avec la tâche reconnaissance d'objet, en fonction des délais de rétention. Il est à noter que dans les deux études suivantes (Maragno, Rodella, Da Silva Freitas, et al. 2015; Hoeller et al. 2017), les performances des rats ne sont pas directement comparées à celles de rats plus jeunes. En revanche, elles sont

exprimées soit par l'index de discrimination comparé à une valeur théorique, soit par la différence de temps d'exploration entre l'objet nouveau et familier. (↓ : performances déficitaires, = : performances préservées).

En somme, la mémoire de reconnaissance évaluée au moyen du test de reconnaissance d'objet est affectée par l'âge de manière dépendante du délai.

La mémoire de référence spatiale au cours du vieillissement chez le rat

La mémoire de référence spatiale est la plus sensible aux effets de l'âge. Afin d'introduire cette partie, un recueil d'études sera présenté chez le rat Wistar dans le tableau ci-dessous avec la tâche de piscine de Morris étant couramment utilisée dans les études du vieillissement chez le rat (Tableau III).

Age (en mois)	Apprentissage	Rétention	Performance d'apprentissage	Performance de mémoire	Références bibliographiques
12 vs 3	1 jour 5 essais	24h	↓	↓	(Bitencourt et al. 2017)
17 vs 3	4 jours 4 essais	24h	↓	↓	(Kuga et al. 2018)
22 vs 3	4 jours 4 essais	24h	↓	↓	(Vanzella et al. 2017)
24 vs 2	5 jours 3 essais	2h	=	=	(Silhol et al. 2007)
20 vs 3	4 jours 4 essais	24h	↓	↓	(Belviranlı and Okudan 2018)
24 vs 3	5 jours 4 essais		↓		(Van Der Staay and De Jonge 1993)
25 vs 2	4 jours 4 essais		↓		(Segovia et al. 2006)
22-23 vs 3-4	5 jours 5 essais		↓		(O'Callaghan et al. 2009)
24 vs 4	4 jours 4 essais	24h	↓	↓	(Gocmez et al. 2016)

Tableau III: Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets de l'âge sur les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale évaluées avec la tâche de piscine de Morris. (↓ : performances déficitaires, = : performances préservées).

Il est toutefois important de noter que dans la plupart des cas, l'apprentissage chez le rat âgé est altéré lorsqu'il est comparé à des rats jeunes, ce qui n'exclut pas que les rats âgés présentent une courbe attestant d'un apprentissage spatial. Les résultats présents dans la littérature actuelle allant au-delà de la souche Wistar, montrent que les rats âgés sont encore capables à un âge avancé d'acquérir une stratégie de recherche spatiale notamment dans la plupart des protocoles de piscine de Morris ou l'apprentissage se fait sur plusieurs jours (Bizon et al. 2009). Cependant, un apprentissage spatial effectué en une seule session apparaît plus

sensible aux effets de l'âge (Carter et al. 2009). Ce qui différencie l'âge autour de 15 mois et l'âge avancé est la vitesse d'acquisition et la distance de nage parcourue. Les rats âgés de 12-14 mois présentent des performances intermédiaires situées entre celles des rats jeunes et âgés (Guidi et al. 2014). La différence observée initialement entre les âges, tend à diminuer avec la répétition de l'apprentissage au fil des jours (Rapp et al. 1987; Miyagawa et al. 1998; van Groen et al. 2002). Le déficit associé au vieillissement observé en début d'apprentissage pourrait être le reflet d'un déficit de consolidation mnésique, ce qui expliquerait les performances « en dents de scie » observées au cours de l'apprentissage (Foster 1999). Dans ce cas de figure, les rat âgés améliorent leur performances au cours des différents essais lors d'une session d'apprentissage, et présentent un déficit ensuite lors du premier essai de la session du jour suivant (Gage et al. 1984; Rapp et al. 1987; Aitken and Meaney 1989; Driscoll et al. 2006). Ce pattern comportemental apparait dès un âge intermédiaire chez le rat entre l'âge adulte et jeune, soit 12 mois (Aitken and Meaney 1989). Le déclin de performances mnésiques associé au vieillissement est davantage détectable lorsque l'apprentissage ne dépasse pas 2 essais par jours, notamment chez le rat très âgé (28-30 mois) (Frick et al. 1993; Lindner 1997; Collier et al. 2004; Bizon et al. 2009; Bergado et al. 2011), ce qui mène à dire que le déficit mnésique associé au vieillissement est plus perceptible si l'apprentissage est de courte durée.

Pour l'évaluation de la mémoire de référence, un test preuve au cours duquel la plateforme est retirée, peut être effectué à un délai choisi après la dernière session d'apprentissage. Le déficit de mémoire de référence peut être détecté dès l'âge de 12-15 mois avec un délai de rétention d'un jour (Aitken and Meaney 1989; Norris and Foster 1999; Foster et al. 2003; Driscoll et al. 2006; Foster and Kumar 2007). Ces deux mémoires sont respectivement considérées comme mémoire à long terme récente, et ancienne. En revanche avec une heure ou deux de délai de rétention les performances des rats âgés sont similaires à celles des rats jeunes (Silhol et al. 2007).

D'un point de vue chronologique, **l'apprentissage spatial et la mémoire spatiale de référence à long terme sont altérés au cours du vieillissement**. La tâche de piscine de Morris offre la possibilité de nombreux protocoles plus ou moins sensibles aux effets de l'âge (délai de rétention, nombre de jours et d'essais d'apprentissage). Les performances des **animaux**

âgés peuvent être préservées jusqu'à un **âge avancé** lorsque **l'apprentissage est répété** sur plusieurs essais et plusieurs jours. **L'altération de la mémoire de référence spatiale** présente chez les animaux âgés, peut être modulée en jouant sur **l'intensité de l'apprentissage et le délai de rétention**.

II.4 Vieillesse et cerveau

II.4.1 Modifications neuroanatomiques et fonctionnelles associées au vieillissement : Apport des études en neuroimagerie

a) Chez l'Homme

Les altérations cognitives associées au vieillissement chez l'Homme s'accompagnent également de modifications anatomo-fonctionnelles mises en évidence grâce à des études en neuroimagerie. D'un point de vue structural, une des caractéristiques majeures du vieillissement normal est une perte diffuse de la matière grise dans le cerveau. Cette atrophie touche de manière plus marquée l'hippocampe et le cortex frontal (Kalpouzos et al. 2009; La Joie et al. 2010). Ces modifications anatomiques observées peuvent être différenciées de celles présentes dans certaines maladies neurodégénératives ou neurologiques. En effet, le vieillissement normal est associé à un hypo-métabolisme des régions fronto-médianes et postérieures gauches à la différence des patients souffrant d'une démence fronto-temporale qui présentent un hypo-métabolisme plus généralisé des régions frontales (Garraux et al. 1999). De manière intéressante, le volume hippocampique au cours du vieillissement est corrélé avec la concentration de BDNF dans le sérum (Erickson et al. 2010). Dans le cadre d'une tâche exécutive, il a été démontré que l'activité neuronale (signal BOLD, Blood-Oxygen-Level-Dependant) du cortex préfrontal des individus âgés, était présente sur les deux hémisphères, à la différence des individus jeunes présentant une activation davantage localisée sur un des deux hémisphères (Cabeza 2002). Des techniques récentes d'imagerie comme l'étude du réseau de repos permettant d'observer le signal en absence de réalisation d'une tâche cognitive particulière, ont montré des perturbations fonctionnelles du réseau cortico-hippocampique associées à l'altération des performances mnésiques avec l'avancée dans l'âge (Salami et al. 2014). Une autre étude a montré une corrélation réduite de l'activité cérébrale entre des régions du cerveau sous-tendant les fonctions cognitives (Andrews-Hanna et al. 2007) (Figure 24).

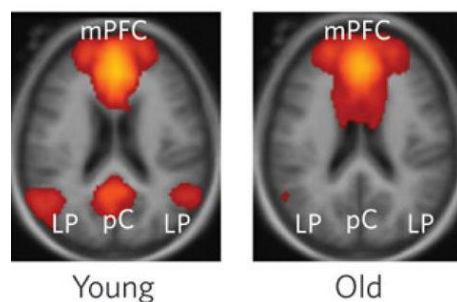


Figure 24: Illustration des altérations fonctionnelles du cerveau au cours du vieillissement chez l'Homme, issue de la revue (Bishop et al. 2010). Les images illustrent les changements d'activation cérébrale durant une tâche cognitive chez des sujets sains jeunes et âgés. Les images sont issues d'acquisitions en IRMf présentant les activations simultanées du cortex préfrontal médial (mPFC), cingulaire antérieur (pC) et pariétal latéral (LP). L'activation corrélée de ces régions observée chez le sujet jeune, disparaît chez la personne âgée (Andrews-Hanna et al. 2007).

Nous avons vu dans cette section que les études en neuroimagerie chez l'Homme utilisant différentes approches montrent que **les régions cérébrales** les plus particulièrement touchées par le **vieillessement sont l'hippocampe et le cortex frontal**. Des **modifications structurelles et fonctionnelles** de certaines régions impliquées dans **les fonctions cognitives** apparaissent comme des facteurs potentiels du **déclin cognitif** observé chez **les personnes âgées**.

b) Chez le rat

Il a été démontré chez le rat que la masse totale du cerveau augmente de manière graduelle entre 1 et 22 mois alors que le nombre de neurones diminue à partir de l'âge de 3 mois, et ce de manière encore plus évidente à partir de l'âge de 12 mois (Mortera and Herculano-Houzel 2012). De la même manière, une étude en neuroimagerie a montré que l'hippocampe commençait à s'atrophier à partir de l'âge de 12 mois (Driscoll et al. 2006).

Au-delà des approches classiques de neuroimagerie anatomique, une étude utilisant l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) permettant l'observation des faisceaux de matière blanche dans le cerveau basée sur les directions de diffusion des molécules d'eau, a mis en évidence des modifications structurales du corps calleux chez le rat âgé (Peiffer et al. 2010). Au niveau fonctionnel, le réseau de repos a été identifié chez le rat au moyen de l'IRMf basée sur la mesure du signal BOLD (Pawela et al. 2008; Hutchison et al. 2010), et ce de manière analogue à l'Humain et au singe (Lu et al. 2012). Cela rend possible l'utilisation de cette approche chez le Rongeur de manière transposable à l'Homme. Une étude récente a montré

que l'activité du réseau de repos chez le rat âgé était étroitement liée aux performances en tâche d'apprentissage et de mémoire en piscine de Morris. En effet, les rats âgés présentant des performances altérées en mémoire, ont une connectivité fonctionnelle diminuée entre le cortex frontal, le cortex cingulaire et rétrosplénial postérieur contrairement aux rats montrant des performances préservées (Ash et al. 2016).

En somme, les études chez **l'animal âgé en neuroimagerie fonctionnelle, complémentaires des études chez l'Homme** sont encore peu nombreuses. En revanche, la faisabilité de ce type d'études chez le Rongeur de manière transposable à l'Homme, présente un réel intérêt pour mieux comprendre et identifier les **altérations structurales et fonctionnelles associées au vieillissement**.

II.4.2 Modifications neurobiologiques associées au vieillissement

De manière complémentaire aux études en neuroimagerie, les travaux chez l'animal permettant la mise en relation des marqueurs neurobiologiques avec des performances comportementales, offrent une approche intéressante pour la compréhension des mécanismes sous-jacents du vieillissement cognitif chez l'Homme.

Les études expérimentales chez le Rongeur permettant d'identifier les processus neurophysiologiques mis en jeu au cours du vieillissement, montrent que les deux régions les plus connues pour être touchées sont l'hippocampe (Driscoll et al. 2006) et le cortex frontal (Pour revue, voir Bizon et al. 2012). Ces altérations sont conséquentes à la diminution progressive de processus de neuroplasticité comme la neurogenèse, et certaines protéines tels que le BDNF qui seront abordés dans le chapitre suivant.

a) Vieillessement et neurogenèse

La neurogenèse est connue pour être fortement diminuée avec l'avancée dans l'âge (Tableau IV). Cette diminution de près de 90%, démarre relativement tôt, soit entre 3 et 12 mois chez le rat (Kuhn et al. 1996). Chez la souris, il a été démontré que le nombre de cellules en division diminue de manière croissante entre l'âge de 1 et 9 mois (Ben Abdallah et al. 2010). La proportion des nouvelles cellules souches qui survivent pour devenir des neurones matures est réduite de moitié chez le rat (Tang et al. 2009). La survie de neurones immatures est

également diminuée au cours du vieillissement (Driscoll et al. 2006). Parmi les étapes clés du processus de neurogenèse, la prolifération cellulaire, la différenciation ainsi que la survie sont altérées au cours du vieillissement.

Age (en mois)	Etapes de la neurogenèse	Résultats	Références bibliographiques
25, 2	Prolifération Survie	↓ ↓	(Segovia et al. 2006)
19-20, 3	Prolifération	↓	(Cavarsan et al. 2013)
17, 5	Prolifération	↓	(Touyarot et al. 2013a)
24, 12, 6 semaines et 2 semaines	Prolifération	↓ dès 6 semaines	(Heine et al. 2004)
12-13, 5	Prolifération Survie	↓ ↓	(Maragno, Rodella, Silva Freitas, et al. 2015)
17, 3 semaines	Prolifération Différenciation	↓ ↓	(Touyarot et al. 2013a)

Tableau IV: Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets de l'âge sur la neurogenèse hippocampique. (↓ : diminution par rapports aux rats plus jeunes).

Les causes de cette diminution de la neurogenèse avec l'âge ne sont pas encore complètement élucidées. Il existe toutefois plusieurs théories. Le vieillissement atteint les cellules en division active et non les cellules radiales de type gliales. Une étude a montré que la diminution de la neurogenèse au cours de l'âge pouvait être la conséquence de l'augmentation de Dkk1 (Dickkopf-1), protéine exerçant un feedback négatif sur la neurogenèse (Seib et al. 2013). Pour information, Dkk1 est un inhibiteur de la signalisation Wnt (Wang et al. 2000), modulant la génération de nouveaux neurones immatures. Il a également été montré que les différents types morphologiques de cellules souches ne réagissent pas de manière uniforme au vieillissement et que la réduction de la neurogenèse agit de manière prépondérante et réversible sur les cellules souches horizontales (Sox2⁺) (Lugert et al. 2010). Rappelons que la prolifération cellulaire, la différenciation et la survie, sont diminuées au cours du vieillissement. Parmi les facteurs pouvant expliquer cette diminution, on identifie également l'augmentation de réactions inflammatoires dans le cerveau (Ogura et al. 1994; Viana et al. 2013), altérant également la neurogenèse hippocampique (Pour revue, Veena et al. 2011). La microglie étant formée par des cellules immunes dans le cerveau, apparait comme une source influençant négativement la neurogenèse (Pour revue, Valero et al. 2017). Lorsque la microglie est active, elle agit sur la neurogenèse par l'intermédiaire de réactifs oxydés ou la libération de cytokines. Cette

oxydation est produite par la présence de débris cellulaires, alors que les cytokines sont libérées par des changements systémiques comme l'inflammation ou le vieillissement. Les cytokines principales synthétisées par l'activation de la microglie, sont le TNF- α (Tumour Necrosis Factor- α), IL- β (Interleukine 1 β) et IL-6 (Interleukine 6) (Pour revue, Gebicke-Haerter 2001). Ces cytokines inhibent la différenciation des cellules en neurones immatures et favorisent la production d'astrocytes. Il existe cependant des facteurs de croissance pouvant être libérés par la microglie qui sont IGF-1 et le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) ayant des propriétés de protection des neurones.

D'un point de vue comportemental, le déficit d'apprentissage observé au cours du vieillissement est étroitement lié à une réduction de la neurogenèse chez le rat. Une étude a montré que les performances de mémoire en tâche de piscine de Morris étaient positivement corrélées au nombre de cellules marquées à la BrdU survivant trois semaines après la tâche, mais également au nombre de cellules exprimant du Ki67 étant un marqueur endogène de prolifération. Autrement dit, un niveau de neurogenèse élevé chez le rat âgé, pourrait prédire le maintien de bonnes performances cognitives malgré l'avancée dans l'âge (Drapeau et al. 2003).

Nous avons pu voir dans cette partie que différentes étapes de la neurogenèse étaient altérées au cours du vieillissement telles que **la prolifération, la différenciation et la survie**. De plus, **le déficit** des performances de **mémoire et d'apprentissage** pourrait être en partie expliqué par une **diminution de la neurogenèse**.

b) Vieillessement et BDNF

Le BDNF est un marqueur de neuroplasticité connu pour être altéré au cours du vieillissement chez l'Homme comme chez l'animal.

BDNF et vieillissement chez l'Homme

Des études chez l'Homme âgé ont montré une diminution de la concentration de BDNF dans le plasma entre 34-47 et 48-60 ans, et entre 20-33 et 48-60 ans (Lommatzsch et al. 2005). De manière intéressante, la diminution de BDNF dans le sérum est corrélée avec l'atrophie hippocampique (Erickson et al. 2010). De plus, la concentration de BDNF dans le sérum est

négativement corrélée avec l'âge chez des personnes âgées saines. Autrement dit, plus l'âge augmente moins il y a de BDNF. En outre, lorsque la population de personnes âgées saines est combinée avec celle des personnes âgées souffrant de dépression ou de démences, cette corrélation significative disparaît (Ziegenhorn et al. 2007), suggérant que la relation entre l'avancée dans l'âge et la diminution de BDNF ne serait valable que dans le vieillissement sain. De la même manière, une étude *post-mortem* ayant mesuré le niveau de transcription du *bdnf* et des récepteurs *TrkB*, a montré une diminution des ARNm pour les récepteurs *TrkB* au niveau de l'hippocampe qui a lieu tout au long de la vie. En revanche, le niveau de transcription du *bdnf* reste inchangé par l'avancée dans l'âge (Webster et al. 2006), suggérant que le vieillissement pourrait atteindre davantage la disponibilité des récepteurs du BDNF.

Malgré **les limites d'ordre éthique** exigées par les études chez l'Homme, la plupart des résultats tendent vers **une diminution claire du BDNF circulant**. Concernant le **BDNF dans l'hippocampe**, malgré le peu de données disponibles dans la littérature, ses effets physiologiques pourraient également être altérés via **la diminution de ses récepteurs associée à l'avancée dans l'âge**.

BDNF et vieillissement chez le rat

Les travaux réalisés chez le rat présentent des résultats controversés du fait de la diversité des techniques et de souches de rongeurs utilisées en laboratoire (Pour revue, Tapiarancia et al. 2008) (Tableau V). Dans cette partie, l'accent sera porté préférentiellement sur le BDNF et moins sur son récepteur. En effet, le BDNF est connu pour être une des molécules impliquées dans l'amélioration des performances cognitives au cours du vieillissement en réponse à un environnement stimulant (Cf. Effet de l'hébergement en milieu enrichi sur le vieillissement chez le rat).

Age (en mois)	Structures	Résultats	Références bibliographiques
17, 3	Hippocampe	=	(Kuga et al. 2018)
18, 12, 3	Hippocampe dorsal Hippocampe ventral Cortex frontal	= ↓ entre 18 et 3 mois ↓ entre 18 et 3 mois	(Calabrese et al. 2013b)
20, 3	Hippocampe	↓	(Belviranlı and Okudan 2018)
24, 2	Hippocampe	↑	(Silhol et al. 2007)
12, 3	Hippocampe	↑	(Sallaberry et al. 2013)
26-30, 3-6	Hippocampe Cortex frontal	↓ ↓	(Musumeci et al. 2015)

Tableau V : Recueil d'études chez le rat Wistar concernant les effets du vieillissement sur le niveau d'expression du BDNF. (↓ : diminution, = : pas de changement, ↑ : augmentation).

Deux études portant sur l'évolution du niveau d'expression du BDNF au cours de la vie dans différentes structures cérébrales chez le rat seront ensuite détaillées.

La première étude explorant l'évolution du BDNF dans sa forme protéique et ses transcrits entre le 1^{er} jour de vie et l'âge de 22 mois et à 8 âges différents dans l'hippocampe et l'hypothalamus, a montré une augmentation de la protéine BDNF dès le 7^{ème} jour de vie qui reste stable jusqu'à l'âge de 22 mois dans l'hippocampe, alors qu'aucune différence significative est observée au fil des âges concernant les transcrits. Dans l'hypothalamus, la protéine du BDNF augmente dès le 7^{ème} jour puis diminue ensuite à 2 mois et reste stable jusqu'à 22 mois d'âge, alors que les transcrits présentent une augmentation dès le 7^{ème} jour qui restent stables, puis tendent à diminuer légèrement entre 10 et 24 mois (Silhol et al. 2005). Cette étude tend à montrer que le BDNF n'est pas modifiée de manière uniforme dans les différentes structures du cerveau au fil des âges.

La seconde étude plus récente, porte sur l'évolution du BDNF au cours de la vie (de 6 à 24 mois) chez le rat dans deux structures majeures du cerveau impliquées dans la cognition. Alors que le niveau d'expression du BDNF mature n'est pas modifié dans l'hippocampe et le cortex entre 6 et 24 mois, le niveau d'expression du proBDNF est quant à lui augmenté dans l'hippocampe et diminué dans le cortex entre l'âge de 6 et 24 mois. Concernant la quantité de transcrits, une augmentation étant majorée par les exons 4 et 6, est observée dans le cortex à l'âge de 24 mois par rapport aux autres âges étudiés. En revanche, la transcription incluant tous les ARNm est diminuée entre 6 et 12 mois. Dans l'hippocampe, une forte diminution du

niveau de transcription du *bdnf* est observée entre 6 et 12 mois, puis se stabilise jusqu'à 24 mois. Les récepteurs TrkB affins pour le BDNF mature et p75 pour le proBDNF, apparaissent diminués dès l'âge de 12 mois, puis restent stables dans l'hippocampe et le cortex (Perovic et al. 2013). Cette étude suggère que l'avancée dans l'âge pourrait perturber l'étape de conversion du proBDNF en BDNF mature.

En somme, la diminution du BDNF observée le plus couramment dans le vieillissement serait la conséquence d'une diminution, d'une part des processus menant à la production de sa forme mature, d'autre part de la disponibilité de ses récepteurs assurant une partie des effets physiologiques du BDNF. L'altération du BDNF et de son récepteur au cours du vieillissement exercent des effets délétères sur des mécanismes de neuroplasticité fortement impliqués dans l'apprentissage et la mémoire, tels que la PLT. Il a été montré chez le rat âgé que le déficit de PLT était associé avec une diminution du niveau d'activation des récepteurs TrkB (Gooney et al. 2004).

Une perturbation de la disponibilité et/ou de l'efficacité du **BDNF** pourrait donc contribuer aux déficits **de mémoire et d'apprentissage au cours du vieillissement chez l'Homme et l'animal**.

II.5 Variabilité du vieillissement cognitif

Nous distinguons deux types de variabilités issues de deux observations possibles au sein des populations de personnes âgées.

- Tout d'abord, le vieillissement n'opère pas de manière uniforme sur les différentes fonctions cognitives, voire même sur les différentes formes de mémoire. Il est tout à fait possible de voir au sein d'un même individu de bonnes performances dans certaines tâches et moins bonnes dans d'autres tâches. Ceci est appelé variabilité intra-individuelle (Pour revue, Martin and Hofer 2004).
- Une des caractéristiques pouvant être observées chez les personnes âgées est une fluctuation des performances au sein d'une même tâche cognitive entre les différents items. Cela fait partie également de la variabilité intra-individuelle que l'on peut désigner par le terme d'inconsistance.

- Il peut également être observé dans un groupe d'individus âgés du même âge que les performances cognitives observées lors d'une tâche donnée et effectuée à une seule occasion, différent d'une personne à l'autre. C'est ce qu'on appelle la variabilité inter-individuelle communément désignée par le terme de diversité (Hale et al. 1988; Hultsch et al. 2002).

Afin de définir plus précisément ces deux concepts dans le cadre du vieillissement cognitif, la **variabilité intra-individuelle** correspond à une atteinte opérant de manière différée sur les fonctions cognitives au cours du vieillissement chez un même individu. Certaines échelles en neuropsychologie peuvent être utilisées pour évaluer l'ensemble des fonctions cognitives d'un individu. La dispersion entre les performances obtenues dans les différentes tâches s'avère être un bon indicateur du fonctionnement cognitif de la personne examinée. La **variabilité inter-individuelle** peut être définie par la différence des performances observée entre des individus d'un même âge. En effet, alors que des personnes âgées présentent de bonnes performances cognitives et se maintiennent en bonne santé physique jusqu'à un âge avancé, d'autres présentent plus rapidement des altérations cognitives et physiques pouvant impacter leur vie quotidienne (Ska and Joannette 2006).

II.5.1 Etudes chez l'Homme

Nous parlerons dans ce paragraphe de différences intra et inter-individuelles. Avec l'avancée dans l'âge les fonctions cognitives ne sont pas préservées de la même manière au sein d'un même individu mais également d'un individu à l'autre. Une étude a montré que les fonctions cognitives les plus sensibles à la variabilité interindividuelle étaient la mémoire, la vitesse de traitement et les habilités visuo-spatiales impliquant les fonctions exécutives (Hultsch et al. 2002; West et al. 2002). A l'inverse, les fonctions faisant d'avantage appel à l'intelligence dite cristallisée, comme les habilités de lecture, de vocabulaire ou de détection de similarités, apparaissent moins sensibles aux effets de l'âge et à cette variabilité interindividuelle (Christensen et al. 1999). Une étude longitudinale sur 5 ans de personnes âgées de 20 à 80 ans, montre d'une part que le rétrécissement des régions cérébrales observé au cours du vieillissement, à savoir le cervelet, l'hippocampe, le cortex frontal, le gyrus fusiform, le cortex temporal inférieur, visuel et entorhinal ; ne s'effectue pas à la même vitesse d'une région à l'autre. En effet, l'hippocampe et le cortex frontal sont les deux premières régions cérébrales à être concernées par une atrophie avec l'avancée dans l'âge (dès 20-30

ans), alors que le volume du cortex entorhinal commence à diminuer à un âge plus avancé, soit 60-70 ans. Il est à noter que le rétrécissement de l'hippocampe et du cervelet s'accélère également à un âge avancé (60-70 ans). De plus, ces modifications varient en intensité d'un individu à l'autre. Ces différences interindividuelles sont d'autant plus prononcées pour le cervelet, le cortex frontal, le gyrus fusiform, le cortex temporal inférieur et le cortex visuel (Raz et al. 2005). Une autre étude de Raz et son équipe, a montré que le volume du cortex frontal commençait à se rétrécir avant celui de l'hippocampe (Raz et al. 2004) (Figure 25).

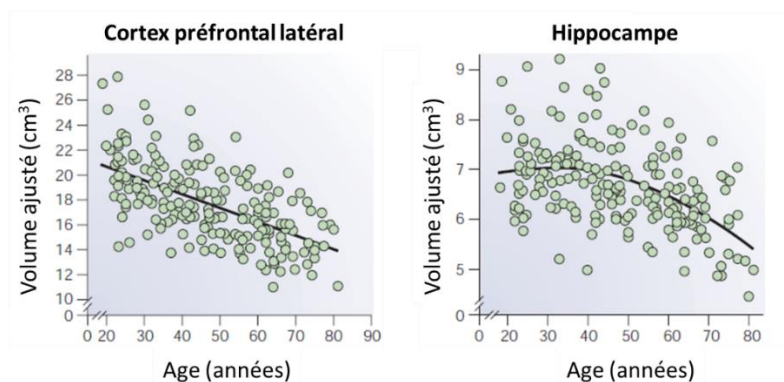


Figure 25: Diminution du volume du cortex préfrontal latéral et de l'hippocampe entre 20 et 80 ans selon (Raz et al. 2004).

Au-delà du cortex frontal et de l'hippocampe, une autre étude ayant utilisé la tractographie, montre que l'allongement du temps de réaction dans une tâche cognitive est corrélé avec la diminution de la matière blanche formant entre autre les connections intra et inter-hémisphériques (Moy et al. 2011). Cela suggère que le déficit cognitif observé au cours du vieillissement est associé avec de nombreuses modifications cérébrales n'impliquant pas seulement l'hippocampe et le cortex frontal.

II.5.2 Etudes chez le rat

De manière similaire à l'Homme, la variabilité intra- et inter-individuelle a été mise en évidence chez le rongeur. Concernant la variabilité intra-individuelle, le déclin cognitif associé au vieillissement chez l'animal n'atteint pas les fonctions cognitives avec la même intensité et au même moment. Le déficit peut varier d'un type de mémoire à l'autre comme chez l'Homme. La mémoire procédurale n'est pas affectée au cours du vieillissement, même à un âge très avancé, soit 28 à 30 mois chez le rat (Churchill et al. 2003). La mémoire spatiale quant à elle, est une des premières à décliner avec l'âge chez le rongeur (Lindner 1997). La variabilité inter-individuelle, ou l'hétérogénéité des performances cognitives au sein d'un groupe

d'animaux âgés, est un phénomène connu dans la littérature (Gage et al. 1984; Rapp and Amaral 1992). Cela amène certains auteurs à diviser le groupe d'animaux en deux, et à considérer un groupe d'animaux âgés non atteint *versus* atteint pour les analyses et l'interprétation des résultats (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). Cela peut permettre par le biais d'analyses de corrélations de mieux identifier les marqueurs neurobiologiques d'un vieillissement sans perturbations des fonctions cognitives. De manière intéressante, les animaux considérés comme préservés, peuvent parfois présenter des performances comparables à celles des jeunes animaux sains (Drapeau et al. 2003; Ménard and Quirion 2012; Yang et al. 2015).

II.6 Le vieillissement réussi

Le concept de vieillissement réussi s'est développé dans les années 80 avec les travaux de Rowe et Kahn. Il désigne un maintien des capacités fonctionnelles ou une atteinte très modérée de celles-ci, accompagné d'une absence de pathologies. Le vieillissement réussi concernerait 12 à 58 % de la population âgée. Ce concept ayant fortement évolué au fil des dernières années, n'est plus limité aux capacités fonctionnelles. Il intègre la qualité de vie de l'individu et sa santé mentale de manière plus large. Les critères essentiels les plus souvent retrouvés pour définir le vieillissement réussi sont : la satisfaction de vie, la longévité, l'absence d'incapacités, l'engagement actif dans la vie, l'autonomie et l'indépendance, la maîtrise et la capacité d'adaptation. Le vieillissement réussi est donc multidimensionnel (Pour revue, Deun and Gentric 2007). Un des enjeux majeurs actuels est d'identifier les facteurs prédictifs d'un « vieillissement réussi » et les mécanismes sous-jacents pouvant être mis en jeu (Beard et al. 2016). Nous avons vu dans la partie précédente qu'il existait une disparité de profils cognitifs pour un même âge, à la fois chez l'Homme et le Rongeur. Nous poursuivrons donc cette partie sur la théorie de la réserve afin d'expliquer cette variabilité interindividuelle.

II.6.1 Les théories de la réserve

Les études de neuropsychologie montrent que nous ne sommes pas égaux face au vieillissement cérébral et cognitif. Ainsi, certaines personnes vont pouvoir se maintenir en excellentes conditions jusqu'à un âge avancé alors que d'autres verront leurs performances cognitives baisser. Comme évoqué précédemment, cette disparité va croissante avec l'avancée dans l'âge (Ska and Joannette 2006). Cependant, il semblerait que la relation de cause

à effet entre une détérioration cognitive et des modifications cérébrales n'ait pas été totalement élucidée. Une étude chez 10 femmes âgées ne présentant aucun signe clinique d'une détérioration cognitive, avait notamment révélé lors des examens *post-mortem* une physiopathologie caractéristique du stade avancé de la maladie d'Alzheimer (Katzman et al. 1989). C'est à partir de cette dissociation entre la présence d'une lésion et l'absence de symptômes que l'existence de facteurs protecteurs préalables a été suggérée. Le concept de « réserve » a donc été proposé pour expliquer une plus grande résistance aux atteintes neuropathologiques constatée chez certains sujets. Cette réserve pourrait être le résultat d'un style de vie riche, basé sur la pratique d'une activité physique, de loisirs et d'un niveau d'éducation élevé. En effet, il existerait un délai entre l'atteinte cérébrale et les signes cliniques. La quantité de réserve pourrait définir ce délai (Figure 26). Plus le niveau de « réserve » est élevé, plus l'individu développera des signes cliniques tard, alors qu'à l'inverse, si le niveau de « réserve » est bas, les signes cliniques apparaîtront plus tôt. La réserve désigne la capacité à maintenir des performances notamment cognitives, préservées malgré une atteinte cérébrale avérée.

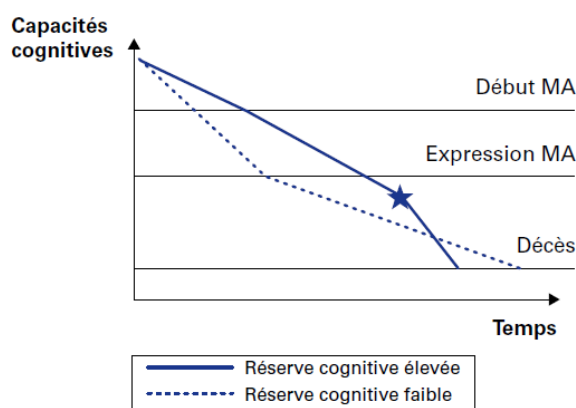


Figure 26: Illustration de la notion de réserve dans le cadre de la maladie d'Alzheimer issue de la revue (Kalpouzos et al. 2008). Le trait bleu plein indique la progression des capacités cognitives (ordonnées) au fil du temps (abscisses) chez des sujets avec un haut niveau de réserve. Le trait bleu en pointillés, indique à l'inverse, la progression des capacités cognitives d'individus présentant un faible niveau de réserve.

Cette théorie distingue en réalité deux composantes, non mutuellement exclusives de la réserve.

Dans la **théorie du modèle passif** (Pour revue, Satz 1993) (Figure 27), le seuil critique à partir duquel la quantité de détérioration cérébrale va atteindre le fonctionnement cognitif, serait identique pour chaque individu, ce qui équivaut à dire que les effets de lésions

cérébrales seraient les mêmes d'une personne à l'autre. Les différences entre individus pour pallier aux effets de ces lésions, résideraient seulement dans la capacité cérébrale globale préexistante. On parle dans ce cas de quantité de neurones ou connexions disponibles.

A l'inverse, la **théorie du modèle actif** (Pour revue, Stern 2002; Brickman and Stern 2009) (Figure 27), stipule que chaque individu réagit différemment à une atteinte cérébrale en utilisant des réseaux neuronaux alternatifs. Ce modèle implique à la fois des processus dynamiques, mais également statiques étant donné que la quantité de neurones ou de connexions disponibles peuvent varier au cours du temps (Stern 2002). Dans ce cas de figure, le seuil critique à partir duquel les signes cliniques apparaissent diffère d'un individu à l'autre. Les processus mis en œuvre sont également dynamiques à l'inverse de la théorie des modèles passifs. La réserve cognitive pourrait ainsi être reliée à la capacité d'optimiser ses performances par le recrutement de réseaux cérébraux différents et/ou l'utilisation de stratégies cognitives alternatives. L'approche de ces deux modèles a permis la détermination de la réserve statique (réserve cérébrale) et dynamique (réserve cognitive) que l'individu se constitue lui-même au cours de sa vie.

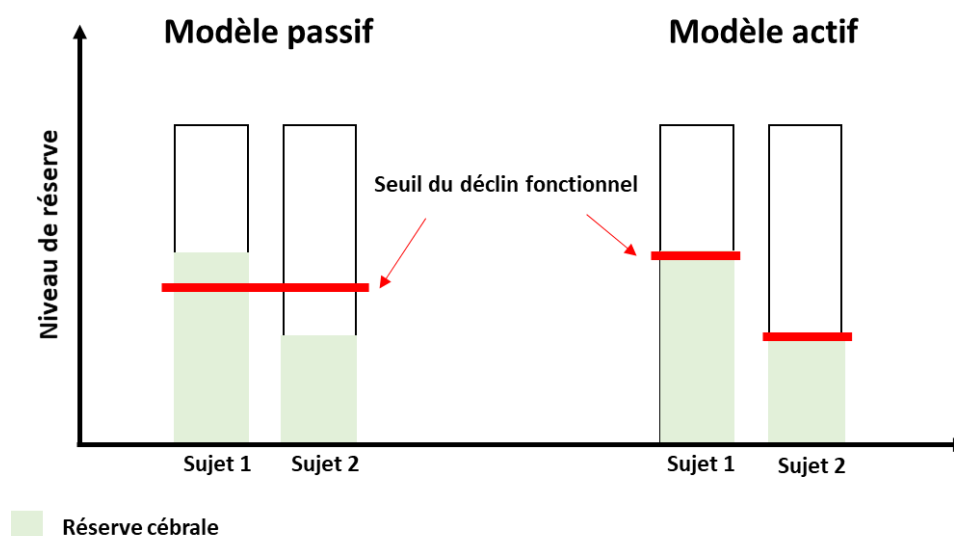


Figure 27: Schéma regroupant les deux théories des modèles passifs et actifs de la réserve inspiré de la revue (Stern 2002). La partie gauche du graphique illustre le modèle passif de la réserve. Dans ce modèle, le seuil à partir duquel le déclin fonctionnel est présent (barre horizontale rouge) est le même d'une personne à l'autre. En revanche, l'âge d'apparition des manifestations cliniques diffère d'une personne à l'autre dépendamment de capacités cognitive préexistantes (réserve cérébrale). La partie droite du graphique illustre le modèle actif de la réserve. Dans ce modèle, le seuil d'apparition du déclin fonctionnel diffère d'un individu à l'autre pouvant s'expliquer par des processus à la fois dynamiques (réserve cognitive) et statiques (réserve cérébrale).

Au-delà de la maladie d'Alzheimer, le concept de « réserve » a été également appliqué au vieillissement normal (Kalpouzou et al. 2008).

Basé sur des travaux en psychologie expérimentale, le concept de **réserve** reste **abstrait et très théorique**. Nous allons aborder à présent **les substrats cérébraux** d'un niveau de **performances cognitives** encore **préservées à un âge avancé**.

II.6.2 Substrats cérébraux du vieillissement réussi

a) Chez l'Homme

Des études en neuroimagerie chez l'Homme montrent qu'ils existent des différences anatomo-fonctionnelles entre les individus âgés ayant des performances cognitives préservées *versus* déficitaires. L'étude de Cabeza, conceptualisant le modèle HAROLD « Hemispheric Asymmetry Reduction in Old Adults » selon lequel le maintien de bonnes performances cognitives à un âge avancé serait dû à la mise en place de processus compensatoires, décrit deux profils d'activité cérébrale en fonction du niveau de performances. Les résultats de cette étude montrent qu'au cours d'une tâche de mémoire, les individus âgés ayant des performances altérées, présentent une activation unilatérale du cortex frontal pouvant être comparable aux sujets jeunes. A l'inverse, les personnes âgées ayant des performances préservées, présentent une activation bilatérale des régions frontales. Ces résultats suggèrent que le maintien de bonnes performances au cours du vieillissement normal, met en jeu des réseaux cérébraux compensatoires (Cabeza 2002) (Figure 28).

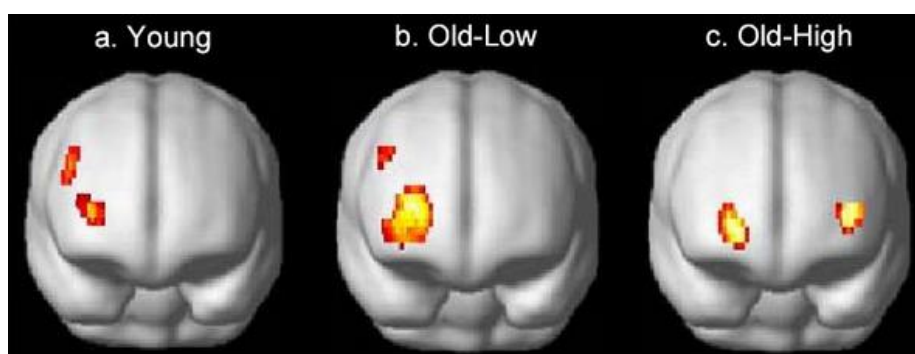


Figure 28: Illustration des résultats issus de l'étude (Cabeza 2002).

D'un point de vue de la connectivité cérébrale, des études plus récentes ont montré que les personnes âgées ayant un haut niveau de réserve cognitive, présentaient une activation du réseau de repos comparable à celle des individus jeunes (Mevel et al. 2010). De la même manière, les personnes âgées présentant de bonnes performances en tâche de

compréhension de discours, montrent une basse activation des régions cérébrales impliquées dans ce traitement cognitif associée avec l'activation de régions appartenant au réseau de repos. Inversement les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et troubles cognitifs légers (MCI) présentent une désactivation des régions du réseau de repos et une activation accrue des régions impliquées dans le traitement cognitif en cours (Bosch et al. 2010).

Ces études issues de la neuroimagerie montrent que **le maintien des performances cognitives** à un âge avancé, requière la mise en place de processus compensatoires impliquant les régions du **réseau cérébral par défaut** ainsi qu'une **activation plus large** de certaines **régions sensibles aux effets de l'âge telles que le cortex frontal**.

b) Chez le rat

Les travaux chez l'animal étant complémentaires aux études cliniques, ont permis d'identifier des marqueurs neurobiologiques du vieillissement réussi dans des zones précises du cerveau ayant un rôle important dans la cognition. L'identification de ces marqueurs passe d'abord par un classement des animaux selon leur niveau de performances cognitives. Une étude chez le rat âgé a mis en évidence que les animaux considérés comme ayant des performances préservées présentent une augmentation de la prolifération cellulaire et de la survie des neurones matures au niveau du gyrus denté de l'hippocampe par rapport aux animaux avec des performances altérées (Drapeau et al. 2003). Plusieurs autres mécanismes et/ ou marqueurs de neuroplasticité ont été identifiés comme étant impliqués dans le vieillissement réussi chez le rat. En effet, le niveau de performances d'apprentissage en tâche de piscine de Morris est associé avec une augmentation du niveau d'expression des récepteurs mGluR5 interagissant avec les récepteurs NMDA impliqués dans la PLT, mais également d'autres marqueurs tels que Homer1, 1b/c, PKC α , mTOR, p70S6K et CREB et des gènes d'activation immédiate Arc/ Arg3.1 dont le rôle dans la consolidation de la mémoire spatiale est connu (Ménard and Quirion 2012). D'autres travaux ont également montré l'implication de certaines marques épigénétiques dans la région hippocampique dans le vieillissement réussi chez le rat marquées par de bonnes performances en tâches de piscine de Morris (Castellano et al. 2012). D'autres travaux qui ne seront pas détaillés ont également mis en évidence des liens entre le niveau de performances à un âge avancé chez le rat et l'excitabilité neuronale au niveau de l'hippocampe (Lee et al. 2005; Yang et al. 2013; Tran et al. 2018).

Nous avons pu voir dans cette partie qu'il existait **des marqueurs neurobiologiques** dans **l'hippocampe** associés au **vieillissement réussi** ayant un rôle important dans les processus de **neuroplasticité**.

c) Les déterminants du vieillissement cognitif réussi

Un des objectifs majeurs de la recherche actuelle est l'identification de facteurs favorisant un vieillissement réussi, caractérisé par le maintien d'un bon fonctionnement cognitif, émotionnel, moteur et sensoriel malgré l'avancée dans l'âge. Cela peut passer par la compréhension de facteurs génétiques combinés avec des facteurs environnementaux. Lors de ce chapitre, nous aborderons dans un premier temps les facteurs génétiques du vieillissement réussi chez l'Homme et l'animal, puis les facteurs environnementaux propres à chacune des deux espèces.

II.6.3 Facteurs génétiques du vieillissement réussi

La probabilité de vivre longtemps tout en préservant le fonctionnement du cerveau est en partie influencée par les gènes.

a) Facteurs génétiques du vieillissement réussi chez l'Homme

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement d'une maladie neurodégénérative. Il reste cependant difficile d'identifier la part de la génétique dans le vieillissement cognitif du fait d'une influence de l'environnement, de la mise en place de processus d'adaptation ainsi que de la survenue de maladies. Néanmoins, des études familiales portant notamment sur des jumeaux ou des cas d'adoption, permettent de distinguer les facteurs génétiques des facteurs environnementaux. Une étude réalisée sur 2721 jumeaux âgés, a montré par des analyses de covariances, que les gènes comptaient pour 21% dans de bonnes performances cognitives, alors que l'environnement compte pour 78% et l'âge pour 1-2% (Gurland et al. 2004). Ces études ont notamment permis d'identifier certains gènes impliqués dans le vieillissement réussi (Pour revue, Glatt et al. 2007).

Il existe aujourd'hui des évidences scientifiques selon lesquelles la durée de vie (Cournil and Kirkwood 2001), l'intelligence (McGuffin 2008) et le risque de développer une maladie neurodégénérative, sont déterminés en partie par des facteurs héréditaires (St George-Hyslop 2000; Cooper 2001; Vaughan et al. 2001). Il existent des gènes tels que

l'apolipoprotéine E (Apo E) connus pour avoir une influence sur le vieillissement en général et sur le développement de maladies neurodégénératives (Smith 2000; Pour revue, Mattson et al. 2002). Trois allèles de l'apolipoprotéine E codent pour des protéines contenant deux aminoacides différents. Il a été décrit que les individus possédant l'allèle E4 avaient non seulement une durée de vie réduite (Heijmans et al. 2000), mais également un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer (Katzman 1994), ainsi qu'un déclin cognitif plus important (Bretsky et al. 2003).

D'autres gènes codant pour des hormones de croissance (Bartke et al. 2001) et des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (Pour revue, Caruso et al. 2001) ont également été identifiés pour avoir une influence sur la longévité.

La variabilité héréditaire des gènes mitochondriaux codant pour des protéines impliquées dans la phosphorylation oxydative, peut également contribuer au vieillissement (de Benedictis et al. 2000) et à la pathogenèse de maladies neurodégénératives (Ozawa 1997). Il a également été montré qu'une accumulation de mutations de l'ADN codant pour des gènes mitochondriaux, était un facteur majeur du processus de vieillissement (Ozawa 1997).

b) Facteurs génétiques du vieillissement cognitif réussi chez le Rongeur : Modèle du rat LOU/C/Jall

Pour comprendre les facteurs génétiques du vieillissement réussi et ainsi mieux identifier les événements spécifiques conduisant au vieillissement chez l'Homme, il est crucial de développer des modèles animaux en laboratoire présentant un vieillissement réussi (Masoro 1991). Chez le rat, plusieurs souches sont couramment utilisées pour l'étude du vieillissement cognitif, à savoir les souches Wistar, Sprague Dawley, Long Evans ou Fischer 344. Celles-ci présentent un déficit cognitif autour de l'âge de 12-15 mois (Aitken and Meaney 1989; Bizon et al. 2009; Hullinger and Burger 2015; Fuchs, Cosquer, et al. 2016), différemment de la souche LOU/C/Jall dont les performances cognitives peuvent rester préservées jusqu'à l'âge de 24-26 mois (Kollen et al. 2010a; Paban et al. 2013). Ce chapitre mettra donc l'accent sur cette souche décrite comme un modèle intéressant pour l'étude du vieillissement réussi (Alliot et al. 2002; Kollen et al. 2010b; Dubeau et al. 2011; Turpin et al. 2011). Pour commencer, les rats LOU/C/Jall dérivés génétiquement de la souche Wistar, ont une médiane de vie de 29 mois pour les mâles et de 33-34 mois pour les femelles (Alliot et al. 2002). Les rats Wistar quant à eux, présentant une médiane de vie de 24 mois (Zimmerman et al. 2003),

soit beaucoup plus courte. La souche LOU/C/Jall a l'avantage de ne pas développer de pathologie avec l'âge telle que l'obésité, le diabète ou les tumeurs. De plus, les fonctions cognitives telles que la mémoire restent préservées jusqu'à un âge relativement avancé (24 mois) comparé à d'autres souches comme les rats Wistar dont les performances commencent à diminuer dès un âge autour de 15 mois (Costa et al. 2012). Pour ajouter à cela, l'altération de certains processus de neuroplasticité associée au vieillissement tels que le mécanisme de PLT, n'est pas manifestée chez cette souche même à l'âge de 28 mois (Kollen et al. 2010a). Une étude intéressante a comparé les performances comportementales des rats LOU/C/Jall avec celles des rats Wistar, puis identifié des gènes potentiels pouvant être impliqués dans le vieillissement réussi chez le rat (Paban et al. 2013). En association avec des performances en tâche de mémoire de travail spatiale préservées à l'âge de 25 mois chez le rat LOU/C/Jall, les gènes identifiés se trouvent principalement dans le cortex frontal et l'hippocampe. Certains sont impliqués dans différents processus biologiques tels que des mécanismes inflammatoires, mitochondriaux, et de neuroplasticité. L'utilisation de cette souche de rat de laboratoire a permis des avancées scientifiques sur les facteurs génétiques du vieillissement réussi.

Nous avons vu dans cette partie qu'il existait chez **l'Homme et l'animal des gènes** impliqués dans **le maintien d'un bon fonctionnement cognitif** à un âge avancé. Nous savons toutefois que la **diversité des profils de vieillissement cognitif** peut aussi s'expliquer par **l'environnement**. Dans le prochain chapitre, les facteurs environnementaux du vieillissement réussi seront présentés.

II.6.4 Facteurs environnementaux du vieillissement réussi

Chez l'Homme comme chez l'animal, des facteurs relatifs au mode de vie ont été clairement identifiés comme favorisant le vieillissement réussi.

a) Facteurs environnementaux du vieillissement réussi chez l'Homme

Chez l'Homme, les facteurs les plus clairement identifiés comme favorisant le vieillissement cognitif sont relatifs au mode de vie en générale, à savoir le niveau d'éducation, les activités sociales et intellectuelles, ainsi que les loisirs (Pour revue, Fillit et al. 2002). Dans

ce paragraphe, l'accent sera porté sur le niveau d'éducation et la profession, puis ensuite sur l'activité physique et artistique.

Niveau d'éducation et vieillissement cognitif

Le niveau d'éducation, faisant référence au nombre d'années d'études et au dernier diplôme obtenu, apparaît comme un élément pouvant positivement influencer les performances cognitives, même à un âge avancé. Faire huit années d'études ou plus est associé à un maintien de bonnes performances cognitives au cours du vieillissement, évaluées au moyen du test Mini Mental State Examination (MMSE) permettant une évaluation globale du fonctionnement cognitif. Au-delà de 9 années d'études, il n'y a pas de plus-value concernant la réduction du déclin cognitif (Lyketsos et al. 1999). De manière intéressante, une étude a montré par le biais d'analyses de régressions linéaires, que parmi les différents facteurs environnementaux (niveau d'éducation, activités de loisirs, activité physique et sollicitations professionnelles), le niveau d'éducation est le facteur qui contribue le plus à un bon fonctionnement cognitif au cours du vieillissement, suivi des activités de loisirs (Rouillard et al. 2017).

Profession et vieillissement cognitif

Le travail est considéré comme l'une des occupations principales de la vie. En effet, plusieurs études montrent que le niveau de sollicitations intellectuelles d'un métier pourrait prédire à long terme les effets du vieillissement sur la cognition. Une étude a montré chez 386 personnes âgées de 77 ans ou plus, que la profession exercée au début de la vie adulte favorise un bon fonctionnement cognitif à un âge avancé (Andel et al. 2007). De manière intéressante, un métier impliquant une demande cognitive forte pourrait être un facteur déterminant des performances cognitives élevées à un âge avancé indépendamment du niveau d'éducation et d'intelligence (Potter et al. 2008). A l'inverse, une étude a montré que les individus ayant des professions impliquant moins d'engagement intellectuel complexe comme par exemple le métier d'agriculteur, présentaient un risque plus élevé de développer un déclin cognitif à un âge avancé (Li et al. 2002).

Activité physique et artistique des personnes âgées

L'activité physique peut être définie comme l'augmentation d'énergie dépensée afin de produire des mouvements corporels. Des études épidémiologiques ont montré qu'une

activité physique incluant des exercices diversifiées et effectués sur une période de plusieurs mois, démarrant à partir de 66-70 ans, pouvait améliorer remarquablement les performances cognitives notamment dans des tâches faisant appel aux fonctions exécutives. De plus, les femmes apparaissent davantage influencées que les hommes (Colcombe and Kramer 2003). De la même manière, une méta-analyse a rapporté qu'un mois ou plus d'aérobic démarré à un âge avancé, est suffisant pour exercer des effets bénéfiques sur les fonctions exécutives, la vitesse de traitement et la mémoire (Smith et al. 2011). Des études en neuroimagerie ont montré que les effets bénéfiques de l'activité physique sur les fonctions cognitives des personnes âgées, s'accompagnaient de modifications cérébrales au niveau structural et fonctionnel. En effet une étude chez des femmes âgées a montré que 24 semaines de fitness à raison de 50-80 minutes par jour et trois fois par semaine, augmentait le volume hippocampique alors qu'en absence d'exercice physique, la réduction du volume de cette même structure se poursuit entre ces deux âges (Kim et al. 2017). Chez les personnes âgées de 67 ans déclarant pratiquer une activité physique, le volume de l'amygdale droite et du noyaux accumbens gauche est plus important que le groupe ne déclarant pas pratiquer d'activité physique (Yamamoto et al. 2017). Une autre étude a montré qu'un an de pratique d'exercice physique suffisait pour augmenter le volume hippocampique de 2% associé à une augmentation de la concentration de BDNF dans le sérum. De plus, une amélioration des performances en tâche de mémoire spatiale ont également été rapportées (Erickson et al. 2011). Les effets de la pratique d'une activité physique sur les fonctions cognitives au cours du vieillissement, reposeraient sur des effets antioxydants et une meilleure vascularisation de l'hippocampe (Burdette et al. 2010). De plus, l'activité physique améliorerait les processus de dégradation de la protéine A β amyloïde, étant fortement impliquée dans la maladie d'Alzheimer (Radak et al. 2010).

Au-delà de la littérature citée ci-dessus, il semblerait que l'activité physique en musique, autrement dit la danse, exerce des effets bénéfiques complémentaires à l'activité physique seule. Il a été démontré que 18 mois de danse chez des personnes âgées ayant entre 63 et 80 ans, augmentait le volume du *gyrus denté* hippocampique gauche et du *subiculum* droite associés à un meilleur contrôle postural (Rehfeld et al. 2017). Une autre étude en neuroimagerie (tractographie) ayant comparé différents type d'interventions chez des personnes âgées actives (activités de marche avec ou sans compléments alimentaires ou de

danse), a montré que les personnes ayant subi une intervention portée sur la danse présentaient des performances en vitesse de traitement meilleures. De plus, cette amélioration des performances est associée à une augmentation du volume du *fornix* (étant connectée au le lobe temporal) contrairement aux autres groupes montrant une diminution de ce même volume sur 6 mois (Burzynska et al. 2017). Il semble ainsi que la danse ait des vertus particulières sur les performances cognitives comparée à des sports plus conventionnels tels que la marche.

Des études ont montré que la musique avait des vertus spécifiques sur le déclin cognitif observé au cours du vieillissement. Le dernier chapitre de l'état de l'art de ce travail sera dédié à la musique et son intégration dans le vieillissement cognitif.

b) Facteurs environnementaux du vieillissement réussi chez le rat **Effet de l'hébergement en milieu enrichi sur le vieillissement chez le rat**

L'environnement dans lequel évolue un animal de laboratoire, fait l'objet de plus en plus d'études avec l'augmentation des préoccupations au sujet du bien-être animal. L'environnement enrichi possède trois composantes principales : **L'environnement structural** qui est d'ordre matériel, fait référence aux objets disponibles dans la cage. Cela peut être des objets dans lesquels l'animal se réfugie ou à l'inverse qu'il peut manipuler. **L'environnement social** désigne la présence d'autres animaux permettant des interactions sociales. Cela ajoute également un enrichissement sensori-moteur supplémentaire grâce aux contacts sociaux comme le toucher, l'audition, la vue ou l'olfaction. **L'activité** permet à l'animal de faire de l'exercice ou d'être engagé dans une tâche cognitive faisant appel aux capacités d'apprentissage. Ce qui est partagé entre les trois composantes citées ci-dessus reste l'aspect sensoriel (The Guide for Care And Use of Laboratory Animals, 1996). Au vu de la littérature actuelle sur le sujet, nous savons qu'il existe de nombreuses stratégies d'hébergement en milieu enrichi pouvant à terme avoir des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives associés à l'implication de certains mécanismes neurobiologiques.

C'est en 1947 que le chercheur Donald Hebb a découvert que les rats élevés en milieu domestique résolvaient mieux des tâches dans des labyrinthes que des rats hébergés au laboratoire. C'est dans les années 60 que le paradigme d'hébergement en milieu enrichi a été

mis à l'épreuve par la comparaison de rats hébergés dans des cages standards avec des rats hébergés dans des cages équipées de jouets colorés, échelles et tunnels. Cela a par conséquent mené à des recherches ayant montré que l'hébergement en milieu enrichi provoque un épaissement du cortex cérébral (Diamond et al. 1964). L'environnement enrichi (EE) fait référence à un milieu d'hébergement complexe (Figure 29) dans lequel l'animal va davantage être stimulé au niveau social, sensoriel, cognitif et moteur par rapport à des conditions d'hébergement dites standards (ES). Les moyens utilisés pour induire un milieu enrichi peuvent être de différentes formes et varient considérablement d'un laboratoire à l'autre. La durée d'exposition à l'EE influence également les effets comportementaux et neurobiologiques de ce mode d'hébergement, y compris chez l'animal adulte comme montré par des travaux du laboratoire (Leger et al. 2015). Malgré l'absence d'un réel consensus sur un milieu enrichi optimal, celui-ci apporte davantage de nouveauté et de complexité par le biais de stimulations sociales, sensorielles, physiques et cognitives et pourrait être transposable aux études portant sur les effets de la stimulation par l'environnement chez l'Homme.

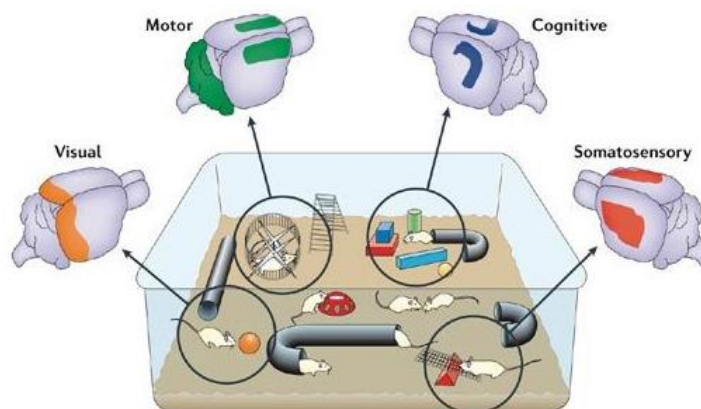


Figure 29: Illustration d'un hébergement en EE d'après la revue (Nithianantharajah and Hannan 2006).

L'environnement enrichi induit une activation neuronale en stimulant différentes régions cérébrales. Des stimulations d'ordre visuelles et tactiles activent le cortex somatosensoriel et visuel alors que la présence d'une roue active le cortex moteur et le cervelet, ce qui permet le développement d'aptitudes motrices. Différents objets présents dans la cage permettent l'encodage d'informations relatives aux cartes spatiales, la reconnaissance d'objet, la nouveauté ainsi que la modulation de l'attention. Des régions

cérébrales tel que l'hippocampe de manière conjointe avec d'autres régions sont alors activées grâce au milieu d'hébergement (Pour revue, Nithianantharajah and Hannan 2006).

Les effets bénéfiques de l'EE sur les fonctions cognitives en conditions physiologiques ou physiopathologiques, ont fait leur preuve dans de nombreux travaux notamment dans l'étude du vieillissement. La diversité de ces études s'inscrit dans la durée d'exposition, l'âge des rongeurs, ainsi que l'âge d'exposition. Pour autant, la plupart d'entre elles montrent des effets bénéfiques de l'EE sur le déclin cognitif lié à l'âge.

Effet de la durée d'exposition à l'EE instaurée chez le rat jeune sur le déclin cognitif lié à l'âge

Les effets bénéfiques d'une exposition à long-terme à l'EE chez le Rongeur âgé ont été montrés de manière claire. Deux études chez le rat Long Evans ayant été exposés à un EE dès l'âge d'un mois et testés en tâche de piscine de Morris aux âges de 4, 13 ou 25 mois, ont montré que le déclin des performances de mémoire à long-terme récente (1 jour) observé à l'âge de 25 mois, était absent chez des rats hébergés en EE. En revanche, les performances de mémoire à long-terme ancienne (25 jours) sont améliorées par un EE seulement chez les rats de 4 et 13 mois, et déclinent à l'âge de 25 mois quel que soit les conditions d'hébergement (Harati et al. 2013) (Figure 30).

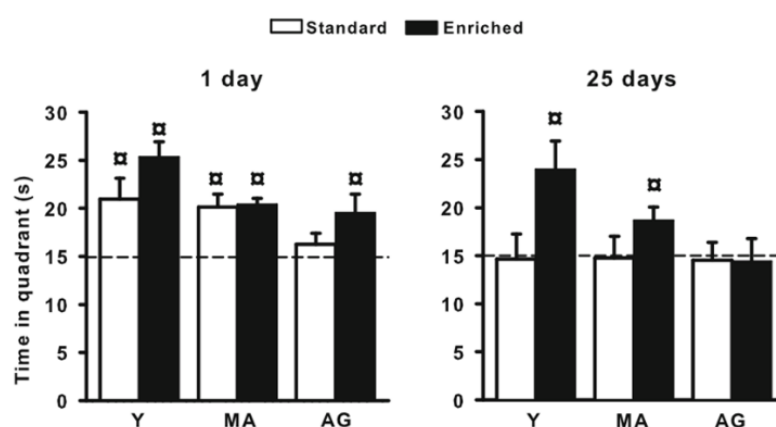


Figure 30: Illustration des effets d'une exposition à long terme à l'EE sur les performances de mémoire spatiale à long terme récente et ancienne chez le rat vieillissant, issue de l'étude (Harati et al. 2013). Le graphique de gauche présente les performances en tâche de mémoire spatiale avec un délai de rétention d'un jour (mémoire à long-terme récente). Le graphique de droite présente les performances en tâche de mémoire spatiale avec un délai de rétention de 25 jours (mémoire à long-terme ancienne). Les graphiques présentent le temps passé dans le quadrant-cible durant le probe test en tâche de piscine de Morris. Y (Young) : Rats de 4 mois, MA (Middle-Age) : Rats de 13 mois, AG (Aged) : Rats de 25 mois.

En outre, une exposition à l'EE induite dès un âge jeune et se poursuivant pendant 18 mois, augmente les performances en tâche de reconnaissance d'objet associé à une augmentation de la prolifération cellulaire et de la différenciation en neurones immatures au niveau de l'hippocampe chez le rat Wistar de 22 mois (Leal-Galicia et al. 2008). De manière intéressante et au-delà des effets d'une exposition à long terme, d'autres études ont montré également qu'une exposition à court terme à l'EE démarrée plus tardivement, pouvait exercer des effets bénéfiques sur les performances cognitives au cours du vieillissement. Etant donné que l'âge du début de l'exposition est généralement déjà avancé dans le cas d'un protocole d'exposition à court-terme dans l'étude du vieillissement, nous aborderons dans le paragraphe suivant, les effets d'une exposition à l'EE tardive exercés sur le vieillissement.

Effet d'une exposition tardive à l'EE sur le vieillissement cognitif chez le rat

Les effets bénéfiques d'une exposition à un EE chez le rongeur ont également été décrits, même lorsque celle-ci est induite à un âge auquel un déficit cognitif est déjà présent. Une étude chez le rat a montré qu'une exposition à un EE démarrée à l'âge de 18 mois, pouvait améliorer les performances d'apprentissage spatial à l'âge de 24 mois, en association avec une augmentation de la neurogenèse hippocampique, de marqueurs de synaptogenèse dans l'hippocampe, du niveau d'expression du proBDNF, de la transcription du *bdnf* et de marqueurs épigénétiques (Neidl et al. 2016). Des effets bénéfiques de l'exposition à l'EE démarrée tardivement et sur une courte durée (allant de quelques semaines à 2 mois et demie) sur les performances comportementales ont également été décrits par les études citées ci-après. Les mécanismes neurobiologiques identifiés comme pouvant être impliqués dans ces effets bénéfiques sont des régulations épigénétiques du *bdnf* (Morse et al. 2015), des facteurs de transcription, des mécanismes de plasticité synaptique (DLT et PLT) (Stein et al. 2016) et la neurogenèse hippocampique (survie cellulaire) (Speisman, Kumar, Rani, Pastoriza, et al. 2013b).

De manière contrastée avec les études citées, il a été montré que l'amélioration des performances comportementales par l'exposition à l'EE, était visible seulement chez les rats âgés (24 mois) dont les performances sont encore préservées à l'âge de 17 mois (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). Pour ajouter à cela, deux études de notre laboratoire chez la souris montrent, qu'une exposition de 6 mois, mais pas de 3 mois, améliore les performances comportementales dans des tâches de navigation (Bouet et al. 2011; Freret et al. 2012),

suggérant que les effets bénéfiques de l'EE dépendent de la durée d'exposition lorsque celui-ci démarre à un âge avancé.

De manière intéressante **l'exposition à un EE** chez le Rongeur âgé, **même initiée à l'âge d'apparition du déficit cognitif**, présente des **effets bénéfiques sur** ce dernier au cours du vieillissement en modulant certains mécanismes ou marqueurs de neuroplasticité tels que la **neurogenèse ou le BDNF**. Cependant, ces effets bénéfiques de l'exposition à un EE, pourraient dépendre **du statut cognitif des animaux au moment du début de l'exposition**.

Effet de l'activité physique sur le vieillissement chez le rat

Des études sur les bienfaits de l'activité physique sur les performances cognitives au cours du vieillissement chez le rat ont également fait leur preuve. De nombreux protocoles d'exercice physique existent en laboratoire, à savoir l'exercice physique forcé (tapis roulant) ou volontaire (roue dans la cage), pouvant être induit à des fréquences et durées différentes. Une exposition tardive à de l'exercice physique améliore fortement les performances en mémoire des animaux âgés, associé à une augmentation de l'efficacité des mécanismes de neuroplasticité. En effet, 4 mois et demi d'hébergement dans une cage avec une roue, améliore les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale allant jusqu'à 24h de délai de rétention en tâche de piscine de Morris associé à une augmentation de la prolifération cellulaire hippocampique (Speisman, Kumar, Rani, Foster, et al. 2013). De la même manière, 3 mois d'exposition à un exercice physique induits par la présence d'une roue dans la cage, contrebalancent le déficit de performances en tâche de reconnaissance de place observé au cours du vieillissement chez le rat de 23 mois. Cependant, la mémoire de reconnaissance d'objet est ni affectée par le vieillissement ni par l'exercice physique (Siette et al. 2013). De manière intéressante, une période plus courte d'exercice physique (1 mois et demi) effectué 30 minutes par jour chez le rat de 24 mois, suffit pour réduire le déficit des performances en tâche de mémoire spatiale. De plus, ces effets sont associés à une diminution du processus d'apoptose et une augmentation de la neurogenèse hippocampique (Kim et al. 2010). De la même manière, une autre étude a montré que 4 à 6 minutes par jour d'exercice physique à intensité modérée durant 5 semaines chez le rat de 24 mois, améliore l'apprentissage et la mémoire spatiale avec 24h de délai de rétention associé à l'augmentation des marqueurs de

neuroplasticité tels que la signalisation AKT, le facteur de transcription CREB ainsi que l'expression du BDNF dans l'hippocampe (Aguiar et al. 2011).

Au-delà des mécanismes de plasticité présents dans l'hippocampe, une étude intéressante a montré l'influence des marques épigénétiques au niveau du cortex frontal. Quatorze jours d'exercice physique quotidien chez le rat de 21 mois, augmente l'acétylation des histones H4. La même étude a montré que les marques épigénétiques réprimant la transcription de gènes tels que les DNMT3b, sont augmentées suite à une seule séance d'exercice physique. De manière intéressante, cette augmentation disparaît suite à 14 jours d'exercice physique quotidien. Il semblerait donc que le cortex frontal soit également une région cible des bienfaits de l'exercice physique sur le vieillissement, avec une sensibilité particulière à la durée (Cechinel et al. 2016). En somme, chez le Rongeur, il existe tout comme chez l'Homme des effets bénéfiques clairs de l'exercice physique sur le déclin des performances cognitives associés à une augmentation de l'efficacité des mécanismes sous-tendant la neuroplasticité.

Au-delà de **l'EE et de l'exercice physique**, il existe d'autres types de stimulations environnementales ayant montré des **effets bénéfiques sur les performances cognitives** telle que **l'enrichissement auditif et la musique chez le Rongeur**. Si quelques études montrent des effets bénéfiques de la pratique de la musique ou de l'activité physique en musique sur le déficit cognitif lié à l'âge chez l'Homme, **aucune n'a à ce jour exploré les effets d'une exposition à la musique dans des modèles de vieillissement chez le Rongeur.**

III. La musique

III.1 La musique chez l'Homme – Généralités et aspects culturels

Selon le Larousse, la musique est définie à la fois comme « la science des sons sous le rapport de la mélodie et du rythme », ainsi que l' « Art qui permet à l'homme de s'exprimer par l'intermédiaire des sons ; production de cet art, œuvre musicale ». Au-delà d'une structure acoustique, la musique est la base d'un phénomène de l'expérience subjective de l'Homme. Etant très complexe, la musique est devenue une discipline à part entière dans le domaine des neurosciences cognitives. De plus, elle s'est montrée comme un outil intéressant pour l'étude de la cognition et des émotions chez l'Homme. La musique fait partie de l'histoire et de la nature humaine. Le premier instrument de musique date d'il y a maintenant 30 000-40 000 ans, et cela fait plus de 100 000 ans que l'espèce *Homo sapiens* est capable de produire de la musique. La pratique d'un instrument est propre à l'Humain, alors que la perception de certaines composantes de la musique est partagée entre différentes espèces animales.

III.2 Perception de la musique

III.2.1 Aspects physique du son

D'un point de vue physique, une onde sonore va être produite par un objet en mouvement. De manière dépendante de la pression de l'air, les molécules vont alors être comprimées ce qui va créer une vibration acoustique. Cette vibration met en mouvement notre tympan, étant le point de départ de la stimulation de l'oreille et de la perception de l'information sonore. Un son se caractérise par trois éléments :

Sa fréquence : Elle correspond au nombre de vibrations par seconde. S'il y en a peu, on entend un son grave alors que s'il y en a davantage, on entend un son aigu. Elle s'exprime en Hertz (Hz). L'oreille humaine perçoit les sons entre 20 Hz et 20 000 Hz allant de la fréquence la plus grave à la plus aiguë. Nous appelons infrasons les sons dont la fréquence est inférieure à 20 Hz, et ultrasons, les sons dont la fréquence est supérieure à 20 000 Hz. Les infrasons et ultrasons ne sont pas audibles par l'oreille humaine.

Son intensité : Elle dépend de l'amplitude de la vibration. Plus elle est importante, plus le son est fort, alors que plus elle est faible, plus le son est faible. On l'exprime en décibel (dB). L'oreille Humaine capte des niveaux d'intensité acoustique compris entre 0 et 120 dB. Au-delà de 120 dB, les sons peuvent détruire l'oreille interne de manière irréversible.

Sa durée : Elle dépend du temps pendant lequel le milieu est perturbé. L'unité utilisée est la seconde.

L'onde acoustique se propage dans l'air à 340 m/s et dans l'eau à 1500 m/s. Dans le vide dépourvu de matière, aucun son ne se propage. Notre environnement est composé d'une grande variété de sons plus ou moins fréquents. Nous donnerons comme exemple ici, le son pur, le bruit blanc, la musique et la parole.

- Le son pur est un son d'une seule fréquence. EX : la note LA des musiciens étant aussi la tonalité de référence du téléphone fixe.
- Le bruit blanc est composé de l'ensemble des fréquences d'une manière relativement uniforme. EX : un bec de gaz
- Le son musical varie avec la mélodie, le morceau choisi et l'instrument utilisé.
- La parole est composée des sons complexes et variés que nous ne détaillerons pas dans ce travail.

III.2.2 Composition de la musique

Selon l'*Oxford English Dictionary*, la musique est « l'art ou la science de combiner les sons de la voix ou des instruments en visant la beauté ou la cohérence formelle de l'expression des émotions ». Ce sont des stimuli périodiques formés de répétitions complexes de fréquences différentes qui déclenchent une sensation d'harmonie chez l'Homme. Une sensation de mélodie apparaît lorsqu'ils sont émis séquentiellement. Nous décrirons quelques caractéristiques fondamentales de la musique ci-dessous.

La note : Elle réfère à la hauteur du son pouvant être grave ou aigu. Elle est représentée sur une partition musicale sous forme de symboles qui va à la fois donner sa hauteur et sa durée. Une note musicale est composée de plusieurs fréquences. La fréquence la plus basse appelée fréquence fondamentale, est celle qui permet de définir la **hauteur** du son. Plus cette fréquence est basse, plus la note perçue est grave. La **durée** d'une note correspond au temps durant laquelle, elle est perçue.

Le timbre et l'intensité : la fréquence fondamentale est associée à d'autres fréquences, nommées harmoniques qui varient en fonction de la source sonore (instrument de musique et voix). C'est ce qui va déterminer le **timbre**. Il y a ensuite l'intensité correspondant à la force avec laquelle on sollicite l'instrument.

La mélodie et l'harmonie : La mélodie est caractérisée par une succession de notes dont l'air est agréable à entendre. L'harmonie désigne la formation des accords et de leur enchaînement.

Le rythme et le tempo (Figure 31) : Le rythme est l'organisation hiérarchique et temporelle des éléments composant la musique. Le tempo (ou pulsation) est la vitesse d'exécution de la musique. Il est composé de 4 éléments fondamentaux : Les intervalles de temps (Figure 31A), les groupements cycliques (Figure 31B) et la vitesse exprimée en nombre de battements par minute (bpm) (Figure 31C).

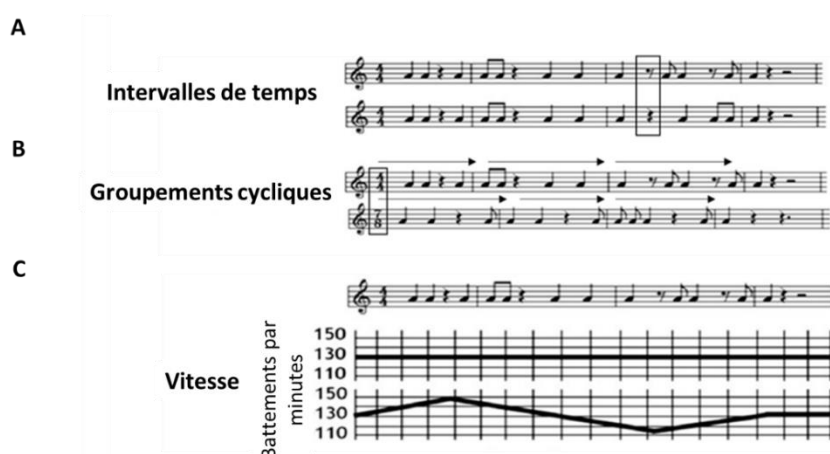


Figure 31: Exemple de portées musicales pour illustrer les différents éléments composant la musique. (A) Deux portées musicales diffèrent par leurs intervalles de temps. Dans la portée du haut, entouré en noir, se trouve un « soupir » comptant un demi-temps (soit la moitié du temps pour réaliser une note) pendant lequel aucune note n'est jouée, alors que dans la portée du bas, entouré en noir, un « silence » compte un temps (soit le temps pour réaliser une note) pendant lequel aucune note n'est jouée. (B) Deux portées musicales diffèrent par leurs groupements cycliques (montrés par les flèches noires) séparés par des barres verticales départageant la portée. Dans la portée du haut, il faudra 4 temps, alors que dans la portée du bas il faudra 3 temps et demi par groupement cyclique. (C) Une portée musicale avec en dessous, la vitesse (exprimée par le nombre de battements par minute : bpm) à laquelle elle est jouée par l'instrument. Sur la portée du haut, le morceau est réalisé à 130 bpm alors que sur la portée du bas, la vitesse varie de 130 à 150 bpm.

III.2.3 Physiologie de l'audition

a) Chez l'Homme

Le système auditif est composé de 3 parties principales : **L'oreille externe** est composée du conduit auditif extérieur jouant un rôle de résonateur et d'intermédiaire entre l'extérieur et l'oreille interne. **L'oreille moyenne** assure le passage de l'onde sonore entre l'oreille externe et l'oreille interne allant d'un milieu aérien à un milieu liquidien. Elle a également un rôle d'amplificateur sonore. **L'oreille interne** est formée d'un système complexe de canaux avec notamment le système vestibulaire et la cochlée le long de laquelle se trouvent

les cellules ciliées étant les récepteurs auditifs. La cochlée est le siège de la transduction mécano-électrique permettant une transformation de la stimulation auditive en message nerveux. Lorsque la pression acoustique est transmise aux liquides de l'oreille interne par l'intermédiaire de l'étrier, l'onde de pression va déformer la membrane basilaire en un lieu qui dépend de la fréquence. Les fréquences aiguës agissent à la base de la cochlée et les fréquences graves à l'apex. C'est ce qu'on appelle la tonotopie cochléaire mise en évidence par Békésy (Prix Nobel 1961). Les fréquences sont donc détectées par un code précis ayant une place particulière le long de la cochlée. Les fréquences inférieures à 200 Hz vont être détectées par des neurones qui vont agir de manière synchrone avec l'extrémité apicale de la membrane basilaire (Kiang et al. 1965). Lorsqu'un son parvient à l'individu, le nerf auditif amène le signal des cellules ciliées de la cochlée vers le noyau cochléaire où les informations acoustiques projettent vers une autre structure nucléaire du tronc cérébral. Les signaux venant du noyau cochléaire ventral voyagent vers le complexe olivaire supérieur comprenant trois sous-groupes distincts importants : l'olive supérieure latérale, le complexe olivaire supérieur médial et le noyau médial du cortex trapézoïde qui sont impliqués dans la localisation des sons dans l'espace. Le complexe olivaire supérieur envoie des projections dans le *colliculus* inférieur, pendant que le noyau cochléaire dorsal projette directement vers le *colliculus* inférieur. A partir du *colliculus* inférieur, les messages auditifs passent par le corps géniculé médial (étant une sous-région du thalamus) qui en retour projette vers le cortex auditif primaire localisé dans le lobe temporal (Pour revue, Caspary et al. 2008; Javitt and Sweet 2015) (Figure 32).

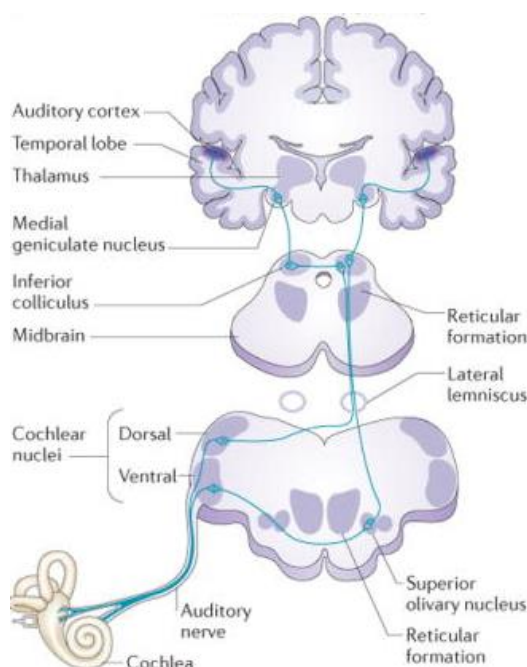


Figure 32: Description schématisée de la voie ascendante auditive chez l'Homme issue de la revue (Caspary et al. 2008b). Les cellules ciliées de la cochlée envoient les informations acoustiques vers le noyau cochléaire où les informations sont projetées vers le noyau auditif du tronc cérébral. Le nerf auditif forme des synapses au niveau du noyau dorsal et ventral donnant lieu à deux voies : la voie du noyau cochléaire ventral amenant les informations acoustiques vers le *colliculus* inférieur par l'intermédiaire du noyau olivaire supérieur et du *lemniscus* ; la voie du noyau cochléaire dorsal projetant directement vers le *colliculus* inférieur. Les informations en provenance du *colliculus* inférieur, arrivent ensuite dans le noyau du corps géniculé médial situé dans le thalamus, qui les envoie ensuite vers le cortex auditif primaire situé dans le lobe temporal.

b) Chez le Rongeur

La principale caractéristique qui différencie le Rongeur de l'Homme se trouve dans les premières étapes du traitement auditif. Rappelons qu'une des caractéristiques basiques communes à tous les sons est la fréquence. Le cerveau est capable de les extraire de manière très affinée. Cependant la sensibilité à un rang de fréquences varie d'une espèce à l'autre. Pour un rapide rappel, l'oreille humaine est sensible à des sons compris entre 20 Hz (0.020 KHz) et 20 kHz. Certaines espèces animales perçoivent des rangs de fréquences comparable aux humains comme les cochons guinéens (Heffner et al. 1971), alors que d'autres sont sensibles à des fréquences allant bien au-delà de ce que perçoit l'oreille humaine. Les rats et souris peuvent entendre des sons allant jusqu'à 70-80 kHz, mais contrairement à l'Humain, leur seuil de sensibilité minimum est plus élevé (Taaseh et al. 2011). Autrement dit, le seuil en termes de fréquences à partir duquel les sons peuvent être perçus est plus élevé chez le Rongeur que chez l'Homme, en revanche, les rongeurs peuvent percevoir des sons appartenant à des rangs de fréquences plus élevés que l'Homme (Figure 33).

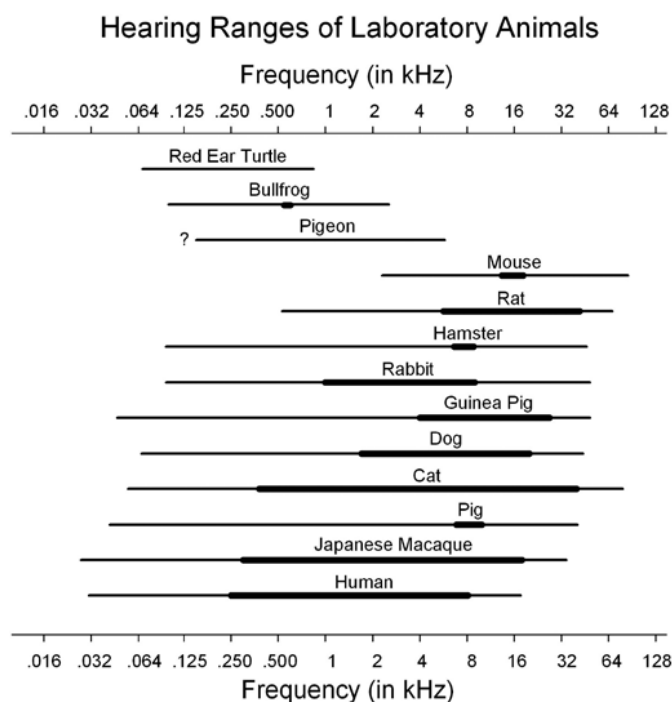


Figure 33: Illustration de la perception des rangs de fréquences chez différentes espèces utilisées en laboratoire en comparaison à l'Humain, issue de la revue (Heffner and Heffner 2007a). Les lignes fines désignent les rangs de fréquences pouvant être perçus à 60 dB ; les lignes épaisses désignent les fréquences pouvant être perçues à 10 dB. Concernant les pigeons, le (?) illustre que les données sont encore incomplètes et ne permettent pas à ce jour de déterminer les fréquences qu'ils peuvent percevoir.

Au niveau du système auditif, il existe des similarités entre l'Homme et le rongeur avec toutefois une spécialisation cochléaire pour des sons de hautes fréquences chez le petit animal (Fay 1988; pour revue, Pérez-González and Malmierca 2014). La sensibilité aux fréquences dépend de l'anatomie de la cochlée et des caractéristiques physiques de la tête qui peuvent différer entre les espèces (Heffner and Heffner 2007b).

En somme, ce qui différencie l'Homme du rongeur est la **sensibilité aux différents rangs de fréquences**.

III.2.4 Perception du son et de la musique

a) Perception de la musique chez l'Homme

De plus en plus d'études en sciences cognitives s'intéressent à la musique chez l'Homme ; cependant, l'interprétation des résultats reste complexe du fait de l'aspect culturel, contextuel et historique de la musique qui doit également être pris en compte (Cross 2012). Pour ajouter à cela, lorsque la thématique de la musique est abordée chez l'Homme, vient la question de la musicalité et du développement de sa perception. On entend par musicalité, le

caractère musical et harmonieux de la musique. Une des interrogations est portée sur le caractère inné ou acquis de l'Homme à percevoir la musique (Pour revue, Marcus 2012). Communément, ce qui est considéré comme inné, est inévitable, universel et n'implique pas de processus d'apprentissage. Les origines évolutives de la musique dépendent de ce qu'implique la musicalité. Il découle de la composante culturelle de la musique, une réalité selon laquelle son interprétation et son style diffèrent d'un pays à l'autre. Il existe quelques études aujourd'hui au sujet de la perception des signes de musicalité chez le nouveau-né permettant d'identifier le caractère inné de la musique. Il a en effet été montré que les nouveau-nés pouvaient dès un âge précoce, percevoir certaines composantes de la musique, à savoir la mélodie (Saffran and Griepentrog 2001; Trainor et al. 2002), les rythmes (Honing et al. 2009) ainsi qu'effectuer des mouvements corporels en réponse à de l'écoute musicale (Phillips-Silver and Trainor 2005).

Concernant les régions du cerveau, il n'existe pas un « centre de la musique » à proprement parler, mais un ensemble de régions activées pendant l'écoute et/ou la pratique que l'on peut retrouver dans des activités cognitives plus générales comme par exemple les habilités langagières (Pour revues, Peretz and Zatorre 2005; Zatorre and Gandour 2008), ou la mémoire (Groussard et al. 2010).

b) Perception du son et de la musique chez l'animal

Notons que la capacité de langage par la parole comme moyen de communication chez l'Humain, n'est que le résultat de raffinements phylogénétiques issus de productions vocales plus anciennes et de perceptions partagées entre les primates (Owren et al. 2011). Une étude a mis en évidence que les primates non-Humain sont sensibles aux variations de groupes de rythmes, mais pas à la régularité qui structure le rythme (Honing et al. 2012). En effet, cette habilité serait réservée aux oiseaux ayant la capacité d'apprendre à générer des sons vocaux par imitation (Pour revue, Fitch 2009). De manière intéressante, de par leur capacité à percevoir le rythme, ces espèces sont également capables de coordonner un comportement moteur avec des stimuli rythmiques. Cela a été mis en évidence chez le perroquet et le cacatoès (Patel et al. 2009; Schachner et al. 2009). Si on se concentre davantage sur le rongeur, leur communication passe par l'utilisation de sons appartenant entre autre aux ultrasons (Allin and Banks 1971; Blumberg et al. 1992). Une étude en laboratoire chez le

Rongeur a montré qu'une exposition à des ultrasons fait office d'environnement stressant (Sales et al. 1988) de la même manière que le bruit blanc. Il a également été montré qu'une exposition à du bruit blanc à 90-95 dB chez la rate durant la grossesse, exerce un stress dont les effets se répercutent sur la progéniture marqués par une réduction du comportement locomoteur dans le test de l'openfield à l'âge de 2 mois (Poltyrev et al. 1996). Une autre étude a montré qu'en présence de bruit blanc dont les fréquences sont comprises entre 7 et 14 kHz et à une intensité comprise entre 70 et 104 dB, les souris adoptent un comportement d'évitement (Mollenauer et al. 1992). Pour terminer ce paragraphe, une étude montre que les rats sont capables de faire des distinctions entre les différents types de patterns de sons à savoir le bruit blanc, la musique, des voix humaines ou encore la radio. En effet, les rats présentent un comportement d'évitement face à du bruit blanc par rapport à de la musique pop ou des voix humaines. De manière générale, les rats préfèrent le silence à tout autre types de sons (Krohn et al. 2011).

Différemment des espèces, dont la communication est sous-tendue par des vocalisations perceptibles par l'Homme et comportant un rang de fréquences similaire à celui de la musique, **la perception de la musique chez le Rongeur est encore peu étudiée**. En revanche, les Rongeurs sont capables de différencier les types de sons, à savoir **la musique du bruit blanc**.

c) Les effets de la musique sur la cognition

La musique apparait comme un outil thérapeutique à action non pharmacologique intéressant dans le domaine des neurosciences. Il existe aujourd'hui des études chez l'Homme ayant montré ses bienfaits en conditions physiologiques ou physiopathologiques ; en revanche chez le Rongeur, il s'agit d'une approche en émergence avec toutefois un ensemble d'études ayant montré des effets bénéfiques de l'exposition à la musique sur la cognition en conditions saines ou pathologiques. Nous aborderons au cours de ce chapitre les effets de la musique sur la cognition chez l'Homme et l'animal.

III.2.5 Les effets de la musique sur la cognition chez l'Homme

a) Musique, émotions et stress chez l'Homme

Il est bien connu que la musique génère des émotions chez l'Homme, qu'elle soit à valence positive ou négative. En effet, une étude réalisée chez le patient nommé SM, souffrant d'une atrophie bilatérale de l'amygdale étant la structure cérébrale clé des émotions, a montré que ce patient ne parvenait pas à déterminer la valence émotionnelle de la musique que les sujets sains qualifient comme effrayante ou triste. De plus, le patient SM confond la musique triste et relaxante. La deuxième expérience de cette étude a permis de montrer que le patient SM était capable de reconnaître une musique triste ou joyeuse en se basant sur sa structure même comme le tempo. Cette étude présente la musique comme un des outils potentiels pour étudier les conséquences d'une lésion de l'amygdale sur le fonctionnement de la cognition émotionnelle chez l'Homme (Gosselin et al. 2007). La musique peut également être associée au plaisir. En effet une étude en neuro-imagerie a montré que lors de l'écoute d'une musique plaisante, une activation du circuit méso-limbique de la dopamine était observée. Ce sont les régions cérébrales les plus impliquées dans les sensations de plaisir et la récompense (Menon and Levitin 2005). Au-delà de la sensation de plaisir, l'exposition à de la musique dans un contexte stressant fait baisser le niveau d'anxiété. Une étude a montré que lorsque des patients, allant subir une craniotomie éveillée, pouvaient écouter de la musique de leur choix dans la salle d'attente et durant l'intervention, le score d'anxiété mesuré par le test « State-Trait Anxiety Inventory » était diminué par rapport aux patients n'étant pas exposés à de la musique. Ce résultat est associé à une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine (Wu et al. 2017).

b) Musique, mémoire et neuroplasticité chez l'Homme

Dans le domaine des neurosciences cognitives, la musique devient un outil méthodologique intéressant pour l'évaluation de la mémoire. L'hippocampe droit ainsi que le gyrus frontal inférieur gauche fonctionnent de manière anti-corrélées au cours d'une tâche de reconnaissance de séquences musicales. Lorsque la séquence musicale est reconnue, l'hippocampe droit est activé à l'inverse du gyrus frontal gauche (Watanabe et al. 2008). Au-delà du traitement des séquences musicales par le cerveau, il a également été montré dans une approche inverse que la musique exerçait un effet à long terme sur les capacités de mémoire chez l'Homme. Une étude en IRMf a mis en évidence chez les musiciens de

meilleures performances de mémoire épisodique verbale associée à des activations du cortex occipital bilatéral (Huang et al. 2010). Une autre étude en IRMf a montré qu'au cours d'une tâche de mémoire musicale, les jeunes adultes ayant démarré la musique vers l'âge de 8 ans et sans interruption par la suite, montraient une meilleure familiarité avec les morceaux diffusés de manière associée avec un rappel d'éléments contextuels. La présence de musique fait intervenir la mémoire épisodique en ranimant des souvenirs associés à une mélodie musicale particulière. Cette particularité présente chez les musiciens par rapport aux non-musiciens est associée à l'activation accrue d'un grand nombre de régions cérébrales impliquées dans la mémoire autobiographique telles que l'hippocampe et le gyrus frontal médian (Groussard et al. 2010) (Figure 34).

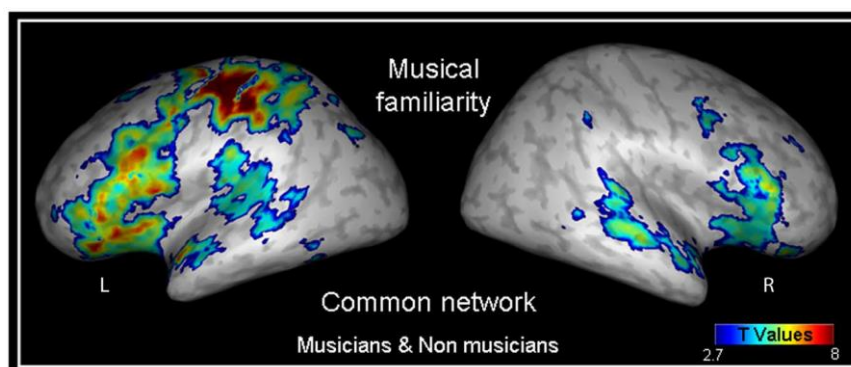


Figure 34: Illustration des résultats d'une étude en IRMf chez des musiciens et non-musiciens, au cours d'une tâche de familiarité de mélodies musicales issue de l'étude (Groussard et al. 2010).

Une autre étude en neuroimagerie menée dans l'équipe du professeur Platel à Caen chez le jeune adulte, a montré que les individus pratiquant régulièrement un instrument de musique à raison de plusieurs fois par semaine depuis plus de 10 ans, montraient une augmentation du volume des régions appartenant au réseau cérébral par défaut (Fauvel et al. 2014), dont on sait qu'un grand nombre est impliqué dans les fonctions cognitives (Pour revue, Mevel et al., 2010). De par ses effets à long terme sur le cerveau, la musique apparaît comme un outil prometteur pour la constitution d'une réserve (Pour revue, Fauvel et al. 2013).

c) La musique comme prédicteur du vieillissement réussi chez l'Homme ? **Effets de la pratique d'un instrument sur le vieillissement chez l'Homme**

Les travaux ayant montré l'influence de la musique dans le vieillissement réussi chez l'Homme sont récents et encore peu nombreux. Cependant, des travaux intéressants allant en faveur des bienfaits de la musique ont montré que la pratique d'un instrument débutant à

un âge jeune et persistant dans le temps (> 10 ans), pouvait améliorer les performances de mémoire verbale, les aptitudes visuo-spatiales et de planification à un âge avancé, soit 60-83 ans (Hanna-Pladdy and MacKay 2011; Hanna-Pladdy and Gajewski 2012). Il a également été montré chez des musiciens professionnels de plus de 65 ans, que les performances en tâche de mémoire de travail et les capacités visuo-spatiales étaient meilleures que celles des non musiciens. En revanche, les performances en tâche de mémoire épisodique restent inchangées entre les musiciens et non musiciens (Grassi et al. 2017). En outre, les personnes âgées ayant débuté la pratique d'un instrument de musique avant l'âge de 14 ans sur une période supérieure à 5 ans, présentent une amélioration de la rapidité de compréhension orale qui se montre altérée avec l'âge, associée avec une augmentation des réponses évoquées du cortex auditif (Bidelman and Alain 2015).

Au-delà de la constitution de la réserve au cours de la vie, une étude chez des personnes âgées d'environ 70 ans et novices dans la pratique d'un instrument de musique, a montré que 6 mois de pratique du piano à raison de 3h par semaine, amélioreraient les performances dans deux tests neuropsychologiques évaluant la vitesse de traitement visuel, les habiletés de planification, la concentration et l'attention (Trial Making Test et Digit Symbol). De plus, ces effets bénéfiques persistent 3 mois après l'arrêt de la pratique (Bugos et al. 2007). Ces études suggèrent que la pratique d'un instrument démarrée à l'âge jeune ou même avancé, exerce des effets bénéfiques sur des processus de haut niveau tels que les fonctions exécutives, lesquelles sont très sensibles aux effets de l'âge. Les effets bénéfiques de la pratique d'un instrument sont donc attribuables à des fonctions cognitives plus générales permettant de répondre aux exigences de la vie quotidienne.

Au-delà des effets décrits de la musique sur le fonctionnement cognitif, il a également été montré que la pratique d'un instrument pouvait exercer un rôle sur le bien-être émotionnel même à un âge avancé (Grau-Sánchez et al. 2017). En contrepartie, une étude a montré chez des personnes âgées n'ayant pas auparavant pratiqué d'instrument de musique, que la pratique du piano intensive sur une période de deux semaines, pouvait exercer un effet bénéfique sur les aptitudes musicales. En revanche, cette pratique n'avait pas d'effet sur la perception de soi, ni l'intensité du stress (mesuré par le niveau de cortisol dans la salive) (Bugos et al. 2016). Les études citées ici ne concernent que les effets de la pratique d'un instrument.

d) Effets de l'écoute de la musique sur le vieillissement chez l'Homme

Les études ayant évalué les effets d'une écoute musicale sur le vieillissement cognitif chez l'Homme sont rares. En effet, seuls les effets immédiats d'une écoute à court terme ont été étudiés. Ainsi, la réalisation d'une tâche cognitive avec un fond de musique classique, améliore les performances cognitives des individus âgés de 70 ans comparés à ceux ayant réalisé la tâche en absence de fond musical ou en présence de bruit blanc. Cette amélioration concerne la mémoire déclarative et la vitesse de traitement (Bottiroli et al. 2014). Au-delà des fonctions cognitives, les effets de l'écoute musicale sur le bien-être des personnes âgées ont été démontrés. L'écoute de la musique est une activité commune chez les personnes âgées. Cette dernière déclenche des émotions positives et améliore le bien-être psychologique (Laukka 2007).

Le lien existant entre la **musique et les fonctions cognitives** chez l'Homme pourrait s'expliquer par la présence de **prédispositions génétiques** pour les habiletés musicales. Il a été montré que certains gènes considérés comme **gènes de la musique**, sont également impliqués dans des **fonctions cognitives plus globales** permettant **l'apprentissage et la mémoire** (Oikkonen et al. 2016). De la même manière, la pratique d'un instrument solliciterait des zones du cerveau, qui sont communes à celles impliquées dans certaines fonctions cognitives comme l'hippocampe. Pour résumer, la **pratique d'un instrument de musique démarrée tôt au cours de la vie** et durant **une longue période, améliore** les fonctions cognitives faisant appel au **fonctionnement exécutif** ainsi que **la mémoire**. Les effets de la **pratique régulière d'un instrument démarrée à un âge avancé** ont également été décrits. Les études ayant examiné les **effets d'une écoute musicale**, n'ont pas encore investigué ses **effets à long terme sur la cognition** au cours du **vieillissement**.

III.2.6 Les effets du son et de la musique sur la cognition chez le Rongeur

Les études ayant utilisé l'exposition à la musique comme forme d'enrichissement environnemental chez le Rongeur sont à ce jour encore peu nombreuses.

a) Musique et anxiété chez le Rongeur

Les effets de la musique constatés chez le Rongeur sont également visibles sur des fonctions non cognitives comme l'état d'anxiété. Deux études ont montré que la musique de

Mozart apportait des effets bénéfiques sur la régulation de la pression sanguine chez le rat hypertendu. En effet, une exposition de 120 minutes, fait significativement diminuer la pression sanguine et augmente le taux de calcium dans le sérum. De plus, ces effets perdurent encore 2h après la fin de la période d'exposition. De manière associée avec ces effets, le niveau de dopamine dans le néostriatum mesuré par immunohistochimie est augmenté (Sutoo and Akiyama 2004). L'exposition à la musique chez le rat, agit donc sur le système dopaminergique. Ces effets bénéfiques dépendent des rangs de fréquences. Par exemple, la réduction de la pression sanguine par la musique est observée davantage lorsque les sons appartiennent à des rangs de hautes fréquences que de basses fréquences (Akiyama and Sutoo 2011). Il a également été montré que la musique pouvait exercer des effets anxiolytiques chez la souris. Une étude ayant utilisé un modèle transgénique de souris présentant un niveau élevé d'anxiété (souris homozygotes BDNF^{Met/Met} issues de croisements de souris BDNF know-out présentant le polymorphisme Val66Met), a mis en évidence les effets anxiolytiques de 3 semaines d'exposition quotidienne à la musique. Ces effets bénéfiques sont marqués par une diminution du comportement de type anxieux caractérisé par une augmentation de l'exploration dans les tests d'openfield et du labyrinthe en croix surélevée. Ces résultats ne sont pas retrouvés chez les souris hétérozygotes (BDNF^{+/-}). De plus, une augmentation de l'expression du BDNF est observée chez ces souris homozygotes BDNF^{Met/Met} exposées à la musique. Ce modèle de souris étant très intéressant pour l'étude des prédispositions génétiques à l'anxiété et la dépression (Chen et al. 2006), la présence d'effets bénéfiques de la musique sur les caractéristiques comportementales de ce type de souris, pourrait suggérer un rôle antidépresseur de la musique (Li et al. 2010). Les études chez le rongeur sur l'état émotionnel vont donc dans le même sens que les observations chez l'Humain.

b) Musique, mémoire et neuroplasticité chez le Rongeur

Les études ayant mis en évidence les bénéfices d'une exposition à la musique sur la mémoire et l'apprentissage chez le Rongeur, ont été réalisées en période prénatale, à un âge jeune ou adulte. Nous présenterons dans ce paragraphe les études chez le Rongeur ayant examiné les effets de la musique en démarrant par les effets d'une exposition prénatale, puis post-natale, allant de l'animal d'âge jeune à adulte.

Effets d'une exposition prénatale à la musique chez le Rongeur

Une exposition à de la musique à 65 dB, à raison d'une heure par jour durant la période prénatale chez le rat, améliore les performances d'apprentissage spatial évaluées au moyen du test du labyrinthe en T et augmente la prolifération cellulaire au niveau du gyrus denté hippocampique à l'âge de 21 jours (Kim et al. 2006). Ces mêmes auteurs ont montré dans une autre étude et avec les même conditions d'exposition une augmentation de la neurogenèse dans le cortex moteur et somatosensoriel chez les rats exposés à la musique (Kim et al. 2013). Pour ajouter à cela, des changements morphologiques au niveau du cortex pariétal marqués par une augmentation de la densité cellulaire, ont été observés sur des fœtus de rats à 21 jours de gestation issus de rates exposées à de la musique depuis le 2^{ème} jour de la période gestationnelle (Sheikhi and Saboory 2015). Chez le rat jeune adulte de 3 mois, il a été montré qu'une exposition à de la musique de Mozart *in utero* et maintenue 60 jours après la naissance à raison de 12h par jour, améliorerait les performances d'apprentissage spatial en tâche de labyrinthe en T, comparé à une exposition à de la musique de Glass (style minimaliste) ou du bruit blanc (Rauscher et al. 1998). En somme, l'exposition à de la musique classique en période prénatale chez le Rongeur, améliore les performances de mémoire spatiale associé à une augmentation de la neurogenèse hippocampique. En revanche, les résultats au sujet du BDNF, étant pourtant un marqueur de plasticité, sont moins prometteurs au sujet des effets de la musique. Chez la souris, une étude montre qu'une exposition à de la musique de Mozart durant 7 jours *in utero* et persistant durant les 60 premiers jours de vie, améliore les performances d'apprentissage spatial en tâche de labyrinthe en croix. En revanche, cette amélioration n'est pas associée avec des modifications du niveau d'expression du BDNF dans l'hippocampe. Par ailleurs, une diminution de ce même marqueur accompagné d'une augmentation du niveau d'expression des récepteurs TrkB est observée dans le cortex de souris ayant été exposées à la musique (Chikahisa et al. 2006).

Effets d'une exposition post-natale à la musique chez le Rongeur d'âge jeune et adulte

Les travaux de l'équipe de Xing, montrent qu'une exposition à de la musique de Mozart démarrée du jour de la naissance et maintenue jusqu'au 98^{ème} jour de vie, améliore les performances d'apprentissage et de mémoire spatiale en tâche de piscine de Morris. Ces effets comportementaux sont associés avec une augmentation de la neurogenèse hippocampique, à savoir une augmentation de la proportion des neurones immatures

(BrdU/DCX), du niveau d'expression du BDNF et de son récepteur TrkB dans le gyrus denté et la région CA3 de l'hippocampe, mesurés par immunohistochimie. De manière intéressante, ces effets bénéfiques d'une exposition à de la musique de Mozart sont également observés à l'âge de 28 et 56 jours (Xing, Chen, et al. 2016). Il est également important de noter que les effets bénéfiques de la musique opèrent en conditions pathologiques. Par exemple, des rats ayant subi une lésion du corps calleux le jour de leur naissance, suivie d'une exposition continue à de la musique de Mozart à 65-75 dB entre le 2^{ème} et 32^{ème} jour de vie, présentent des performances préservées en tâche d'alternance spontanée en labyrinthe en T par rapport à des rats n'ayant pas été exposés à de la musique présentant un déficit des performances au 45^{ème} jour. De plus, ces effets bénéfiques de l'exposition à la musique perdurent dans le temps jusqu'à l'âge de 3 mois (Amagdei et al. 2010). Il a aussi été montré que suite à l'induction d'un statut épileptique par l'administration de pilocarpine, les rats qui étaient exposés à de la musique de Mozart à 65-75 dB durant 34 jours et à raison de 2h quotidiennes, présentaient des performances d'apprentissage et de mémoire spatiale en tâche de piscine de Morris similaires à celles des rats sains (Xing, Qin, et al. 2016). Enfin, une étude montre qu'une exposition à de la musique durant 13 jours à raison d'une heure par jour, réduit le déficit de mémoire à court terme en tâche d'évitement passif et limite le déclin de la neurogenèse hippocampique (prolifération cellulaire et neurones immatures) et la diminution du niveau d'expression de BDNF et TrkB dans l'hippocampe des rats de 2 semaines développant un syndrome de type autistique induit par une administration aiguë d'acide valproïque (Lee et al. 2016).

Au-delà du modèle de rat, une étude chez la souris âgée d'un mois, montre que 30 jours d'exposition à de la musique de Mozart à raison de 8h par jour, améliore les performances de mémoire en tâche d'évitement passif avec 24h de délai de rétention, ainsi que l'apprentissage et la mémoire spatiale en tâche de piscine de Morris (Meng et al. 2009). Une autre étude montre qu'une exposition à de la musique type New-Age pendant 21 jours consécutifs, à raison de 6h par jour et 3 fois par semaine, améliore les performances d'apprentissage en tâche d'évitement passif des souris de 2 mois. Cette amélioration est associée à une augmentation du niveau d'expression de BDNF dans l'hippocampe mais pas dans le cortex frontal et le striatum (Angelucci, Fiore, et al. 2007). Cette même exposition

augmente le niveau d'expression de BDNF dans l'hypothalamus. En revanche, le NGF (Nerve Growth Factor) apparaît diminué dans cette même structure (Angelucci, Fiore, et al. 2007).

De manière intéressante, **le rythme** étant une des composantes de la musique pouvant être perçues par le primate et le rat (D'Amato and Salmon 1982), pourrait être le déterminant des effets bénéfiques d'une exposition à la musique de Mozart sur les performances d'apprentissage et de mémoire chez le rat, associé avec une augmentation du niveau d'expression de BDNF et de la neurogenèse hippocampique (Xing, Xia, et al. 2016).

Nous avons vu dans cette partie qu'il existait des **effets bénéfiques de l'exposition à la musique sur les performances comportementales chez le rongeur en début de vie et à l'âge adulte**. De plus, ces effets passent par **des structures cérébrales, des mécanismes et marqueurs neurobiologiques** connus pour être impliqués dans **l'apprentissage et la mémoire**. Comme constaté par cette partie, il n'existe **aucune étude** ayant examiné ces mêmes effets dans **le cadre du vieillissement**.

Objectifs

Objectifs

L'espérance de vie ayant fortement progressé dans les pays industrialisés, l'incidence des troubles cognitifs liés à l'âge est en constante augmentation. Affectant particulièrement la mémoire et l'apprentissage, ces troubles cognitifs ont de fortes répercussions sur les exigences de la vie quotidienne contre lesquelles aucun traitement médicamenteux n'existe à ce jour. Nous ne sommes pas égaux face à ce déclin cognitif. Les capacités de chacun à faire face aux modifications physiologiques associées au vieillissement seraient, entre autres, liées au style de vie. En effet, la réserve qu'un individu se constitue au cours de sa vie est en partie influencée par le cadre de vie dans lequel il évolue. Les bienfaits des activités physiques et intellectuelles réalisées au cours de la vie sur les performances cognitives à un âge avancé ont été mis en évidence chez l'Homme. Des études ont montré que les activités artistiques (Mella et al. 2017), et notamment la musique, pouvaient également permettre de retarder l'apparition du déclin cognitif lié à l'âge chez l'Homme (Hanna-Pladdy and MacKay 2011; Hanna-Pladdy and Gajewski 2012; Moussard et al. 2016). La musique occupe une place prépondérante dans notre société et est particulièrement accessible à un grand nombre de personnes. La pratique de la musique pourrait donc participer à la constitution d'une réserve cognitive. La musique exerce des effets variés, procurant la reviviscence de souvenirs, des émotions et une sensation de plaisir. Elle pourrait ainsi constituer une approche thérapeutique, non pharmacologique, pouvant retarder l'apparition des troubles cognitifs liés à l'âge. Si les bienfaits de la pratique d'un instrument ont été montrés chez l'Homme, nous n'en connaissons actuellement pas les mécanismes neurobiologiques sous-jacents. Le recours à des modèles animaux peut s'avérer, dans ce contexte, extrêmement informatif pour une meilleure compréhension de ces mécanismes. L'hébergement en milieu enrichi ou encore l'exposition à l'exercice physique des animaux de laboratoire, particulièrement des rongeurs, sont des modèles de plasticité qui ont fait leur preuve dans l'étude du vieillissement et des mécanismes neurobiologiques associés. Des études ont également montré qu'il existait des effets bénéfiques d'une exposition à la musique sur les performances comportementales des rongeurs jeunes et adultes, associés à des modifications de certains marqueurs de neuroplasticité tels que la neurogenèse hippocampique et le niveau d'expression du BDNF (Rauscher et al. 1998; Kim et al. 2006; Angelucci, Fiore, et al. 2007; Xing, Chen, et al. 2016; Xing, Xia, et al. 2016). Ces marqueurs sont également connus pour être modifiés au cours du

vieillesse (Kuhn et al. 1996; Drapeau et al. 2003; Silhol et al. 2005; Tapia-Arancibia et al. 2008; Perovic et al. 2013). Pour autant, les effets de la musique sur le vieillissement cognitif chez l'animal de laboratoire n'ont pas été étudiés et, ce faisant, les mécanismes sous-jacents pas explorés.

L'objectif de ce travail a donc été de rechercher des effets de la stimulation musicale sur le déclin cognitif lié à l'âge chez le rat et, le cas échéant, d'en identifier les mécanismes neurobiologiques.

Afin de répondre au mieux à notre question de départ, il était dans un premier temps nécessaire de choisir un âge à partir duquel il semblait pertinent de débiter la période d'exposition des animaux à la musique. Différentes possibilités s'offraient à nous, dépendamment de la question posée : soit de démarrer l'exposition de façon précoce, c'est-à-dire à un âge jeune afin de maximiser les chances d'obtenir un effet bénéfique mesuré chez l'animal âgé, soit de démarrer l'exposition à un âge au cours duquel apparaît un déficit cognitif léger afin de déterminer si une exposition tardive pouvait limiter le déclin cognitif lié à l'âge. Plusieurs études chez le rongeur âgé ont en effet montré qu'une exposition à un environnement enrichi ou à de l'exercice physique démarrée tardivement, pouvait retarder ou ralentir la détérioration des performances cognitives (Freret et al. 2012; Speisman, Kumar, Rani, Foster, et al. 2013; Speisman, Kumar, Rani, Pastoriza, et al. 2013a; Fuchs, Cosquer, et al. 2016; Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). De la même manière, il a également été montré chez l'Homme que la pratique d'un instrument de musique démarrée vers l'âge de 70 ans et durant une période de 3 ou 6 mois, pouvait améliorer les performances cognitives (Bugos et al. 2007; Degé and Kerkovius 2018). Compte tenu de cette littérature, nous avons choisi de démarrer la période d'exposition à un âge constituant la période de transition entre l'âge adulte et avancé.

Un âge situé autour de 15 mois chez le rat Wistar, apparaît être un âge où le statut cognitif de l'animal commence à être perturbé (Sabolek et al. 2004; Bizon et al. 2009; Harati et al. 2011; Gros and Wang 2018). Nous avons initié une 1^{ère} étude transversale afin de confirmer l'existence d'un déficit cognitif dans nos conditions expérimentales. En effet, compte tenu de l'hétérogénéité des études ayant décrit les troubles cognitifs liés à l'âge chez le Rongeur (s'expliquant en partie par la diversité des tests comportementaux, des souches

de rat, des âges choisis...), il nous a semblé primordial, dans un premier temps, de vérifier qu'il y avait bien, à cet âge, **des modifications comportementales, neuroanatomiques et neurobiologiques associées au vieillissement chez le rat Wistar**. Cette première étude nous a permis de rechercher, à l'âge de 15 mois, la présence des signes du vieillissement au niveau cognitif et neurobiologique, en comparaison à un âge jeune adulte (3 mois). Du fait de la multiplicité des altérations liées au vieillissement, d'autres mesures comportementales ont été associées, telles que l'étude du comportement de type anxieux, locomoteur et du rythme circadien. Compte tenu des études chez l'Homme ayant montré une atrophie cérébrale notamment au niveau du cortex frontal et de l'hippocampe, une exploration en neuroimagerie *in vivo* a également été réalisée afin d'identifier la présence de modifications neuroanatomiques liées à l'avancée dans l'âge. Bien que les mécanismes cellulaires qui sous-tendent la perte de plasticité dans le vieillissement ne soient pas encore complètement élucidés, certains processus tels que la diminution de la neurogenèse hippocampique ou encore une modification de la disponibilité et/ou de l'efficacité de certaines neurotrophines comme le BDNF (Brain derived neurotrophic factor) sont largement incriminées. Nous avons donc choisi d'étudier les effets de l'avancée dans l'âge sur ces mécanismes de neuroplasticité connus pour être affectés par le vieillissement. Nous avons ainsi cherché à caractériser **l'expression du BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal chez le rat âgé de 15 mois**.

Après caractérisation du statut comportemental, neuroanatomique et neurobiologique de nos animaux à 15 mois, nous avons déterminé au moyen d'une 2^{ème} étude, de nature longitudinale, si **la stimulation musicale instaurée tardivement, autour de l'âge de 15 mois, était capable de limiter le déclin cognitif lié à l'âge chez le rat**. Il n'existe à ce jour aucune donnée scientifique ayant décrit des effets de la musique sur le vieillissement chez le Rongeur. Cependant sur la base d'études réalisées chez des personnes âgées ayant pratiqué un instrument de musique (Bugos et al. 2007; Hanna-Pladdy and MacKay 2011; Hanna-Pladdy and Gajewski 2012), ainsi que de quelques études expérimentales menées chez le Rongeur vieillissant hébergé en milieu enrichi (Freret et al. 2012; Speisman, Kumar, Rani, Pastoriza, et al. 2013a; Fuchs, Cosquer, et al. 2016; Neidl et al. 2016), nous avons formulé l'hypothèse **qu'une exposition tardive à la musique, c'est-à-dire en présence d'un déclin cognitif lié à l'âge, pouvait exercer des effets bénéfiques sur ce dernier chez le rat**. La recherche d'effets de la musique a alors été effectuée à **différents âges et donc, ce faisant, suite à différentes**

durées d'exposition, au moyen de tests comportementaux évaluant la mémoire et l'apprentissage. Sachant que le vieillissement affecte d'autres paramètres comportementaux tels que le comportement anxieux, locomoteur et les rythmes circadiens, des tests utilisés pour l'évaluation de ces comportements ont également été réalisés dans cette étude.

Les données de la littérature suggèrent l'implication de marqueurs et de mécanismes de neuroplasticité chez le rongeur âgé dans les effets bénéfiques de la stimulation environnementale sur le déclin cognitif lié à l'âge chez le Rongeur (Soffié et al. 1999; Speisman, Kumar, Rani, Foster, et al. 2013; Speisman, Kumar, Rani, Pastoriza, et al. 2013a; Sampedro-Piquero, De Bartolo, et al. 2014; Neidl et al. 2016). Nous avons donc cherché à **identifier les mécanismes neurobiologiques pouvant être modulés par l'exposition chronique à de la musique au cours du vieillissement**. Pour cela, **la prolifération cellulaire hippocampique ainsi que l'expression du BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal ont été étudiés chez les animaux âgés soumis, ou non à l'exposition chronique à la musique**.

Enfin, au niveau neuroanatomique et fonctionnel, la présence d'études montrant des modifications cérébrales chez les musiciens adultes notamment au niveau de régions sensibles au vieillissement (Groussard et al. 2010; Fauvel et al. 2013, 2014), nous a amenés à réaliser **une étude en neuroimagerie (IRM) *in vivo* chez le rat**. L'objectif de cette dernière partie de notre étude était **d'identifier les effets d'une stimulation musicale sur les modifications anatomiques liées à l'avancée dans l'âge**. Cependant, les résultats de travail n'ayant pas été totalement analysés au moment de la rédaction du manuscrit, ils ne seront pas présentés.

Méthodologie générale

Méthodologie générale

I. Animaux

L'ensemble de l'étude a été réalisé chez le rat Wistar mâle provenant du fournisseur « Janvier Labs » (53940 Le Genest Saint Isle, France). Les rats ont été hébergés au CURB (Centre Universitaire des Ressources Biologiques) de Caen à leur arrivée (2 mois : $n=50$) pour y vieillir jusqu'à leur inclusion dans les 2 études (Figure 35) (étude transversale : comparaison des rats âgés de 3 *versus* 15 mois (Figure 36) ; étude longitudinale : suivi des rats de 15, à 19 puis 24 mois, avec ou sans exposition à la musique (Figure 37)). Dès lors que les rats ont été inclus dans chacune de ces 2 études, ils ont été hébergés dans l'animalerie de notre laboratoire. Arrivés à l'âge de 14 mois, l'ensemble des rats ont été comparés à un groupe de rats jeunes adultes (3 mois : $n=20$) au travers d'une étude transversale. Une partie des rats de 14 et 3 mois n'a pas été incluse dans l'étude comportementale afin d'être utilisée pour des acquisitions en IRM (suivi des paramètres physiologiques) et/ou des analyses biochimiques complémentaires (Figure 35). Tous les animaux sont hébergés dans une animalerie maintenue à une température ambiante de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ et à un taux d'humidité régulé à $55 \pm 10\%$. Les rats vivent en cycle normal (lumière de 07h00 à 19h00) et ont un accès libre à la nourriture et à l'eau. Les rats sont hébergés par deux dans des cages mesurant (37 x 22 x 18.5 cm). Une phase de familiarisation à la manipulation est réalisée chez l'ensemble des animaux de l'étude consistant à manipuler chaque rat durant une minute par jour. Lorsqu'un rat était décédé, le rat restant hébergé dans la même cage était alors déplacé dans une autre cage comportant deux rats. Cette phase démarre une semaine avant le début des expérimentations comportementales. Toutes les expériences ont été réalisées en conformité avec la législation française relative à l'expérimentation animale et la directive Européenne (2010/63/UE).

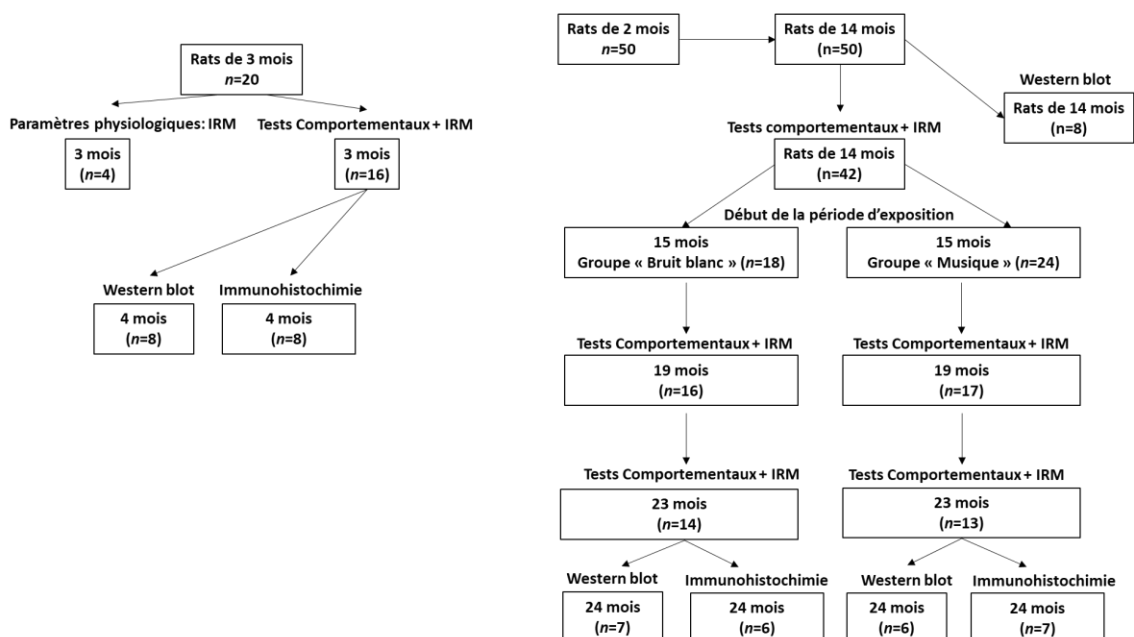


Figure 35: Répartition des rats pour les expérimentations, prenant en compte les décès des animaux au fur et à mesure de leur avancée en âge.

II. Etude transversale

Dans le cadre de cette première étude, 16 rats de 3 mois et 42 rats de 15 mois ont été utilisés. Plusieurs paramètres comportementaux ont été mesurés sur l'ensemble des rats de ces deux groupes, suivi d'acquisitions en IRM *in vivo* (Figure 36). Les tests comportementaux ont permis d'évaluer le comportement locomoteur et le rythme circadien (Actimétrie), le comportement de type anxieux (Labyrinthe en croix surélevée), la mémoire de travail (Labyrinthe en Y), la mémoire de reconnaissance (Tâche de reconnaissance d'objet) et enfin l'apprentissage et la mémoire de référence spatiale (Labyrinthe aquatique de Morris). Avant de démarrer les tests comportementaux, un groupe supplémentaire de rats de 15 mois ($n=8$) a été utilisé à des fins d'analyses biochimiques à savoir la mesure du niveau d'expression du BDNF mature dans l'hippocampe et le cortex frontal (Figure 35). Une partie des rats de 3 mois ($n=8$) ont été utilisés pour ces mêmes analyses suite à la réalisation des tests comportementaux. L'ensemble du protocole *in vivo*, à savoir les tests comportementaux et les acquisitions en IRM, s'étale sur environ un mois et demi.

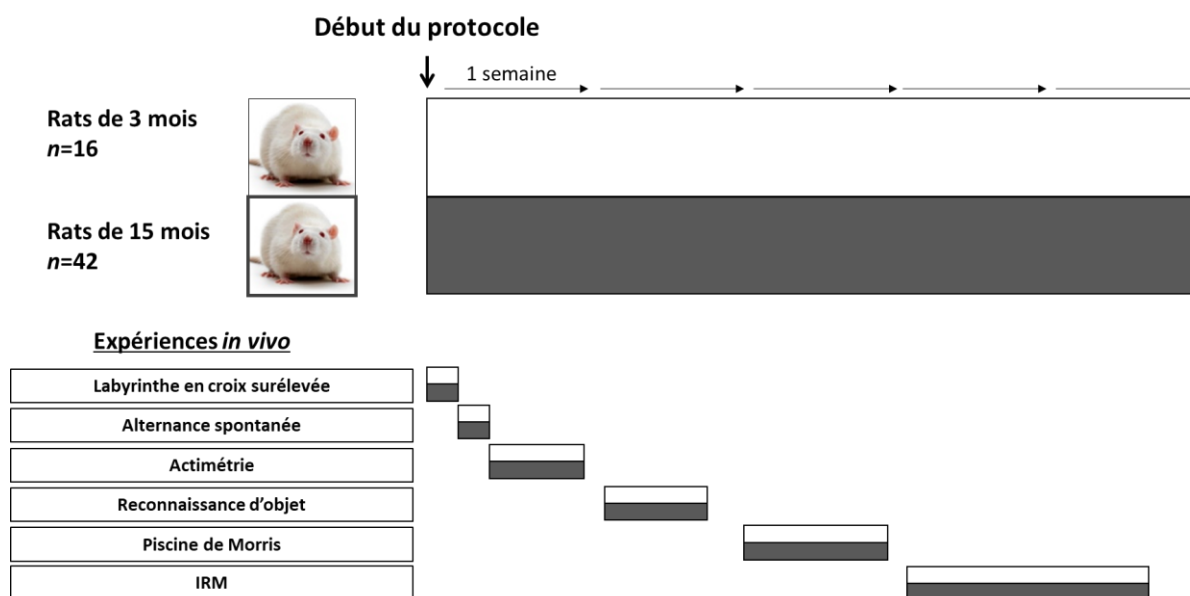


Figure 36: Protocole *in vivo* de l'étude transversale pour la caractérisation du statut comportemental des rats de 15 mois (en gris foncé) en comparaison avec des rats de 3 mois (en blanc). Les expériences *in vivo* ont été réalisées sur l'ensemble des rats de l'étude (3 mois : $n=16$; 15 mois : $n=42$).

III. Etude longitudinale

Prenant en compte la probabilité de décès dus à l'avancée dans l'âge des animaux, l'effectif des rats de 15 mois était de 42 au début du protocole longitudinal. Le protocole expérimental s'étale sur 9 mois, au cours desquels 3 temps d'analyses ont été réalisés, correspondant à trois âges différents : 15 mois, 19 mois et 24 mois (Figure 37). A chacun de ces temps, des tests comportementaux et une acquisition en IRM (à la fois anatomique, de diffusion, et fonctionnelle) ont été réalisés. Les acquisitions en IRM sont effectuées avec une IRM 7 Tesla (Pharmascan, Bruker®) équipée d'une antenne de surface de 4 x 4 cm, dédiée à l'étude du cerveau de rat, au sein de la plateforme d'imagerie Cyceron. L'étude en IRM nécessitant d'induire une anesthésie chez l'animal durant tout le temps d'acquisition, une longue période de mise au point a été d'abord nécessaire. Le protocole d'anesthésie en particulier (basé sur l'administration i.v. d'un agoniste $\alpha 2$ -adrénergique, la médétomidine) et le suivi des paramètres physiologiques ont fait l'objet d'expériences préalables. L'étude de l'anatomie du cerveau a été effectuée avec une séquence RARE en pondération T2. L'étude du réseau de repos en IRMf basée sur le signal BOLD, a été effectuée en pondération T2*-EPI. Compte tenu de la durée de mise au point de ces expérimentations en IRM (tant sur un plan expérimental qu'en matière de traitement des images), les analyses sont encore en cours et

ne permettant donc pas à ce jour d'en présenter les résultats. Cette partie du projet ne sera pas détaillée au cours de ce présent travail.

Concernant la constitution des groupes (Figure 37), après la première évaluation comportementale de l'étude transversale, les rats âgés de 15 mois ont été répartis, sur la base de leurs poids (allant de 400 à 600 g), en 2 groupes distincts préfigurant les groupes « bruit blanc » ($n=18$) et « musique » ($n=24$). Une vérification *a posteriori* a permis de confirmer l'absence de différence comportementale entre les deux groupes de rats de 15 mois. Les tests comportementaux ainsi que les acquisitions en IRM effectuées à l'âge de 15 mois ont été reproduits aux âges de 19 et 24 mois. Au cours du protocole longitudinal, le taux de mortalité était de 21% à 19 mois et de 35% à 24 mois, comme décrit dans la littérature pour cette souche (Zimmerman et al. 2003). L'ensemble des animaux restants à la fin de l'étude était d'un effectif de 27 rats, incluant 13 rats ayant été exposés à de la musique et 14 au bruit blanc. Seuls ces 27 rats ont donc été considérés pour les analyses des données comportementales longitudinales.

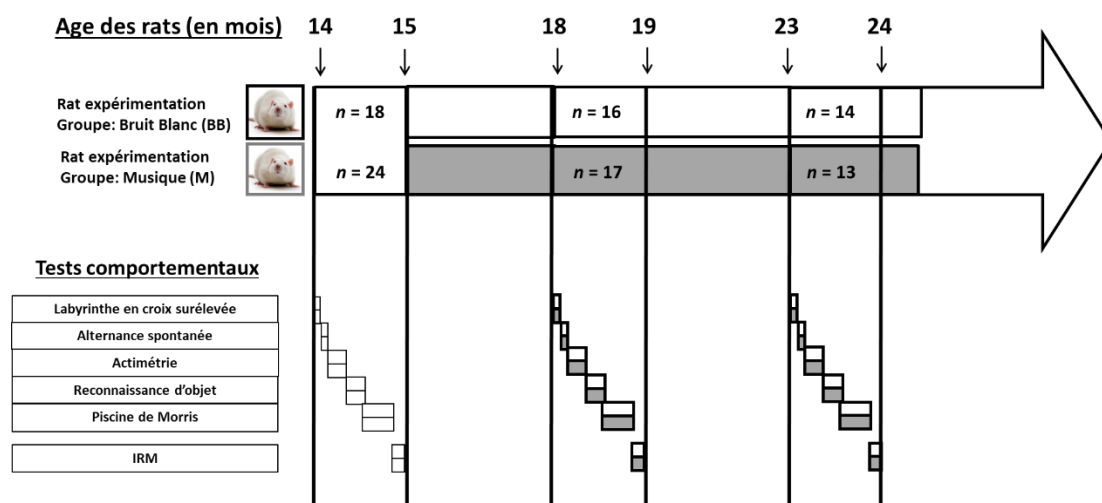


Figure 37: Plan expérimental de l'étude des effets de la musique sur le vieillissement chez le rat Wistar. Cinq tests comportementaux suivis d'une acquisition en IRM *in vivo* ont été réalisés à trois temps de l'étude : 15 mois, 19 mois et 24 mois. Les tests réalisés à 15 mois ont eu lieu avant la formation des deux groupes expérimentaux. Suite à ces premiers tests, l'ensemble des rats ont été divisés en deux groupes dont un a été exposé au bruit blanc (n final= 14) (blanc) et l'autre à de la musique (n final= 13) (gris).

IV. Etude ex vivo

En fin de protocole longitudinal, l'ensemble des rats restants (14 rats « BB » et 13 rats « M ») ont été mis à mort à des fins d'analyses *ex-vivo*, à savoir des expérimentations en immunohistochimie ($n=6$ « BB », $n=7$ « M ») et en Western Blot ($n=7$ « BB », $n=6$ « M ») (Figure 38). Il est à noter qu'un rat issu du groupe « BB » est mort entre la fin des analyses comportementales et l'euthanasie. L'ensemble des résultats obtenus chez les rats de 24 mois, a été comparé aux rats de 3 mois ayant également été utilisés pour les tests comportementaux ($n=8$ rats pour chaque type d'analyses biochimiques). Pour les analyses en Western Blot, 8 rats de 15 mois supplémentaires n'ayant pas participé aux tests comportementaux ont été mis à mort.

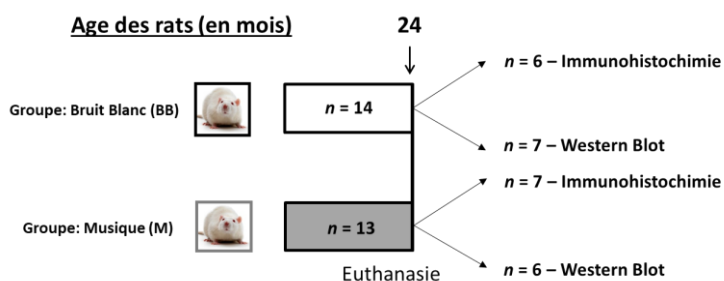


Figure 38: Protocole de l'étude *ex-vivo* suite à la réalisation du suivi longitudinal chez les rats de 24 mois ($n=27$) exposés au bruit blanc (n -final=14) (blanc) ou à la musique (n -final = 13) (gris) pendant 8 mois. L'analyse immunohistochimique a été réalisée sur 6 rats « BB » et 7 rats « M », et le Western Blot sur 7 rats « BB » et 6 rats « M ».

V. Exposition auditive : Musique versus Bruit blanc

Le groupe de rats exposés à la musique a été comparé au groupe de rats exposés à du bruit blanc afin d'extraire l'aspect mélodique de la musique d'un bruit : le bruit blanc est en effet caractérisé par un son constant et monotone. De plus, les quelques données de la littérature desquelles nous sommes partis afin de construire notre protocole utilisaient le bruit blanc comme situation « témoin » chez le rat (Rauscher et al. 1998; Kim et al. 2006, 2013) et la souris (Chikahisa et al. 2006). Afin d'induire les deux stimulations sonores différentes, les deux groupes de rats ont été séparés et placés dans des pièces différentes de manière définitive jusqu'à la fin du protocole. Le bruit blanc et la musique étaient induits trois fois par semaine de 19h00 à 1h00 du matin, donc durant la période d'éveil des animaux. Etant donnée la littérature chez le rat Wistar montrant que la perte d'audition démarre vers l'âge de 12-14

mois et que le seuil de détection est situé entre 61 et 68 dB (Strong and Mast 2018), le volume choisi était d'environ 70dB mesuré au moyen d'un décibel mètre. Une enceinte (musique) ou une radio (bruit blanc) était positionnée à un mètre des cages d'hébergement. L'exposition musicale apparaissait sous la forme d'une « playlist » contenant 400 morceaux de musique classique sans voix ajoutées. Différents rythmes ont été choisis, dont des lents ou des plus stimulants. Pour cela, des morceaux de différents compositeurs (Mozart, Vivaldi, Berlioz, Chopin...) ont été inclus dans la playlist. Le type de musique utilisé pour cette étude a été choisi sur la base d'une étude de la littérature ayant montré des effets bénéfiques de la musique et des marqueurs neurobiologiques associés chez la souris jeune (Angelucci, Fiore, et al. 2007), ainsi que les résultats d'une étude pilote effectuée dans notre laboratoire. Le bruit blanc était produit à l'aide d'une radio étant réglée entre deux chaînes comme décrit dans la littérature (Li et al. 2010).

VI. Tests comportementaux

Les expériences comportementales ont été réalisées le matin entre 8h30 et 12h30, mis à part pour les tests comportementaux d'une durée plus longue nécessitant d'expérimenter également l'après-midi, à savoir les tâches de reconnaissance d'objet et de piscine de Morris. Etant donné le nombre important d'animaux nécessitant de réaliser certains tests en deux jours à l'âge de 19 mois, il nous a été impossible de respecter aux deux âges d'intérêt (19 et 24 mois) un délai identique entre la fin de l'exposition à la musique et le début du test comportemental. Compte tenu de cette contrainte, chaque test comportemental n'a pas pu être réalisé exactement au même jour de la semaine entre l'âge de 19 et 24 mois. Les délais entre la fin de l'exposition et le début des expérimentations pouvait varier entre 7h (test réalisé même jour que l'exposition à la musique) et 2 jours (test réalisé le lundi matin). Les animaux sont placés dans la pièce d'expérimentation au moins 30 minutes avant de démarrer le test afin de minimiser le stress occasionné par le changement d'environnement. Les équipements expérimentaux sont nettoyés avec de l'éthanol à 70% et ensuite séchés entre chaque passage. Les tests comportementaux réalisés permettent d'évaluer les capacités de mémoire et d'apprentissage. Des tests permettant d'évaluer l'anxiété et l'activité locomotrice ont également été réalisés. La plupart des tests utilisés sont basés sur la curiosité naturelle

des rongeurs à explorer un espace inconnu. Pour le recueil des données, une alternance entre les animaux des deux groupes était respectée.

VI.1 Evaluation du comportement de type anxieux

VI.1.1 Tâche du labyrinthe en croix surélevée

Le comportement de type anxieux a été évalué au moyen du **labyrinthe en croix surélevée** (« Elevated Plus Maze » ou EPM) (Pellow et al. 1985). Ce labyrinthe en plastique noir, est en forme de croix composé de quatre bras, dont deux bras ouverts et deux bras fermés situé à 50 cm au-dessus du sol et mesurant chacun 49,5 cm de longueur. Le carré central reliant les quatre bras mesure 11 cm x 10 cm. Pour la réalisation du test, le rat est placé au centre du labyrinthe la tête tournée vers un des bras ouverts et dispose de 6 minutes pour explorer l'espace librement (Figure 39). Le nombre d'entrée et le temps passé dans chacun des deux types de bras sont enregistrés. Les pourcentages de temps passés dans le bras ouverts et fermés sont ensuite calculés et permettent d'apprécier le comportement de type anxieux (Walf and Frye 2007). Afin de prendre en compte le comportement locomoteur, nous calculons également le nombre d'entrées total dans les deux bras.



Figure 39: Photographie de l'appareillage du labyrinthe en croix surélevée.

VI.2 Evaluation de l'activité locomotrice spontanée et du cycle chronobiologique

VI.2.1 Le test d'actimétrie

Le test d'actimétrie a été utilisé pour évaluer le comportement locomoteur spontané et le cycle chronobiologique des rongeurs. Le comportement locomoteur spontané est enregistré durant 24 heures dans un actimètre photoélectrique (Imetronic®). L'appareil est constitué de boîtes (30 x 18 x 18) équipées de deux faisceaux horizontaux infrarouges

connectés à des cellules photoélectriques. De la sciure est disposée au fond de chacune de ces boîtes. Chaque rat est alors enregistré à partir de 11h00 du matin (enregistrement lancé dès lors que tous les rats sont dans l'actimètre) et jusqu'au lendemain durant 24 heures avec accès à l'eau et la nourriture. Le nombre d'interruptions de faisceaux infrarouges sont alors automatiquement comptabilisés par tranches de 15 minutes. L'environnement ambiant est le même qu'en conditions non expérimentales incluant également le respect du cycle jour/nuit et la température de la pièce. Les paramètres comportementaux d'intérêts relevés sont le nombre de déplacements horizontaux de l'animal dans la cage d'enregistrement pendant la période de 24h. Pour l'analyse du rythme circadien issue des données d'actimétrie, une fonction de type COSINOR a été utilisée, paramétrée par :

$$Y(t) = M + A \cos(2\pi t/\tau + \phi).$$

Les paramètres de cette fonction s'interprètent comme suit :

- M : mesor, ligne médiane estimée par la statistique du rythme
- A : demi-amplitude, soit la différence entre le pic d'acrophase et le mesor
- ϕ : Acrophase, soit la mesure du temps des plus hautes valeurs
- T : durée d'un cycle, soit 24h.

Ces analyses sont réalisées au sein de l'unité COMETE par Nicolas Bessot.

VI.3 Evaluation des performances en mémoire de travail spatiale

VI.3.1 Test d'alternance spontanée

Le test d'alternance spontanée dans le labyrinthe en Y (Stone et al. 1992) permet d'évaluer la mémoire de travail spatiale chez le rongeur (Bouet et al. 2010, 2012). Celui-ci est utilisé dans l'étude du vieillissement réussi chez le rat LOU/C/ dans la littérature (Paban et al. 2013). Ce test consiste à retenir une information à court terme et la réutiliser immédiatement. Celui-ci est basé sur le comportement néophile (attiré par la nouveauté) des rongeurs. L'appareillage utilisé est un labyrinthe en bois noir, constitué de trois bras de longueur (50 cm), de largeur (15,5 cm) et de hauteur identique (31 cm) identique séparés par un angle de 120° (Figure 40). Pour la réalisation du test, les animaux sont placés individuellement à l'extrémité d'une branche le nez tourné vers la paroi et disposent de 10 minutes pour explorer l'espace librement. Le nombre d'entrée total ainsi que le pourcentage d'alternances sont recueillis pour chaque animal sur la base de l'enregistrement vidéo réalisé par une caméra placée au-dessus du labyrinthe. Une alternance est considérée lorsque l'animal visite

successivement les trois bras du labyrinthe (*i. e.* : ABC). Le pourcentage d'alternance spontanée (SPA) est utilisé comme indice de performance de la mémoire de travail et se calcule de la manière suivante : $\text{Pourcentage d'alternances} = (\text{nombre d'alternances réalisées}) / (\text{nombre d'alternances possible}) * 100$. Le nombre d'alternance possible correspond au nombre total de bras visités moins 2. Nous situons la valeur théorique du pourcentage d'alternance spontanée à 50%.



Figure 40: Photographie de l'appareillage du test de labyrinthe en Y.

VI.4 Evaluation de la mémoire de reconnaissance

Ce test permet d'évaluer la mémoire de reconnaissance associée à la composante du « quoi » de la mémoire épisodique chez l'Homme. Au cours de ce travail, différentes variantes du test de reconnaissance d'objet (Ennaceur and Delacour 1988b) ont été utilisées. Afin de s'affranchir de la diminution du comportement exploratoire et locomoteur consécutive au vieillissement dans ce type de test, il a été nécessaire de réaliser deux variantes de la tâche de reconnaissance d'objets à 24 mois : d'abord en *openfield* puis en labyrinthe en Y.

VI.4.1 Reconnaissance d'objet en openfield :

Le dispositif se compose d'une enceinte en bois noir carrée (100 x 100 x 60 cm, illuminée à 66 lux au niveau des parois et 93 lux au centre). Ce test se déroule en deux phases : celle de familiarisation visant à habituer les animaux au dispositif (enceinte), et de test permettant l'évaluation des performances mnésiques (Figure 41). Le protocole utilisé est inspiré de l'étude suivante (Bartolini et al. 1996). Les deux objets utilisés étaient un lego et un pot (Figure 41B).

La phase de familiarisation est réalisée sur deux jours consécutifs. Le premier jour, l'animal est placé dans l'enceinte vide, le nez face à une paroi et dispose de 3 minutes pour explorer l'espace librement. Il est à nouveau déposé dans l'enceinte après un délai d'une heure. Le second jour, une seule session d'exploration est réalisée pendant à nouveau 3 minutes.

La phase de test a lieu le troisième jour. Elle se compose de deux sessions comportant *la phase d'acquisition et de rétention*. Au cours de la session d'acquisition, deux objets identiques notés A1 et A2, sont positionnés dans l'enceinte à environ 5 cm des parois. Comme dans la phase de familiarisation, le rat est placé face à une paroi de l'enceinte et dispose de 5 minutes pour explorer librement l'appareillage. Une fois la phase d'acquisition terminée, le rat est remis dans sa cage. Après un délai d'une heure, la phase de rétention est effectuée. Deux objets sont de nouveau placés dans l'enceinte aux mêmes endroits qu'à la phase d'acquisition. Un objet A3 considéré comme familier (identique à ceux présentés lors de la phase d'acquisition) et un objet B nouveau (inconnu pour l'animal) sont alors présentés à l'animal, et ce avec des positions inversées aléatoirement afin de neutraliser un effet de la position du nouvel objet (rat 1 : Lego-Pot, rat 2 : Pot-Lego). Comme pour la phase d'acquisition, le rat est placé face à une paroi de l'enceinte et dispose de 5 minutes pour explorer ces objets. Les temps d'exploration des deux objets notés, A3 et B sont alors enregistrés durant les 5 minutes de cette phase. Les rats n'ayant pas exploré les 2 objets ou l'un des 2 objets durant la phase d'acquisition, ont été exclus des analyses.

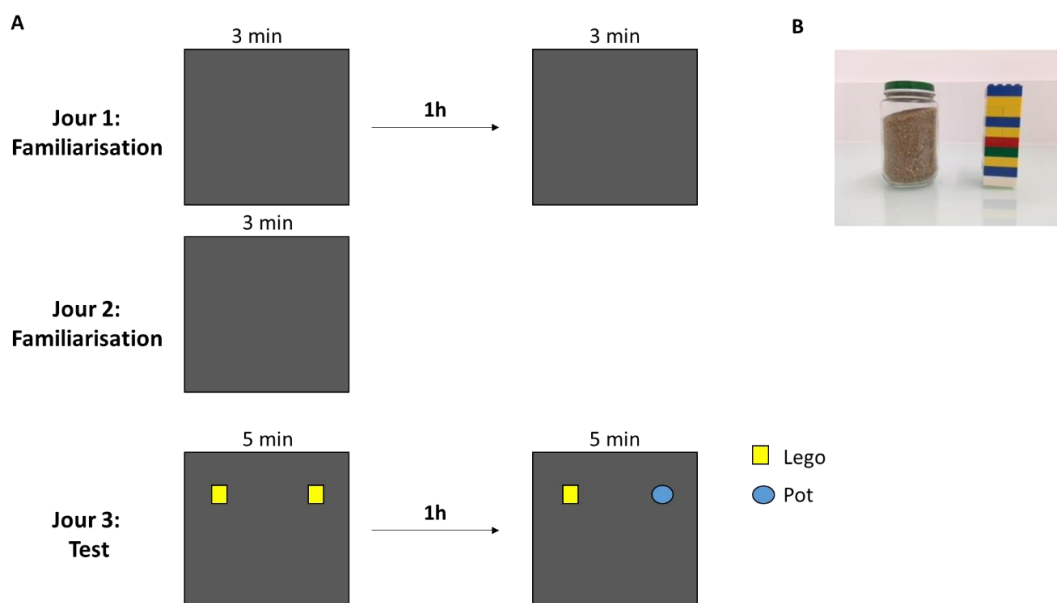


Figure 41: Protocole de la tâche de reconnaissance d'objet. (A) Illustration du protocole de la tâche incluant la phase de familiarisation aux jours 1 et 2, et la phase de test au jour 3. (B) Objets utilisés : lego et pot.

Plusieurs indices mnésiques sont calculés à partir des temps d'explorations des objets : l'indice d'exploration lors de la session d'acquisition (noté $e1 = A1 + A2$) ou de rétention (noté $e2 = A3 + B$) et l'indice de discrimination de l'objet nouveau par rapport à une valeur théorique de 0 noté $d2 = (B-A3) / (B+A3)$.

VI.4.2 Reconnaissance d'objet en labyrinthe en Y

Suite à une baisse notable d'exploration des objets observée dès l'âge de 15 mois chez nos rats comparés à ceux de 3 mois ainsi que à l'âge de 19 et 24 mois et ce, dès la phase d'acquisition, un test supplémentaire a été réalisé chez les rats de 24 mois suite à la tâche en *openfield*. La version du test de reconnaissance d'objet en labyrinthe en Y telle que décrit chez le rat (Dellu, Fauchey, et al. 1997) a alors été effectuée (Figure 42). Les objets choisis étaient cette fois une canette de coca-cola et un dauphin (Figure 42B). Le dispositif est un labyrinthe en bois noir, en forme de Y et à trois bras, notés A, B et C (50 x 15,5 x 31 cm) dont la lumière est à 34 lux dans chaque bras et 71 lux au centre. Le labyrinthe en Y ayant aussi été utilisé pour l'évaluation de la mémoire de travail spatiale, ce test s'est déroulé sans familiarisation préalable. Deux sessions sont effectuées dont l'une permet l'acquisition et l'autre, la rétention. Les deux sessions sont séparées par un délai intersessions choisi, étant dans le cas présent d'une durée d'une heure comme réalisé en *openfield*. Au cours des deux sessions, les objets sont placés dans les tiers distaux des bras B et C. Le rat est placé dans le bras A étant le bras de départ, le museau tourné vers la paroi et dispose de 5 minutes pour explorer l'espace librement. Les rats n'ayant pas exploré les 2 objets ou l'un des 2 objets durant la phase d'acquisition, ont été exclus des analyses. Les paramètres enregistrés et calculés sont les mêmes que dans le cas du test en *openfield*.

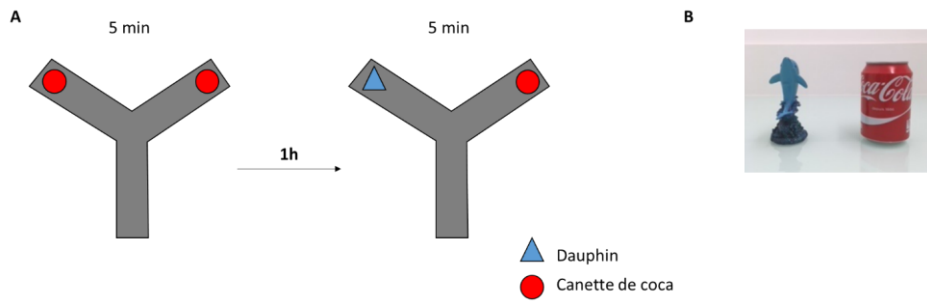


Figure 42: Protocole de la tâche de reconnaissance d'objet dans le labyrinthe en Y. (A) Illustration du protocole de la tâche incluant la phase d'acquisition à gauche et de rétention à droite. (B) Objets utilisés : dauphin et canette de coca-cola.

VI.5 Evaluation des performances d'apprentissage et de mémoire de référence spatiale

VI.5.1 Labyrinthe aquatique de Morris (Morris 1984)

La mémoire spatiale a été évaluée au moyen de la piscine de Morris (ou Morris Water Maze – MWM), qui est un bassin circulaire (180 cm de diamètre, 60 cm de hauteur) rempli d'eau maintenue à 21°C, rendue opaque par l'ajout d'agent opacifiant. Sur les murs de la pièce environnant le bassin, se trouvent des indices distaux (poster, formes géométriques colorées, lumières). Le bassin est virtuellement divisé en quatre quadrants respectant la logique des quatre points cardinaux (Figure 43).



Figure 43: Photographie du dispositif de la piscine de Morris.

Ce test s'effectue en deux phases : l'apprentissage spatial et la mémoire de référence spatiale (Figure 44).

L'apprentissage spatial : Dans cette phase, une plateforme de diamètre de 11 cm est située à 1 cm en dessous de la surface de l'eau et dans l'un des quatre quadrants. Sa position reste fixe durant toute la durée de la tâche. L'apprentissage est distribué sur 4 jours consécutifs. Chaque rat réalise 4 essais consécutifs par jour au cours desquels ils doivent retrouver la plateforme. Concernant le déroulement de chaque essai, le rat est positionné dans le bassin, le museau face à la paroi, et au niveau d'un des trois points de départ dans les 3 quadrants où ne se trouve pas la plateforme (15-19-24 mois : SE, SO et NO, 24mois : SE, SO et NE ; figure 44). Le point de départ choisi pour chacun des essais se fait de manière randomisée. Si le rat ne parvient pas à rejoindre la plateforme dans un délai limité à 90 secondes, celui-ci est guidé manuellement jusqu'à la plateforme. L'animal est ensuite laissé 20 secondes sur la plateforme puis récupéré pour démarrer l'essai suivant 20 secondes plus tard. Une fois l'essai terminé, l'animal est séché. Suite au dernier essai, l'animal est séché et remis dans sa cage. Le parcours du rat est enregistré à l'aide d'un système d'enregistrement vidéo, par une caméra située au-dessus du bassin (Noldus, The Netherlands). Le paramètre principal d'intérêt est la distance parcourue pour atteindre la plateforme. La vitesse moyenne de nage ainsi que la latence pour atteindre la plateforme sont également relevées. Cependant, du fait de la sensibilité de la latence à des biais sensori-moteurs pouvant être liés à l'âge (Lindner 1997), ces dernières n'ont pas été prises en compte dans nos analyses.

La mémoire de référence spatiale : La mémoire de référence spatiale est évaluée au moyen d'une épreuve de rétention (appelée « probe test ») suite à la phase d'apprentissage. Plusieurs délais de rétention peuvent être choisis. Dans le cadre de ce travail, les délais choisis étaient de 1h et 24h après le dernier essai d'apprentissage. Les résultats étant identiques entre les deux délais, nous présenterons dans ce travail les résultats de mémoire de référence spatiale avec 1h de délai de rétention. Pour le déroulement de cette phase, la plateforme est retirée du bassin, et l'animal est déposé dans la piscine et enregistré durant 60 secondes. Le dernier jour (seulement à l'âge de 15 mois), cette même phase a été réalisée sans les indices distaux situés sur le mur environnant le quadrant dans lequel était située la plateforme afin de compliquer la tâche. Le paramètre principal relevé est le pourcentage de temps passé dans le quadrant cible (quadrant dans lequel était initialement positionnée la plateforme) pouvant

être comparé à une valeur théorique (25%). Si une autre phase de probe test est prévue dans le/les jours qui suivent la première, alors une session de réapprentissage, incluant la plateforme, composée de 4 essais, est réalisée ensuite afin de maintenir un niveau de motivation des animaux nécessaire à la réalisation de la tâche.

Le protocole de Piscine de Morris a subi plusieurs modifications au cours du suivi longitudinal afin de s’affranchir des effets de répétition de la tâche comme décrit dans la littérature avec ce même test chez le rat âgé (van Groen et al. 2002). Pour pallier à cela, un nouvel apprentissage a été réalisé à l’âge de 24 mois par le biais d’un changement de position de la plateforme du nord-Est au Nord-Ouest. Cette nouvelle session d’apprentissage a été réalisée au 2^{ème} jour de la tâche, suite au premier jour avec la plateforme située à la même position qu’aux âges précédents, soit 19 et 15 mois. Ce type d’apprentissage consiste à faire apprendre une nouvelle règle, et nécessite aussi l’inhibition d’une première anciennement acquise. Ce type de traitement cognitif est connu pour être sensible au effets de l’âge chez le rongeur (Pour revue, voir Foster, DeFazio, & Bizon, 2012; Schoenbaum, Nugent, Saddoris, & Gallagher, 2002).

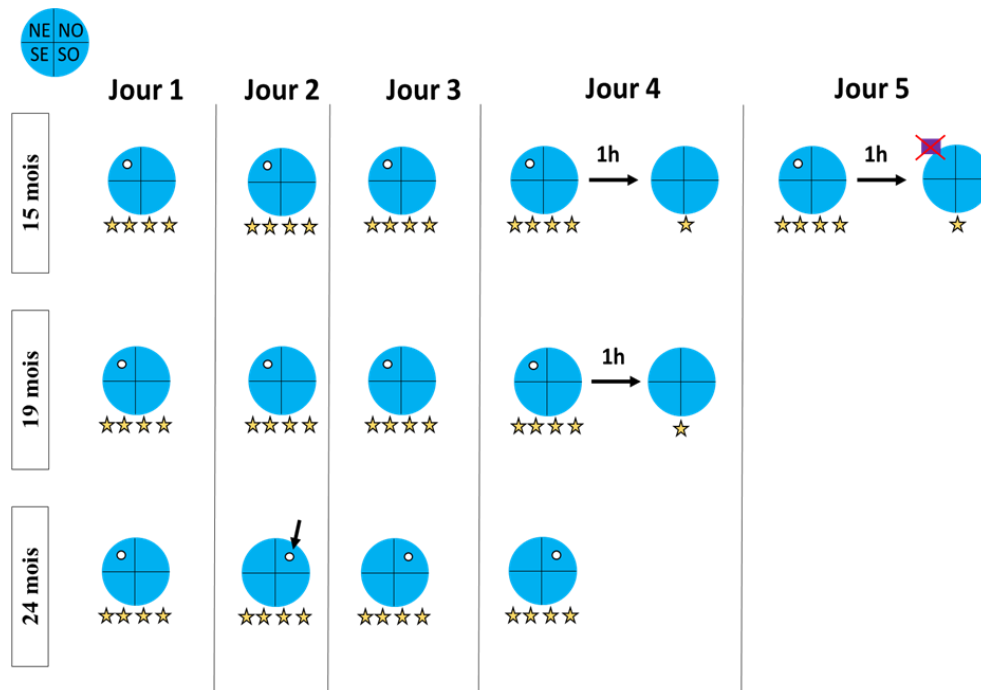


Figure 44: Protocoles de Piscine de Morris utilisés au cours du suivi longitudinal. Les ronds bleus avec le petit rond blanc correspondent à la phase d’apprentissage, les étoiles jaunes correspondent aux nombre d’essais. Les ronds bleus unis correspondent au probe test. Le carré violet barré en rouge représente l’absence de repères distaux à côté du quadrant cible dans lequel se trouvait la plateforme. La flèche noire située sur le protocole à 24 mois, désigne le changement de place de la plateforme pour un nouvel apprentissage.

VII. Analyses ex-vivo

VII.1 Mesure de la prolifération cellulaire hippocampique par immunohistochimie

Au cours de cette étude, nous avons examiné les effets de la musique sur la prolifération cellulaire hippocampique au cours du vieillissement qui constitue la première étape de la neurogenèse.

VII.1.1 Traitement et prélèvement des tissus

Les rats reçoivent, par voie intra-péritonéale, une injection quotidienne de 5-bromo 2'déoxyuridine (BrdU, 50 mg/ kg), pendant les 5 jours précédant l'euthanasie, dont la dernière réalisée 2 heures avant celle-ci (Drapeau et al. 2003) (Figure 45). La BrdU est un analogue de la thymidine qui s'incorpore dans l'ADN des cellules en mitose. Du fait des effets du vieillissement sur la baisse considérable du nombre de cellules en prolifération décrits dans la littérature, un protocole d'injections répétées permet de pouvoir visualiser un certain nombre de cellules malgré un âge avancé.

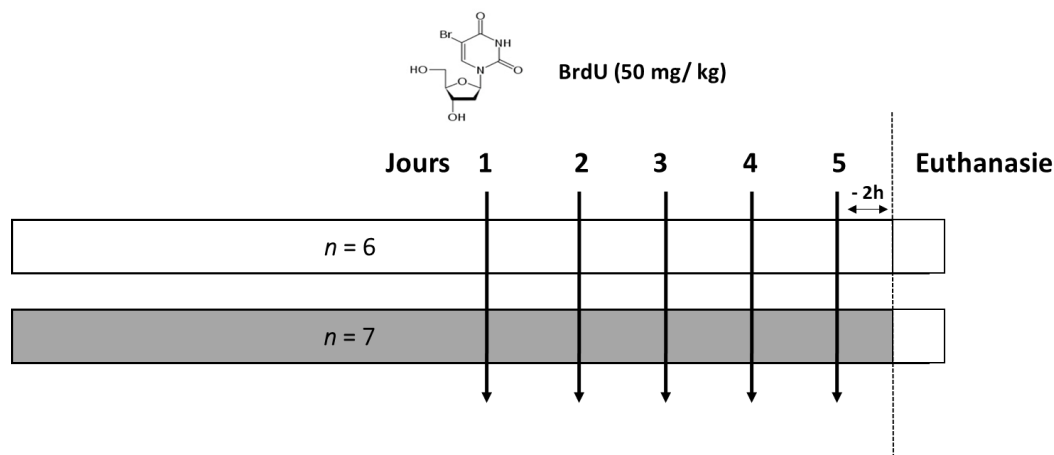


Figure 45: Illustration du protocole d'injections de BrdU pour l'étude de la prolifération cellulaire chez le rat âgé, adapté à partir de l'étude (Drapeau et al. 2003). (En gris : rats « M », en blanc : rats « BB »).

Suite à la dernière injection, les animaux sont profondément anesthésiés par inhalation de 5% d'isoflurane dans un mélange N₂O/O₂ 70%/30%, puis perfusés par voie intracardiaque avec une solution de sérum physiologique et d'héparine (10 UI/ml) aux propriétés anticoagulantes puis de paraformaldéhyde à 4% à propriété fixatrice des tissus. Les cerveaux sont ensuite prélevés et post-fixés durant 24 heures dans la même solution fixatrice.

VII.1.2 Préparation des tissus

Des coupes de 50 µm d'épaisseur, espacées de 200 µm (c'est-à-dire 1 coupe sur 4), couvrant tout l'hippocampe, sont réalisées avec un vibratome (Vibratome VT 1000S, LEICA®). Les coupes flottantes sont conservées à -20°C dans une solution cryoprotectante (30% glycérol, 30% d'éthylène glycol, 40% de tampon phosphate salin (PBS)) jusqu'à l'étude immunohistochimique.

VII.1.3 Marquage immunohistochimique

Le présent protocole est inspiré de l'étude suivante (Botterill et al. 2015). Un total de 10 coupes contenant l'hippocampe dorsal par animal est choisi pour la réalisation du marquage immunohistochimique. Les coupes sont rincées dans une solution de PBS 0,1 M avant d'être incubées dans une solution inhibant les peroxydases endogènes (0,6 % de H₂O₂/ 10% de méthanol dans du PBS 0,1 M) pendant 20 minutes à température ambiante. Ensuite, les coupes sont traitées avec une solution dénaturante de l'ADN (2N HCl/ 0,5% Triton X-100 dans PBS 0,1 M) durant 1 heure à 37°C. Le pH est ensuite ajusté par incubation avec une solution tampon de tétraborate de sodium 0,1 M (pH : 8,6) pendant 10 minutes à température ambiante. Les coupes sont rincées 3 fois durant 10 minutes avant d'être pré-incubées dans la solution de blocage permettant de saturer les sites non spécifiques (5% de sérum de cheval, 1% de BSA, 0,3% de Triton X-100 dans du PBS 0,1 M) durant 1 heure à température ambiante. Elles sont ensuite incubées dans un anticorps primaire anti-BrdU (Anticorps IgG monoclonal de souris, dilution 1/200^{ème}, 11170376001, Roche) pendant 48h et à 4°C. Les coupes sont ensuite rincées 4 fois durant 20 minutes puis incubées dans un anticorps secondaire (Anticorps de lapin biotinylé anti-souris, dilution au 1/200^{ème}, BA2000, Vector Laboratories). La révélation est réalisée par utilisation du complexe Avidine-Biotine (Vectastain ABC, dilution au 1/200^{ème}, Elite kit, Vector Laboratories) durant 2 heures d'incubation à température ambiante. L'activité peroxydase est ensuite détectée au moyen d'un substrat chromogène, la diaminobenzidine (DAB) dilué dans une solution d'incubation (0,05% de DAB/ 0,01% d'H₂O₂ dans PBS 0,1 M) pendant 5 minutes. Une fois oxydée, la DAB provoque la formation de composés colorés bruns visibles au microscope photonique. Après plusieurs rinçages, les coupes sont montées sur lames gélatinées et séchées durant au moins 12h. Elles sont ensuite rincées avec de l'eau bidistillée, puis déshydratées dans des bains d'éthanol à concentration croissante (70°, 90°, 100°, 100°) puis dans deux autres bains d'Histo-clear (Roti®-Histol, Carl

Roth). Les lamelles sont ensuite montées sur les lames avec du milieu de montage et séchées pendant 24 heures avant l'analyse microscopique.

VII.1.4 Quantification

Le comptage des cellules BrdU-positives se fait au niveau du gyrus denté gauche et droite de l'hippocampe sur la couche granulaire et sous granulaire (avec une limite de 1 diamètre cellulaire contre la couche granulaire) (Kuhn et al. 1996). Le comptage se fait au moyen d'un microscope Zeiss (objectifs x20 et x40). En moyenne 8 coupes séparées de 200 µm par animal (entre 6,20 et 2,28 mm du plan internauroal) ont été analysées (Paxinos and Watson 1986). Afin de s'affranchir des différences du volume du gyrus denté pouvant être identifiées entre les groupes, notamment avec les effets de l'âge sur le grossissement de la boîte crânienne, les résultats sont exprimés en nombre de cellules BrdU-positives par millimètre carré en prenant en compte le volume de la zone granulaire pour être exprimé en densité. Le nombre total de cellules par animal (somme du nombre total de cellules BrdU-positives des deux hippocampes multipliés par 4) sont calculés dans un premier temps. L'aire de la zone granulaire du gyrus denté est mesurée au moyen du logiciel ImageJ®. Le volume de la zone granulaire gauche et droite est estimé selon le principe de Cavalieri (West and Gundersen 1990) en multipliant la somme des aires de chaque section analysée par l'espace séparant chaque section (200 µm).

VII.2 Mesure de l'expression du BDNF par la technique de Western Blot

Dans ce travail de thèse, le niveau d'expression du BDNF mature a été mesuré par la technique de Western Blot.

VII.2.1 Prélèvements de tissus

Les animaux sont profondément anesthésiés avec 5% d'isoflurane dans un mélange N₂O/O₂ 70%/30%, puis décapités. Le cerveau est ensuite prélevé, déposé sur une plaque froide. Nous prélevons 12 structures au total par rat soit 6 par hémisphère, dont le cervelet, le tronc cérébral, le cortex frontal, l'hippocampe, le striatum et le cortex. Chaque structure est déposée dans un tube eppendorf, laissé dans de l'azote liquide durant 10 secondes, puis conservé à -70°C jusqu'à l'extraction des protéines.

VII.2.2 Extraction des protéines

Les structures d'intérêt sont homogénéisées dans 350 µl de tampon de lyse (Tris-HCl 20 mM pH = 7,5, EDTA 5 mM) qui est additionné d'inhibiteurs de protéases (cOmplete™, Mini, EDTA-free Protease Inhibitor Cocktail, Sigma-Aldrich, 11873580001) et phosphatases (PhosSTOP, EASYpack, Roche, 04906845001). Les tissus sont broyés directement dans le tube de stockage à l'aide d'un « mini potter » plastique pour eppendorf tout en étant maintenus dans la glace. L'extrait est ensuite laissé dans la glace durant minimum 30 minutes, puis centrifugé à 10 000 g durant 20 minutes et à 4°C. Le surnageant est aliquoté puis conservé à -20°C.

VII.2.3 Dosage de protéines

Les protéines de chaque homogénat tissulaire sont dosées par la méthode de Bradford.

VII.2.4 Préparations des échantillons

Les surnageant d'homogénats, conservés à -20°C, sont décongelés à la température de la glace fondante. Un volume de chaque surnageant correspondant à la quantité totale de protéines désirée (50 µg) est dilué dans un tampon dénaturant Laemmli 4X (Tris-HCl 277.8 mM, pH 6,8, 44.4% glycérol, 4.4% LDS, 0.02% bromophenol Blue ; Bio-rad, France). Une dénaturation est ensuite effectuée par ajout de 10% de β-mercaptoéthanol et chauffage à 95°C pendant 5 minutes. Les échantillons sont déposés sur un gel d'électrophorèse.

VII.2.5 Préparation des gels d'électrophorèse

Les protéines ont été séparées sur des gels SDS-PAGE 12% (Bio-rad) par électrophorèse (120V pendant 75 minutes), et enfin transférées sur une membrane PVDF (30 min, TransBlot Turbo, Bio-rad).

VII.2.6 Immunodétection

Les sites de fixation non-spécifiques ont été bloqués avec du lait entier en poudre à 5% dans une solution de tampon Tris 200 mM contenant 0,1% de tween20 pendant 1h à température ambiante. Les membranes sont ensuite incubées dans un anticorps primaire produit chez le lapin, dirigé contre le BDNF murin ou Humain (Anticorps monoclonal, dilution au 1/1000^{ème}, Abcam, ab108319) pendant une nuit à 4°C. Après plusieurs rinçages avec le tampon Tris contenant 0,1% de Tween20, les membranes ont été incubées avec l'anticorps

secondaire anti-lapin conjugué à une peroxydase de raifort (Horseradish Peroxydase, dilution au 1/10 000^{ème}, Abcam, ab97080) pendant une heure à température ambiante. La révélation des bandes a été faite à l'aide d'un kit d'électroluminescence (ECL, Bio-rad) et visualisée grâce à un imageur ChemiDoc^{MP} (Bio-rad). Les images fournies ont ensuite été analysées avec le logiciel ImageLab[®] fourni avec le ChemiDoc. La bande d'intérêt est calculée selon la quantité de protéines totales révélée par la technique Stain-Free Blot. La bande à 16 kDa étant apparentée au BDNF mature, a été considérée pour les analyses. Les résultats obtenus ont été normalisés sur la base d'une référence interne identique entre les gels (mélanges d'homogénats issus d'hippocampes ou de cortex frontaux de rats jeune adultes de 3 et 6 mois) située dans le premier puit de chacun d'eux pour les deux structures d'intérêt.

VIII. Analyses statistiques

Pour les deux études, l'ensemble des graphiques ont été réalisés avec le logiciel Graph Pad Prism 5[®] sous forme d'histogramme ou de boîtes à moustaches.

VIII.1 Etude transversale

Les analyses statistiques pour l'étude transversale sont de type paramétrique et ont été réalisées avec les logiciels Statview[®] et Graph Pad Prism 5[®]. Les tests utilisés sont des ANOVA deux facteurs à mesures répétées ou des *t* tests non appariés. La correction Bonferroni/Dunn a été appliquée pour l'ensemble des analyses *post hoc* de cette étude. Pour les comparaisons de données à une valeur théorique, des tests *t* univariés paramétriques ont été réalisés. Les analyses de corrélation ont été réalisées avec le test de Pearson. Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses statistiques est de $p < 0.05$.

VIII.2 Etude longitudinale

Les analyses statistiques pour l'étude longitudinale sont de type non-paramétrique du fait de la présence de données ne suivant pas une loi normale (test d'Agostino-Pearson), et ont été réalisées avec les logiciels Rstudio[®] et Graph Pad Prism 5[®]. Les tests statistiques utilisés pour cette étude sont : le test de Mann Whitney dans le cas de comparaisons entre deux groupes, ou des tests de type ANOVA à mesures répétées sur groupes indépendants, basées sur des tests de permutations pour modèles linéaires (Anderson 2001a). Ces tests ANOVA sont

suivis, le cas échéant, de tests de Friedmann et/ou de comparaisons de type non paramétriques basées sur des calculs de permutations pour tests *t* appariés. Pour les analyses *post hoc*, la correction de la valeur du p ($\alpha=0.05$) a été adaptée à la méthode séquentielle de Holm-Bonferroni. Pour les comparaisons de données à une valeur théorique, des tests *t* univariés non paramétriques ont été réalisés. Les analyses de corrélations ont été effectuées avec le test R de Spearman ainsi que des analyses de comparaisons de groupes, basées sur l'homogénéité des variances avec le test de Levene.

VIII.3 Etude ex-vivo

Pour les analyses *ex-vivo*, réalisées avec le logiciel Statview®, des tests de type non paramétriques ont été réalisés du fait d'un petit effectif d'animaux par groupe. Le test de Kruskal-Wallis est réalisé suivi du test *U* de Mann-Whitney. Pour l'analyse en Western Blot, du fait d'une grande variabilité constatée, un test de Grubb permettant de détecter les valeurs extrêmes a été effectué sur les données brutes, à savoir sur l'ensemble des duplicatas d'un même groupe d'animaux. Dans le cas d'une valeur extrême détectée, celle-ci n'était pas considérée pour les analyses. Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses statistiques est de $p<0.05$.

Résultats

Résultats

Nous rappelons que l'objectif majeur de ce travail de thèse était de déterminer les effets de l'exposition à la musique sur le vieillissement. Une première étude transversale comparant les performances des rats de 15 mois à celles de rats jeunes de 3 mois, a été réalisée afin de caractériser l'état cognitif du rat Wistar d'âge moyen. Cette première étude nous a permis par la suite de pouvoir réaliser un suivi longitudinal chez ces rats de 15 mois allant jusqu'à l'âge de 24 mois afin d'identifier les effets d'une exposition à la musique d'une part, sur les performances comportementales, et d'autre part sur deux marqueurs majeurs de neuroplasticité.

Par souci d'homogénéité entre les articles scientifiques rédigés en anglais et des résultats complémentaires présentés en français, les abréviations employées tout au long de ce chapitre seront « WN » et « M » pour désigner l'exposition au bruit blanc et à la musique.

I. Caractérisation du statut comportemental et neurobiologique du rat Wistar d'âge moyen (15 mois) : Etude transversale

I.1 Effet du vieillissement sur les rythmes circadiens et les performances mnésiques

I.1.1 Objectifs

Les objectifs de cette première étude étaient de mieux caractériser l'état cognitif des rats Wistar âgés de 15 mois, âge d'intérêt choisi au regard de la littérature. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence que l'âge autour de 15 mois chez le rat s'avère être un moment propice à la mise en place de stimulations environnementales (telle que l'EE) ou de stratégies thérapeutiques afin de lutter contre le déclin cognitif associé au vieillissement (Fuchs, Cosquer, et al. 2016; Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). Par ailleurs, la souche de rat Wistar, étant couramment utilisée dans la littérature, a été choisie pour cette étude. Outre l'établissement du statut cognitif chez le rat Wistar à l'âge de 15 mois (nécessaire à la seconde partie de mes travaux de thèse), je me suis intéressée dans cette étude aux modifications des rythmes circadiens par une analyse de l'activité locomotrice spontanée des rats sur un cycle de 24h. En effet, une perturbation des rythmes circadiens au cours du vieillissement a été décrite chez l'Homme (Hood and Amir 2017) et le Rongeur (Nakamura et al. 2011). Dès lors,

l'utilisation de modèle animaux offre des approches complémentaires permettant de mieux déterminer les processus neurobiologiques sous-jacents. De plus, les analyses de corrélation entre l'amplitude et les performances de mémoire spatiale, étant les plus précocement altérées par l'âge, permettaient d'examiner si les modifications des rythmes circadiens pouvaient prédire le déclin des performances mnésiques dès cet âge d'intérêt comme montré chez le Rongeur adulte (Ruby et al. 2013).

Au vu de la littérature actuelle, les objectifs de cette étude ont donc été de :

- **Déterminer le statut cognitif des rats d'âge de 15 mois au moyen d'une exploration comportementale complète évaluant trois types de mémoire particulièrement sensibles aux effets du vieillissement : la mémoire de travail, la mémoire de reconnaissance et la mémoire de référence spatiale.**
- **Déterminer les effets du vieillissement sur les rythmes circadiens chez le rat entre 3 et 15 mois**
- **Déterminer si les altérations de la mémoire sont en lien avec les perturbations des rythmes circadiens avec l'âge.**

l.1.2 Résultats : Article 1 « Memory and circadian rhythms in middle-aged Wistar rats : a behavioral study » (en préparation)

Les analyses pour la finalisation de cet article étant actuellement en cours, seule une partie des données sera présentées dans la thèse.

Memory and circadian rhythms in middle-aged Wistar rats: a behavioral study.

Lou Rizzolo¹, Nicolas Bessot¹, Pascale Schumann-Bard¹ and Thomas Freret¹

¹COMETE UMR-S 1075 INSERM-Unicaen, Université de Caen Normandie, UFR SANTE, Faculté de Pharmacie, Bâtiment GMPc, Campus CYCERON-GANIL, Bd Henri Becquerel, CS 14032 Caen Cedex 5, France

Corresponding author:

Lou Rizzolo and Thomas Freret

Address: COMETE UMR-S 1075 INSERM-Unicaen, Université de Caen Normandie, UFR SANTE, Faculté de Pharmacie, Bâtiment GMPc, Campus CYCERON-GANIL, Bd Henri Becquerel, CS 14032 Caen Cedex 5, France

Telephone number: +33 2 31 56 68 77

E-mail address:

lou.rizzolo@unicaen.fr

thomas.freret@unicaen.fr

Abstract

Aging is characterized by several functional alterations, including memory decline and circadian rhythms disturbance, both in humans and rodents. An extensive knowledge of early signs of age-related memory alterations is necessary for an animal model to be relevant for neurobiological studies as well as for pharmacological studies. Moreover, the therapeutic time window for strategies aiming to prevent and/or to reduce age-related cognitive decline may include a critical period situated around middle age. We aimed to identify early signs of age-related (i) memory decline through the assessment of recognition, working and spatial memory performances, (ii) circadian rhythms alterations by recording spontaneous locomotor activity on 24h period in middle-aged male 15-month-old Wistar rats compared to 3 month-old ones; and (iii) to determine whether amplitude of rhythmic behavior could predict early signs of age-related memory decline. We report here spatial learning and reference memory alterations in 15-month-old rats associated with a disturbed circadian rhythmicity. However, amplitude of rhythmic behavior does not predict memory performance at middle age in Wistar rats.

Keywords

Aging, Recognition memory, Working memory, Spatial memory, Actimetry, Circadian rhythm, Cognitive decline.

Highlights

- Spatial learning and memory performances are altered in middle-age Wistar rats (15mo) when compared with young ones (3mo), while recognition and working memory remain preserved
- Spatial reference memory is vulnerable to extra-maze environment changes in middle-aged Wistar rats
- Spontaneous locomotor activity and amplitude of circadian rhythmic behavior are decreased in middle-aged Wistar rats compared with young ones.
- Phase peak appears as earlier in middle-aged Wistar rats than young ones
- Amplitude of rhythmic behavior does not predict spatial memory deficit in middle-aged Wistar rats

Introduction

Cognitive functions, including learning and memory, decline progressively across aging. In Humans, episodic (Souchay et al. 2007), working (Mitchell et al. 2000) and spatial memories (Moffat 2001) are notably altered by aging. Wistar rat, showing a median lifespan around 15 months (Zimmerman et al. 2003), is widely used for the study of neurobiological mechanisms involved in age-related cognitive decline. Studying age-related memory decline is a challenging issue. Indeed, aging is a lifelong process that cannot be easily continuously monitored without a risk of repeating the task and therefore influence the performances of learning. Because of these limitations as well as of other logistical considerations, transversal studies are often preferred to longitudinal ones. The question then arises of the choice of the age of animals at which the studies should be conducted. Numerous studies aiming to develop new therapeutic strategies against cognitive aging in animal models, initiate the treatment around the middle age (Leal-Galicia et al. 2008; Segovia et al. 2008; Speisman, Kumar, Rani, Foster, et al. 2013; Sampedro-Piquero, De Bartolo, et al. 2014). This age is indeed a critical period during which early signs of cognitive alterations may appear (Freret et al. 2012; Fuchs, Cosquer, et al. 2016; Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). Despite the large number of studies in the field, very few of them have simultaneously evaluated age-related impact on global brain functioning, *i.e.* motor function together with circadian rhythm and different types of memory (recognition, working and spatial memory). Indeed, another important feature of aging is an alteration of circadian rhythms. In Humans, dysregulation of circadian rhythms across aging is characterized by a decreased amplitude of rhythmic behavior, fragmented daily activity rhythms, an earlier phase shifting and a sleep period during the light phase. Namely, sleep in older people is marked by repeated awake periods across the night and by lesser deep sleep episodes than young people. An earlier sleep onset followed by an earlier waking time is also

characteristic of elderly associated with a decreased melatonin peak. In addition, older people usually need to have a nap within the day (For review, Gulia and Kumar, 2018). Regarding the widely used Wistar rat model, no studies examined circadian rhythms in that strain by using spontaneous locomotor activity through actimetry measurement, *i.e.* without enrichment by a running wheel in the cage. In most cases, the daily locomotor activity of rodents is assessed with a running wheel in the cage during at least a 24h cycle as described in mice (Nakamura et al. 2011), rats (Peng et al. 1980) as well as hamsters (Antoniadis et al. 2000). However, the actimetry measurement appears a more appropriate tool for the study of circadian rhythmicity. In middle-aged mice (13-18 months), fragmented activity, as well as a decrease of mean locomotor activity measured by running wheel when compared with young mice (3-5 months), were reported. Disturbances of circadian rhythmicity behavior of aged mice are associated with a decreased level of neural activity in suprachiasmatic nucleus (Nakamura et al. 2011). Phase shift is observed earlier in old mice when compared to the young ones (Valentinuzzi et al. 1997). In Long Evans rats, running activity in a wheel decreases progressively from 4 to 17 months of age. This global hypoactivity is explained by a decreased percentage of nocturnal running activity since the age of 12 months as well as by a decreased food and water intake behavior since the age of 4 months (Peng et al. 1980). In Wistar rats, daily rhythms of genes expression level in the suprachiasmatic nucleus during a 24h cycle, is altered in middle-aged, *i.e.* 12 month-old, and aged, *i.e.* 24 month-old, rats (Mattam and Jagota 2014).

The contribution of healthy circadian rhythms on cognitive performances was described in either young (Pomplun et al. 2012), or older (Sherman et al. 2015) Humans. Indeed, Sherman et al., (2015) showed in elderly (60-80 years) a positive correlation between healthy circadian rhythms marked by consistency of sleep/wake episodes and performances of

associative recognition memory. The same study reported positive correlation between the circadian rhythms and hippocampal activity measured by fMRI. In Rodents, it was described that an experimental jet-lag elicited in young hamster aged over 60 days, impairs spatial learning and memory performances, associated with a reduced hippocampal neurogenesis (Gibson et al. 2010). Another study in young hamsters showed that inducing circadian arrhythmia through 14 days of disrupted phase shift protocol using light pulse across the dark phase, disturbed performances of recognition memory and spatial working memory. (Ruby et al. 2013). A better knowledge of the relationships between age-related circadian rhythm disturbances and memory deficits in animals, could help to identify common neurobiological markers and/or mechanisms. Only one study showed that fragmented sleep episodes can predict impaired cognitive performances in contextual conditioning task in aged hamster (Antoniadis et al. 2000).

The objective of the present study was to further characterize the widely used aged Wistar rat model, at the critical middle-age period (15-month-old), *i.e.* where early signs of cognitive deficits may appear. More specifically, we aimed to determine i) the effects of aging on several types of memory performances that are particularly sensitive to age, including recognition, working and spatial memory, ii) the effects of aging on circadian rhythms through actimetry recorded during a 24h cycle; and iii) whether age-elicited memory performances are related to the amplitude of circadian rhythmic behaviors.

Materials and methods

Animals

Experiments were performed on young (3month-old, 3mo, $n=16$) and middle-aged (15month-old, 15mo, $n=42$) male Wistar rats. Due to the expected age-related decrease of locomotor activity and therefore potential of animals exclusion at the NOR task, a higher number of middle-aged rats was used for the present study. Animals were purchased at the age of 2 months from Janvier Labs. Animals were pair-housed in large transparent cages (37 x 22 x 18.5 cm) and maintained in a temperature (22°C) and humidity (55 %) controlled room with a constant 12h light/dark schedules (light on at 7am) with *ad libitum* access to food and water. Experimental procedures were carried out in accordance with the European Communities Council Directive (2010/63/UR).

Behavioral testing

All rats were daily handled 1min per day and at least 1week before the start of experiments in order to minimize the stress induced by experimental procedures. Rat cages were placed in the experimental room at least 30min before the beginning of experiments. All behavioral experiments were performed from 9 to 12am. Apparatus were washed between each rat with 70% Ethanol and dried.

Recognition Memory

Novel object recognition task was used to evaluate the recognition memory performances (Ennaceur and Delacour 1988b). Two days of habituation to the open-field (100x100x60 cm) were performed. During the first day, two sessions of 3-min spaced of 1h was given to each rat to freely explore the environment. The second day, each rat was placed again in the empty openfield for 3min. Testing phase performed the third day consisted in two 5min sessions, comprising an acquisition session followed, 1 hour later, by a retention

session in the same arena. During the acquisition session, two identical objects (called A1 and A2: Lego or pot) were fixed on the floor of the openfield in two adjacent locations. At the retention session, each rat was placed again in the openfield during 5min in the presence of one familiar object (A3) and one new object (B) not presented before. During the two sessions, object exploration time (based on the fact that the rat approximated its muzzle nearby the object (1cm)) was recorded (seconds) for each object. Exploratory behavior for each session was calculated by the addition of two times of objects exploration (A1+A2, followed by A3+B). The discrimination index was calculated from the exploration times of the objects during the test session $[(\text{new B-familiar A3})/(\text{new B+familiar A3})]$. Rats presenting an absence of exploration of the two objects or one of the two objects during the acquisition session were excluded from the analysis. Consequently, 15 rats from the 15mo ones were excluded, giving a final effective of 27 rats in 15mo group and 16 rats in 3mo group.

Working Memory

Working memory was evaluated with a single session of Y-maze (Stone et al. 1992), as previously described in aged rats (Paban et al. 2013). Behavioral procedure consisted to place the rat in a Y black wood maze composed of three arms (arm length=50cm, arm width=15.5cm, and arm height=31cm) and to record the sequence of arms visits. Each rat was placed the head toward the wall of the maze and recorded during 10min. Alternations characterized by consecutives visits of three arms were calculated by the $(\text{number of alternations} / \text{the number of theoretical alternations}) \times 100$. Exclusion criterion was a total number of visited arms lower than 3. However none of the rats was excluded.

Spatial Learning and Memory

To determine the effects of aging on spatial learning and reference memory, the Morris Water Maze test was used (Morris 1984). This test is a circular pool (180cm of

diameter, 60cm height) filled with opacified water (21°C) with an immersed platform. This circular pool was divided in four virtual quadrants ((North-East (NE), North-West (NW), South-East (SE) and South-West (SW)). Distal visual cues (posters, colored paper shapes...) were displayed on the walls near the pool. For the learning session, all animals received four daily consecutive trials throughout four days. Each learning trial consisted in placing the rat into the water with the head facing the wall of the pool at any of three randomly starting points. The rat was left in the pool during 90s to search for an immersed platform located in the NE quadrant. In case if it failed to find the platform during the 90sec, it was guided toward the platform and remained on it for 20s. The inter-trial interval was 20s. Rats were dried at the end of the learning session and returned to the cage. Performances were measured by the mean distance swam to find the platform. Swimming speed was measured for the assessment of locomotor activity. For memory evaluation, two probe trials were performed, respectively at the 4th and 5th days of the training period. For the first probe trial, conducted 1h after the last trial of learning at the 4th day, rats were placed individually in the pool at the south starting point and were allowed to swim freely in the pool for 60s. The platform was removed for this session and virtual quadrants were represented. Performances were measured by the percentage of time spent in each quadrant, especially the target one. At the 5th day, a new session of four learning trials was performed, followed, 1h later, by the second probe trial, during which the distal visual cues near the target quadrant were removed. Animals' behavior was recorded and analyzed through a video-tracking system (EthoVision XT, Noldus®).

Actimetry

For the circadian rhythms assessment, spontaneous locomotor activity was recorded with an actimeter device (Imetronic®). The apparatus was equipped with two horizontal infrared beams connected to photoelectric cells. For the experimental procedure, rats were

housed in individual cages (30x18x18 cm) with food and water access *ad libitum* placed in the actimeter and were recorded since 11am for 24h. Horizontal activity characterized by the number of moving was measured during the night (while awake) and the day (sleep period) in 15 min periods.

Statistics

Graph Pad Prism 5® and R 3.1.2 softwares (www.r-project.org) were used for the graphics and statistical analyses. For all the tests used in the present work, detailed below, differences were considered significant if the *p*-value was < 0.05.

Memory tasks

For recognition memory and working memory (NOR and Y-maze), one-way ANOVA or two-way repeated measurements ANOVA on independent groups were performed to identify the main effect of age. Parametric univariate *t* tests were also performed in both tasks to compare the performances with a reference value (0 for NOR task and 50% for Y-maze task). For spatial learning task assessed with MWM, two-way ANOVA with repeated measurements on independent groups were performed to identify main effects of age and time. For spatial memory task with MWM, unpaired *t* test were performed to identify main group effect on percentage of time spent in the target quadrant. Univariate *t* tests were also used to compare the percentage of time spent in the quadrant with a reference value (25%).

Actimetry

A least squares regression analysis, using the “cosinor method” (Nelson et al. 1979) was employed to determine the best-fit of a combined 24h period cosine function : $Y_{(ti)} = M + A \cos(\omega_{ti} + \varphi)$. *M* is mesor (*i. e.* the mean level adjusted to rhythm), *A* is the half of the peak-to-through variation (the half of amplitude), and φ is the acrophase (*i.e.* the delay to reach the maximum level). One-way ANOVAs were performed for group comparisons.

Correlation analyses

For the correlation analyses, 15mo rats were ranked according to their mean amplitude of circadian rhythmic behavior value using cluster analysis. We used a model-based approach, which assumes a variety of data models and applies maximum likelihood estimation and Bayes criteria to identify the most likely model and number of clusters. After group dividing (Table I) according to the rank, Pearson correlations were performed. Correlation analysis were performed between the amplitude of circadian rhythmic behavior and memory performances altered by age.

Results:

Object recognition memory performances are preserved in middle-aged Wistar rats

During the acquisition session at the NOR task (data not shown), two-way ANOVA of total exploration time revealed an age effect ($F[1,41]=68.21$, $p<0.0001$), but neither object effect ($F[1,41]=1.10$, $p>0.05$) nor an interaction age x object ($F[1,41]=0.005$, $p>0.05$), indicating a decreased exploratory behavior in 15mo rats in comparison to 3mo ones.

During the retention session (Fig 1A), two-way ANOVA of total exploration time revealed an age effect ($F[1,41]=64.132$, $p<0.0001$) and an object effect ($F[1,41]=45.91$, $p<0.0001$) as well as a significant interaction age x object ($F[1,41]=10.06$, $p<0.01$). Bonferroni/Dunn test revealed a decreased exploratory behavior in 15mo rats ($p<0.0001$) as well as a longer exploration time of the new object in comparison to the familiar one in both groups (3mo: $p<0.0001$, 15mo: $p<0.001$). The discrimination index did not differ between both groups of age ($F[1,41]=0.195$, $p>0.05$) (Fig 1B). When compared to the 0 reference value, both groups showed a discrimination index significantly above this value (respectively, 3mo

and 15mo; univariate t test: $p<0.001$ and $p<0.0001$), indicating a significant discrimination of the novel object from the familiar one, whatever the age.

Working Memory performances are preserved in middle-aged Wistar rats

Working memory, expressed by the percentage of alternation, was not significantly modified by aging (no age effect ($F[1,56]=0.934$, $p>0.05$). When compared to the 50% reference value, both groups were significantly above this value (univariate t test: respectively, 3mo and 15mo, $p<0.01$ and $p<0.0001$) indicating a preserved working memory (Fig 2).

Spatial learning and memory performances start to alter in middle-aged Wistar rats

During the first learning session (Fig 3A), two-way ANOVA revealed an age effect ($F[1,56]=46.386$, $p<0.0001$), a day effect ($F[3,56]=48.80$, $p<0.0001$), and no significant interaction age x day ($F[3,168]=1.94$, $p>0.05$). Both groups presented a significant decreased distance between the 1 and 4th days ($p<0.0001$), suggesting learning of the platform location at both ages. Globally, 15mo rats swam a significantly higher distance to find the platform than 3mo rats (Bonferroni/Dunn, $p<0.0001$). During the second learning session performed at the 5th day, *i.e.* after the first probe trial, swim distance to find the platform was still higher in 15mo rat compared with 3mo ones (t -test: $p<0.05$)

Concerning the speed of swimming (Fig 3B), two-way ANOVA revealed an age effect ($F[1,56]=28.93$, $p<0.0001$), a day effect ($F[3,56]=14.50$, $p<0.0001$), and a significant interaction age x day ($F[3,168]=14.70$, $p<0.01$). Swimming speed decreased significantly

between the 1st and the 4th days of learning in 15mo rats, unlike in 3mo ones whose speed remained stationary ($p < 0.0001$, $p > 0.05$, respectively). *Post hoc* analysis for multiple group comparisons revealed that 15mo rats swam significantly slower than 3mo rats from the day 2 to day 4 (Day 2: $p < 0.05$, From Day 3 to 4: $p < 0.0001$). At the 5th day, swimming speed was still lower in 15mo rat compared with 3mo ones (*t*-test: $p < 0.0001$).

For the first probe trial performed in the presence of distal visual cues on the wall near the platform quadrant, *t*-test revealed that 15mo rats spent a percentage of time in the target quadrant lower than 3mo ones ($p < 0.05$) (Fig. 3C). However, the percentage of time spent in the target quadrant was significantly higher than 25%, not only in 3mo rats (univariate *t* test, $p < 0.0001$), but also in 15mo ones (univariate *t* test, $p < 0.001$), indicating preserved, despite lower, spatial memory performances at 15mo.

For the second probe trial, performed in the absence of visual distal cues on the wall near the platform quadrant, *t*-test revealed an absence of group difference ($p > 0.05$) (Fig. 3D). The percentage of time spent in the target quadrant was significantly higher than 25% in 3mo rats (univariate *t* test, $p < 0.01$) but not in 15mo rats (univariate *t* test, $p = 0.06$). This result suggests that removing distal visual cues near the target quadrant disturbed reference memory in 15mo rats.

Circadian rhythmicity is disturbed since the middle age in Wistar rats

Mean locomotor activity (number of horizontal movements / 15min averaged on the 24h period) was markedly and significantly decreased in 15mo rats, compared with 3mo ones (3mo: 23.5 ± 11.9 ; 15mo: 7.2 ± 4.3 , ($F[1,56] = 60.208$, $p < 0.0001$) (Fig 4A). Likewise, the mean

amplitude of rhythmic circadian behavior was significantly decreased in 15mo rats compared with 3mo rats (3mo: 14.4 ± 7.6 ; 15mo: 2.7 ± 2.1 , $F[1,56]=83.301$, $p < 0.0001$) (Fig 4B). Finally, the mean phase peak is significantly shifted in 15mo rats compared with 3mo ones (3mo: $9:30\text{pm} \pm 3:39$; 15mo: $1:31\text{am} \pm 1:38$, $F[1,56]=20.003$, $p < 0.0001$). These results show disturbed circadian rhythms in 15mo rats.

There is no correlation between age-related spatial memory decline and amplitude of circadian rhythmicity in middle-aged Wistar rats

Further analyses were performed to identify the relationships between circadian rhythm disturbances (amplitude) and spatial memory deficit identified in 15mo rats (Fig 5). Concerning the first probe test using complete visual extra maze cues (Fig 5A), no significant correlation was reported between amplitude status of circadian rhythmic behavior based on cluster analysis (Table I) and spatial memory performances expressed as the percentage of time spent in the target quadrant (low amplitude group: $r^2=0.045$, $p > 0.05$; high amplitude group: $r^2=0.12$, $p > 0.05$). Concerning the second probe test devoid of visual extra maze cues near the target quadrant (Fig 5B), no significant correlation was reported between the amplitude of rhythmic circadian behavior and the percentage of time spent in the target quadrant (low amplitude group: $r^2=0.08$, $p > 0.05$; high amplitude group: $r^2=0.04$, $p > 0.05$).

Discussion

Spatial learning and memory are altered since middle age in Wistar rats, unlike spatial working memory and recognition memory

In elderly, age-related spatial learning and memory deficits as well as early signs of working memory alterations can be observed since 40-45 years old, considered to be as middle age (Moffat 2001; Bucur and Madden 2010), while episodic memory starts to alter around 55-60 years old (Nilsson 2003).

In our middle aged animals, among the three investigated types of memory, we showed that spatial learning and memory are the most sensitive to the effects of age, while recognition and spatial working memory are still preserved. Indeed, no age-related deficit in object recognition memory with 1h of retention delay is reported in Wistar rats, which is in accordance with the literature showing an absence of deficit even with 24h of retention delay in 13-month-old Wistar rats (Hoeller et al. 2017). In contrast, with that long retention delay, 18-month-old Wistar rats presents a recognition memory deficit (Leal-Galicia et al. 2008). Conversely to our results and literature evoked, 12-month-old Wistar rats present altered performances, with 2h of retention delay (Maragno, Rodella, Da Silva Freitas, et al. 2015). Results at the NOR task are then controversial in Wistar rats across studies, and even more at middle-age. Concerning the short retention delay (1h) used in our study, a deficit was reported in 24-month-old Wistar rats when the objects used are more complex (Duplo Lego bricks of five different color) (Gamiz and Gallo 2012).

Concerning working memory evaluated with a single session of the Y-maze task, we did not report a deficit in middle-aged Wistar rats. This one-trial test requires less manipulation of the rats and thus offers the advantage of being less stressful (Hughes 2004). Though, just two studies in the current literature used this paradigm in aged rats, showing

both altered performances in respectively 10 and 24 months old Wistar rats. (Paban et al. 2013). (Vila-Luna et al. 2012). Even though contrasting with our result, one should note that preserved working memory in 15-month-old rats has been also reported with delayed alternation task in a T-maze (Segovia et al. 2008).

Spatial learning performances and reference memory assessed with MWM task, are altered at 15 months compared with 3-month-old rats. Concerning the literature, 17-month-old rats present a learning deficit characterized by lower performances than 3-month-old rats at the last day; and an absence of acquired platform position across the days. In the same way, reference memory is altered with 24h of retention delay (Kuga et al. 2018). The deficit both in the spatial learning and memory performances with 24h of retention delay, is also observed since 12 months of age in Wistar. Differentially from our learning protocol, one day of learning is used, which can explain altered performances (Bitencourt et al. 2017). In our protocol, 15mo rats present impaired learning performances when compared with 3mo ones in overall learning, which persist at the last day as well as in the memory task. However, their learning curve, indicates an acquisition of the spatial location across the days. In addition, 15mo rats present also preserved memory performances at the first probe trial based on the chance level, despite lower performances than 3mo rats. It is possible that the performances difference between 15 and 3mo rats, are explained by different levels of learning curves.

However, when the environment is altered by removing the extra-maze cues near the platform quadrant, spatial reference memory is impaired in 15mo rats, which is not the case in the 3mo ones. Two navigation strategies may be used by mammals for the completion of the spatial memory task. Egocentric navigation involves a strategy in which individuals remember a route based on their own body position, while allocentric navigation involves a strategy in which the route is based on external distal elements (O'Keefe and Nadel 1979). In

the MWM, it was shown that when the learning session is followed by a probe test with rotated (180°) distal cues, Wistar rats search the platform position in the opposite quadrant, suggesting that distal cues are integrated since the learning session (McGauran et al. 2004). When the learning session with a fixed started point and distal cues is followed by the memory task on the dark, Wistar rats do not relocate the target quadrant compared with rats performing the task with light (Kealy et al. 2008), indicating that the egocentric strategy is not conjointly acquired with the allocentric one during the learning session of the MWM. By contrast, in our protocol, we manipulated the number of external visual cues on the wall near the platform position. We can report that rats were disturbed by the reduced distal cues near the target quadrant during the retention task.

Concerning the aging and spatial navigation strategies, with a virtual version of the MWM, when two distal cues are used with a started position unrelated with the goal, elderly (71-84 years) present decreased spatial learning performances compared with young people (18-26 years). Whereas, when no distal cues are used, performances are similar between two ages (Gazova et al. 2013). These studies indicate that elderly present altered performances in allocentric strategy navigation, but not in egocentric one. To our knowledge, no study in middle-aged rats used this version of MWM. However, it was described that a prior exposure to extra-maze cues (13 geometric white shapes on black curtains) during 20 minutes before performing the learning session in the Barnes maze, improves the spatial learning performances in young (3 months) but not in middle-aged Sprague-Dawley rats (12 months) (Stouffer and Heisey 2013), indicating that spatial learning at middle age in rats, is not promoted by extra-maze cues. In aged Wistar rats (20 months), a deficit of the allocentric strategy acquisition was described in the MWM, compared with 3-month-old rats (Begega et al. 2001), which is not the case for the egocentric strategy acquisition in T-maze. Based on the

literature showing that MWM learning task using distal cues, involves allocentric strategy, and this one being altered both in humans and rodents across the aging, it is possible that the deficit observed since the learning phase in 15mo compared with 3mo rats, is explained by difficulties to integrate external elements during the learning session. Consequently, during the memory task with reduced distal cues, the possibility to use remaining cues near the other quadrants is affected in 15mo rats.

Middle-aged Wistar rats present a motor deficit across the behavioral tasks

The use of NOR test is based on the exploration of the objects by animals, itself relying partly on their spontaneous locomotor activity. The decreased exploratory behavior reported in our study at middle age in Wistar rats, is not evident in the current literature. The decreased exploratory behavior in NOR task, was described in 25-27-month-old Wistar rats when compared with 4-6-month-old rats (Platano et al. 2008), but no such a decrease was described between 3 and 16-18 months (Bartolini et al. 1996), as well as 3 and 12 months (Hoeller et al. 2017) in that strain. We report a severe exploratory behavior decrease in NOR task in 15-month-old Wistar rats, which led us to exclude around one third of the animals from the analysis. In the same way, we showed a swimming speed decrease across the learning session in 15-month-old rats. Likewise, we found that swimming speed at the MWM of 15-month-old rats is decreased compared with the young ones. As described with the MWM task, the decreased swimming speed observed since middle age in that strain is not evident in the current literature. Indeed, decrease of swimming speed was described rather since old age in Wistar rats. A decline is present between 3 and 20 or 3 and 26 months of age (Car et al. 2007; Belviranlı and Okudan 2018). In middle aged Wistar rats and in contrast to our study, no

swimming speed difference was reported between Wistar rats aged of 3 weeks and 13 months (Touyarot et al. 2013b). In another strains such as Fisher344 rats presenting a shorter median lifespan than Wistar rats (Altun et al. 2007), it was reported that swimming speed is similar between 6 and 15 months-old in the MWM (Bizon et al. 2009). In our study the progressive decrease of swimming speed across the learning trials in 15-month-old rats could rely on learning performances but not a fatigue and a sensorimotor deficit as described in aging with this behavioral task (Foster 1999).

In summary, we report a middle-age-induced marked decreased exploratory behavior and swimming speed in NOR and MWM task. Our findings evidence that motor deficit can be observed since middle age in Wistar rats. These behavioral observations are in accordance with the decrease in spontaneous locomotor activity measured by actimetry on a 24h cycle and described below.

Circadian rhythms disturbances are observed in middle-aged Wistar rats

No a lot of studies assessed spontaneous locomotor activity using actimetry, and this even more, in middle-aged Wistar rats. When locomotor activity is recorded in home cage, both “diurnal” and “nocturnal” activities were decreased in middle age in Long-Evans rats (compared to young ones) (Harati et al. 2011). Another study in aged mice, using the running wheel showed a decreased overall locomotor activity on 24h period as well as a decreased amplitude between 3-5 and 13-18 months of age (Nakamura et al. 2011). Another study measured spontaneous movements, showed a decreased distance moved and moving time during the light phase between 21 and 7 as well as 27 and 21 months of age (Logan et al. 2018). In aged mice (22-24 months), disturbances of circadian rhythms, are characterized by more fragmented sleep/ wake episodes due to a reduced sustained wakefulness during the

active phase as well as reduced time of sleep episodes measured by non-rapid-eye-movement (NREM) for wake, and rapid-eye-movement (REM) method for sleep (Wimmer et al. 2013). In aged Wistar rats, daily secretion of melatonin is altered compared with young ones, as well as neurotransmitters in the hippocampus (Abdel-rahman and El-hennamy 2018). Our study shows for the first time that circadian rhythms measured with actimetry are disturbed in 15mo Wistar rats when compared to the 3mo ones. This alterations are characterized by a decreased locomotor activity (mesor), a decreased amplitude of the rhythmic behavior, as well as a shifted peak phase (highest peak of activity on 24h cycle). We cannot determine in the present protocol whether the disturbances observed could be related to some modifications of consummatory behavior or rhythmicity and duration of sleep/ wake episodes due to the absence of vigilance state measurement (body temperature/ REM or NREM). Nevertheless, the determination of circadian rhythms by actimetry using in case of aging in rats appears as an interesting approach. This may notably be the case for studies investigating the effects of physical exercise on aging, as frequently addressed in the recent literature (Aguiar et al. 2011; Speisman, Kumar, Rani, Foster, et al. 2013; Vanzella et al. 2017; Belviranlı and Okudan 2018). Actimetry may be used as valid approach for the assessment of therapeutic investigation, such as physical exercise or EE with running wheel in the cages, on aging. Furthermore, actimetry measurement appears as more ecological approach than running activity associated with physical exercise. In addition, regarding the beneficial effects of physical exercise even when used by short periods (4-6 minutes), an improvement of behavioral performances is observed even in aged rats (Aguiar et al. 2011).

Amplitude of circadian rhythmicity is not correlated with spatial memory deficit in middle-aged Wistar rats

We did not evidence a significant relationship between spatial reference memory deficit determined and amplitude of circadian rhythmic behavior in middle-aged rats. Our results are not in accordance with the current literature in older Human adults (60-80 years) reporting that a higher consistent activity rhythms marked by less fragmented sleep period is correlated with associative recognition memory performances (Sherman et al. 2015). Furthermore, the same study showed that fMRI results revealed a positive correlation between hippocampal activity and recognition memory score as well as a positive correlation between hippocampal activity and circadian activity rhythms consistency. This study suggests that hippocampus might be the critical structure impacted by disrupted circadian rhythms, and responsible for alteration of memory functions. Studies in rodents, confirms the importance of the hippocampus as the structure affected by circadian rhythms disturbances. In female hamsters, it was reported that when a jet lag is induced by advancing the light phase, spatial learning and memory performances assessed by the conditioned place preference paradigm are impaired, associated with a reduced hippocampal neurogenesis (Gibson et al. 2010). It was showed that circadian arrhythmia induced experimentally in young hamster, impairs spontaneous alternation in T maze evaluating working memory performances and recognition memory (Ruby et al. 2013). In aged hamsters, it was reported that contextual learning performances are positively correlated with amplitude of circadian rhythms measured with the running-wheel (Antoniadis et al. 2000). Regarding the literature, we cannot exclude the existence of relationships between age-related spatial memory decline depending on the hippocampus alterations, and disturbed circadian rhythms marked by amplitude.

Conclusion

Middle age is a transitory period of life, during which cognitive alterations may begin to appear, and that therefore could constitute a relevant target for such questions. No study evaluated simultaneously three memories, namely recognition, working and spatial memory using that behavioral tasks in middle-aged Wistar rats, known to be altered across aging. We showed in the present work that spatial learning and memory were altered at this age, whereas recognition and working memory are still preserved. Performances of spatial memory in middle-aged rats, appears even more sensitive to visual environment. In addition, our findings highlighted a motor deficit in behavioral test, associated with decrease of general spontaneous activity measured by actimetry. We evidence the circadian rhythmicity disturbances in middle-age Wistar rats. We did not evidence a significant correlation between the amplitude, being the most representative of the daily periods, alternating rest/motor activity.

Acknowledgements:

We gratefully thank Marjorie Bernier, Gérald Nee, Stacy Largilliere, Mélanie Coolzaet and Betul Karakaya for their contribution to the behavioral experiments.

Funding:

This work was supported by Normandy Council and ARS (Agence National pour la Santé – National Health Agency).

References:

- Abdel-rahman M, El-hennamy REE. 2018. Age related changes in the circadian rhythm of melatonin and some neurotransmitters in the male rats.
- Aguiar AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos ARS, Tasca CI, Latini A, Prediger RDS. 2011. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mech Ageing Dev.* 132:560–567.
- Altun M, Bergman E, Edström E, Johnson H, Ulfhake B. 2007. Behavioral impairments of the aging rat. *Physiol Behav.* 92:911–923.
- Antoniadis EA, Ko CH, Ralph MR, McDonald RJ. 2000. Circadian rhythms, aging and memory. *Behav Brain Res.* 114:221–233.
- Bartolini L, Casamenti F, Pepeu G. 1996. Aniracetam restores object recognition impaired by age, scopolamine, and nucleus basalis lesions. *Pharmacol Biochem Behav.* 53:277–283.
- Begega A, Cienfuegos S, Rubio S, Santín JL, Miranda R, Arias JL. 2001. Effects of ageing on allocentric and egocentric spatial strategies in the Wistar rat. *Behav Processes.* 53:75–85.
- Belviranlı M, Okudan N. 2018. Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway. *Neuromolecular Med.* 20:386–400.
- Bitencourt RM, Guerra de Souza AC, Bicca MA, Pamplona FA, de Mello N, Passos GF, Medeiros R, Takahashi RN, Calixto JB, Prediger RD. 2017. Blockade of hippocampal bradykinin B1 receptors improves spatial learning and memory deficits in middle-aged rats. *Behav Brain Res.* 316:74–81.
- Bizon JL, LaSarge CL, Montgomery KS, McDermott AN, Setlow B, Griffith WH. 2009. Spatial reference and working memory across the lifespan of male Fischer 344 rats. *Neurobiol Aging.* 30:646–655.
- Bucur B, Madden DJ. 2010. Effects of Adult Age and Blood Pressure on Executive Function and Speed of Processing. *Exp Aging Res.* 36:153–168.
- Car H, Stefaniuk R, Wiśniewska RJ. 2007. Effect of MPEP in Morris water maze in adult and old rats. *Pharmacol Rep.* 59:88–93.
- Ennaceur A, Delacour J. 1988. A new one - trial test for neurobiological studies of memory in rats . 1 " Behavioral data. *Behav Brain Res.* 31:47–59.
- Foster TC. 1999. Involvement of hippocampal synaptic plasticity in age-related memory decline. *Brain Res Rev.* 30:236–249.
- Freret T, Billard J-M, Schumann-Bard P, Dutar P, Dauphin F, Boulouard M, Bouet V. 2012. Rescue of cognitive aging by long-lasting environmental enrichment exposure initiated before median lifespan. *Neurobiol Aging.* 33:1005.e1-10.
- Fuchs F, Cosquer B, Penazzi L, Mathis C, Kelche C, Majchrzak M, Barbelivien A. 2016. Exposure to an enriched environment up to middle age allows preservation of spatial memory capabilities in old age. *Behav Brain Res.* 299:1–5.

- Fuchs F, Herbeaux K, Aufrere N, Kelche C, Mathis C, Barbelivien A, Majchrzak M. 2016. Late enrichment maintains accurate recent and remote spatial memory only in aged rats that were unimpaired when middle aged. *Learn Mem.* 23:303–312.
- Gamiz F, Gallo M. 2012. Spontaneous object recognition memory in aged rats: Complexity versus similarity. *Learn Mem.* 19:444–448.
- Gazova I, Laczó J, Rubinova E, Mokrisova I, Hyncicova E, Andel R, Vyhnaek M, Sheardova K, Coulson EJ, Hort J. 2013. Spatial navigation in young versus older adults. *Front Aging Neurosci.* 5:94.
- Gibson EM, Wang C, Tjho S, Khattar N, Kriegsfeld LJ. 2010. Experimental “jet lag” inhibits adult neurogenesis and produces long-term cognitive deficits in female hamsters. *PLoS One.* 5:e15267.
- Gulia KK, Kumar VM. 2018. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Psychogeriatrics.* 18:155–165.
- Harati H, Majchrzak M, Cosquer B, Galani R, Kelche C, Cassel J-C, Barbelivien A. 2011. Attention and memory in aged rats: Impact of lifelong environmental enrichment. *Neurobiol Aging.* 32:718–736.
- Hoeller AA, de Carvalho CR, Franco PLC, Formolo DA, Imthon AK, Dos Santos HR, Eidt I, Souza GR, Constantino LC, Ferreira CL, Prediger RD, Bainy Leal R, Walz R. 2017. Behavioral and Neurochemical Consequences of Pentylentetrazol-Induced Kindling in Young and Middle-Aged Rats. *Pharmaceuticals (Basel).* 10.
- Hughes RN. 2004. The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 28:497–505.
- Kealy J, Diviney M, Kehoe E, McGonagle V, O’Shea A, Harvey D, Commins S. 2008. The effects of overtraining in the Morris water maze on allocentric and egocentric learning strategies in rats. *Behav Brain Res.* 192:259–263.
- Kuga GK, Muñoz VR, Gaspar RC, Nakandakari SCBR, da Silva ASR, Botezelli JD, Leme JAC de A, Gomes RJ, de Moura LP, Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. 2018. Impaired insulin signaling and spatial learning in middle-aged rats: The role of PTP1B. *Exp Gerontol.* 104:66–71.
- Leal-Galicia P, Castañeda-Bueno M, Quiroz-Baez R, Arias C. 2008. Long-term exposure to environmental enrichment since youth prevents recognition memory decline and increases synaptic plasticity markers in aging. *Neurobiol Learn Mem.* 90:511–518.
- Logan S, Owen D, Chen S, Chen W-J, Ungvari Z, Farley J, Csiszar A, Sharpe A, Loos M, Koopmans B, Richardson A, Sonntag WE. 2018. Simultaneous assessment of cognitive function, circadian rhythm, and spontaneous activity in aging mice. *GeroScience.* 40:123–137.
- Maragno H, Rodella P, Da Silva Freitas J, Takase LF. 2015. The effects of acute and chronic administration of phosphatidylserine on cell proliferation and survival in the dentate gyrus of adult and middle-aged rats. *Brain Res.* 1609:72–81.
- Mattam U, Jagota A. 2014. Differential role of melatonin in restoration of age-induced alterations in daily rhythms of expression of various clock genes in suprachiasmatic nucleus of male Wistar rats. *Biogerontology.* 15:257–268.
- McGauran A-MT, Harvey D, Cunningham L, Craig S, Commins S. 2004. Retention of cue-based associations in the water maze is time-dependent and sensitive to disruption by rotating the

- starting position. *Behav Brain Res.* 151:255–266.
- Mitchell KJ, Johnson MK, Raye CL, Mather M, D’Esposito M. 2000. Aging and reflective processes of working memory: binding and test load deficits. *Psychol Aging.* 15:527–541.
- Moffat S. 2001. Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. *Neurobiol Aging.* 22:787–796.
- Morris R. 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods.* 11:47–60.
- Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, Block GD. 2011. Age-Related Decline in Circadian Output. *J Neurosci.* 31:10201–10205.
- Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. 1979. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia.* 6:305–323.
- Nilsson L-G. 2003. Memory function in normal aging. *Acta Neurol Scand Suppl.* 179:7–13.
- O’Keefe J, Nadel L. 1979. The hippocampus as a cognitive map. In: Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. *Behavioral and Brain Sciences.* Cambridge: Cambridge University Press. p. 487–494.
- Paban V, Billard J-M, Bouet V, Freret T, Boulouard M, Chambon C, Loriod B, Alescio-Lautier B. 2013. Genomic transcriptional profiling in LOU/C/Jall rats identifies genes for successful aging. *Brain Struct Funct.* 218:1501–1512.
- Peng M-T, Jiang M-J, Hsü H-K. 1980. Changes in running-wheel activity, eating and drinking and their day/night distributions throughout the life span of the rat. *J Gerontol.* 35:339–347.
- Platano D, Fattoretti P, Baliotti M, Bertoni-Freddari C, Aicardi G. 2008. Long-term visual object recognition memory in aged rats. *Rejuvenation Res.* 11:333–339.
- Pomplun M, Silva EJ, Ronda JM, Cain SW, Münch MY, Czeisler CA, Duffy JF. 2012. The effects of circadian phase, time awake, and imposed sleep restriction on performing complex visual tasks: evidence from comparative visual search. *J Vis.* 12:14–14.
- Ruby NF, Fernandez F, Garrett A, Klima J, Zhang P, Sapolsky R, Heller HC. 2013. Spatial memory and long-term object recognition are impaired by circadian arrhythmia and restored by the GABA Antagonist pentylentetrazole. *PLoS One.* 8:e72433.
- Sampedro-Piquero P, De Bartolo P, Petrosini L, Zancada-Menendez C, Arias JL, Begega A. 2014. Astrocytic plasticity as a possible mediator of the cognitive improvements after environmental enrichment in aged rats. *Neurobiol Learn Mem.* 114:16–25.
- Segovia G, Del Arco A, de Blas M, Garrido P, Mora F. 2008. Effects of an enriched environment on the release of dopamine in the prefrontal cortex produced by stress and on working memory during aging in the awake rat. *Behav Brain Res.* 187:304–311.
- Sherman SM, Mumford JA, Schnyer DM. 2015. Hippocampal activity mediates the relationship between circadian activity rhythms and memory in older adults. *Neuropsychologia.* 75:617–625.
- Souchay C, Moulin CJA, Clarys D, Taconnat L, Isingrini M. 2007. Diminished episodic memory awareness in older adults: Evidence from feeling-of-knowing and recollection. *Conscious Cogn.* 16:769–784.

- Speisman RB, Kumar A, Rani A, Foster TC, Ormerod BK. 2013. Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. *Brain Behav Immun.* 28:25–43.
- Stone WS, Rudd RJ, Gold PE. 1992. Glucose attenuation of deficits in spontaneous alternation behavior and augmentation of relative brain 2-deoxyglucose uptake in old and scopolamine-treated mice. *Psychobiology.* 20:270–279.
- Stouffer EM, Heisey JL. 2013. Latent learning of spatial information is impaired in middle-aged rats. *Dev Psychobiol.* 55:309–315.
- Touyarot K, Bonhomme D, Roux P, Alfos S, Lafenêtre P, Richard E, Higuieret P, Pallet V. 2013. A mid-life vitamin A supplementation prevents age-related spatial memory deficits and hippocampal neurogenesis alterations through CRABP-I. *PLoS One.* 8:e72101.
- Valentinuzzi VS, Scarbrough K, Takahashi JS, Turek FW. 1997. Effects of aging on the circadian rhythm of wheel-running activity in C57BL/6 mice. *Am J Physiol.* 273:R1957-64.
- Vanzella C, Neves JD, Vizuete AF, Aristimunha D, Kolling J, Longoni A, Gonçalves CAS, Wyse ATS, Netto CA. 2017. Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factors and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats. *Behav Brain Res.* 334:78–85.
- Vila-Luna S, Cabrera-Isidoro S, Vila-Luna L, Juárez-Díaz I, Bata-García JL, Alvarez-Cervera FJ, Zapata-Vázquez RE, Arankowsky-Sandoval G, Heredia-López F, Flores G, Góngora-Alfaro JL. 2012. Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience.* 202:384–395.
- Wimmer ME, Rising J, Galante RJ, Wyner A, Pack AI, Abel T. 2013. Aging in mice reduces the ability to sustain sleep/wake states. *PLoS One.* 8:e81880.
- Zimmerman JA, Malloy V, Krajcik R, Orentreich N. 2003. Nutritional control of aging. *Exp Gerontol.* 38:47–52.

FIGURES AND LEGENDS

Figure 1

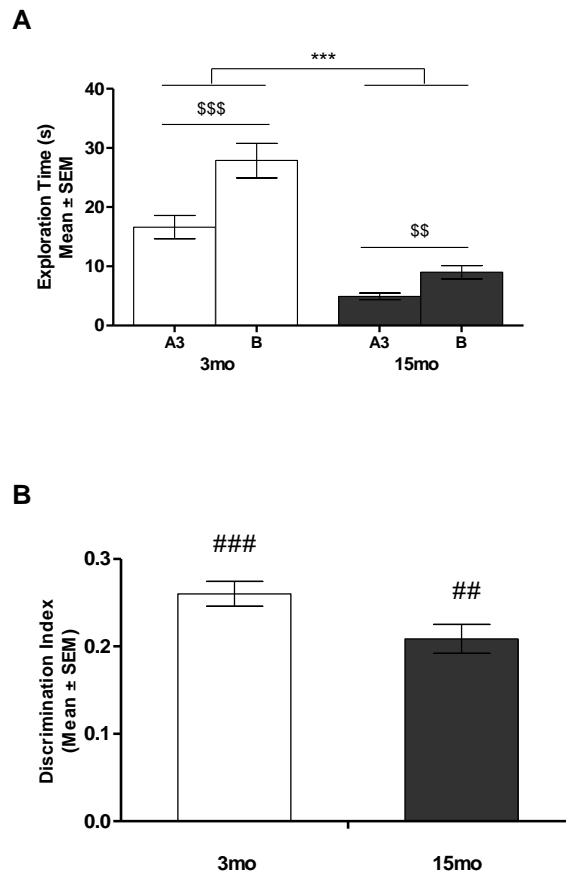


Figure 1: Object Recognition task performances of 3mo and 15mo Wistar rats. Graphics express Mean ± SEM (3mo: n=16; 15mo: n=27). (A) Mean exploration time for the familiar A3 and new B objects during the retention phase in both ages. ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$: group differences, \$\$, \$\$\$ $p < 0.001$, $p < 0.0001$: Object difference (B) Age effects on object recognition expressed by discrimination Index $[(B-A3)/(B+A3)]$. ## $p < 0.001$, ### $p < 0.0001$ vs 0 revealed by the univariate t test.

Figure 2

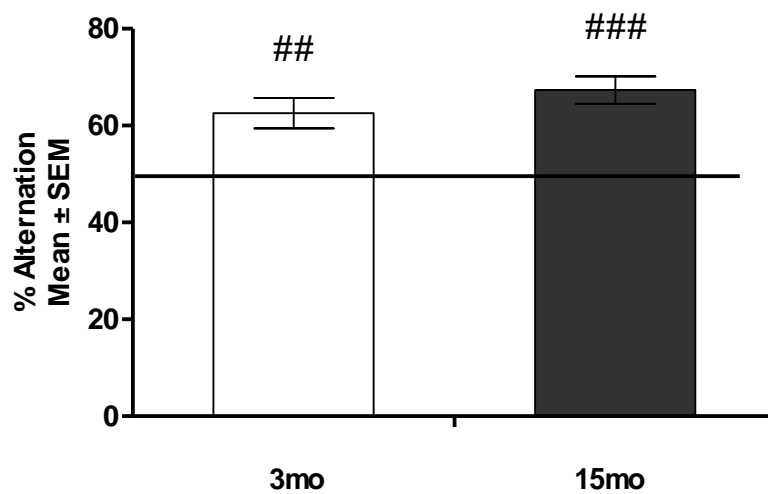


Figure 2: Working memory task performances in the Y maze of 3mo and 15mo aged Wistar rats. Graphics express Mean \pm SEM (3mo: n=16; 15mo: n=42). ## p <0.01, ### p <0.0001 vs 50% revealed by the univariate t test.

Figure 3

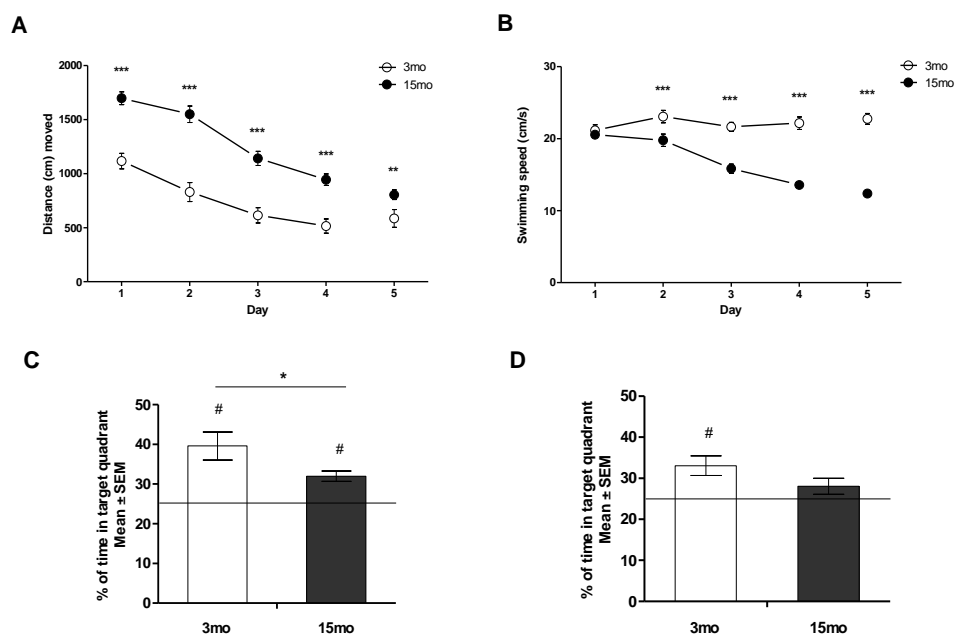


Figure 3: Effect of aging on spatial learning and reference memory performances in the MWM. Graphics express Mean \pm SEM (3mo: n=16; 15mo: n=42). (A) Spatial learning performances in 3mo (white curve) and 15mo rats (black curve) across the 4 days and at the 5th day. Data show the distance (cm) swam to find the platform position. * p <0.01, *** p <0.0001: revealed by Bonferroni/Dunn test for group comparisons. (B) Swimming speed in 3mo (white curve) and 15mo rats (black curve) across the 4 days and at the 5th day. * p <0.01, *** p <0.0001: revealed by Bonferroni/Dunn test for group comparisons. (C) Spatial reference memory with 1h of retention delay assessed by the probe trial at the 4th day in 3mo (white bars) and 15mo rats (black bars). Data show the percentage of time spent in the target quadrant. * p <0.05, revealed by one-way ANOVA for group comparisons; # p <0.05: significantly different from 25%. (D) Spatial reference memory with 1h of retention delay with reduced visual cues assessed by the second probe trial at the 5th day in 3mo (white bars) and 15mo rats (black bars). Data show the percentage of time spent in the target quadrant. * p <0.05 revealed by one-way ANOVA for group comparisons; # p <0.05: significantly different from 25%.

Figure 4

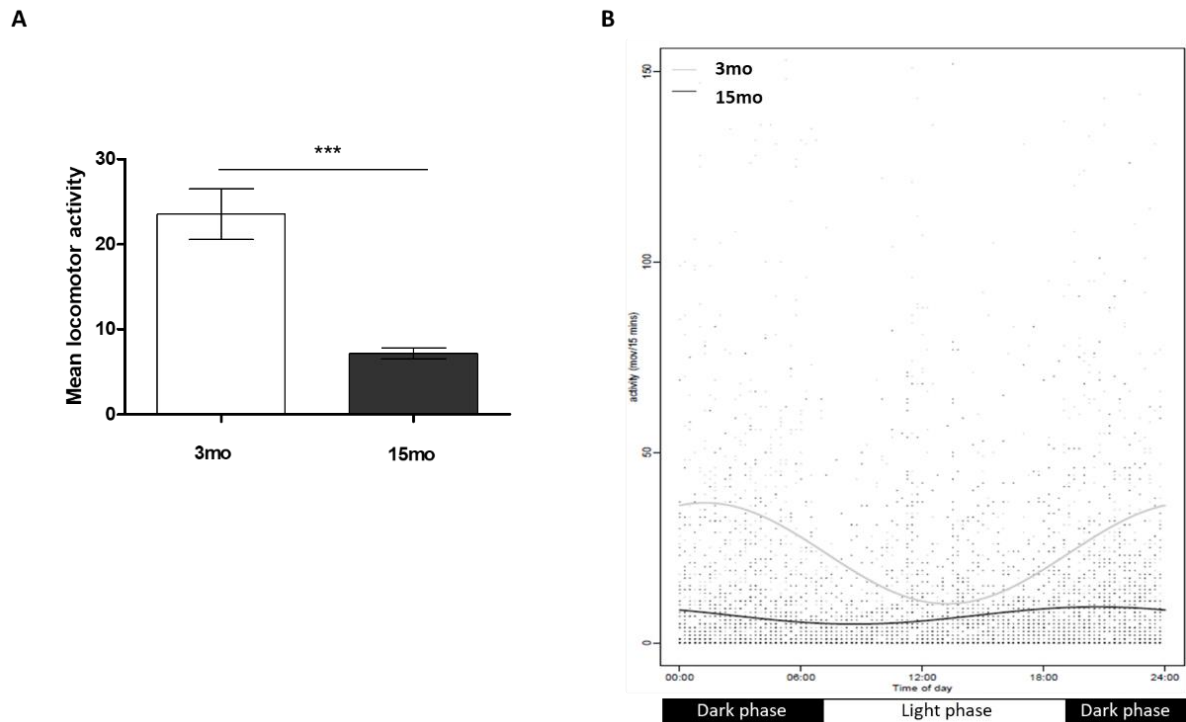


Figure 4: Mean locomotor activity (Number of movements) recorded each 15min during a 24h period in 3mo (white bar/ line) and 15mo rats (Black bar/ line). (A) Data express mean locomotor activity adjusted to rhythm (mesor). *** $p < 0.0001$: revealed by one-way ANOVA for group comparison. (B) Points represent raw data and lines represent COSINOR adjustment to the data.

Figure 5

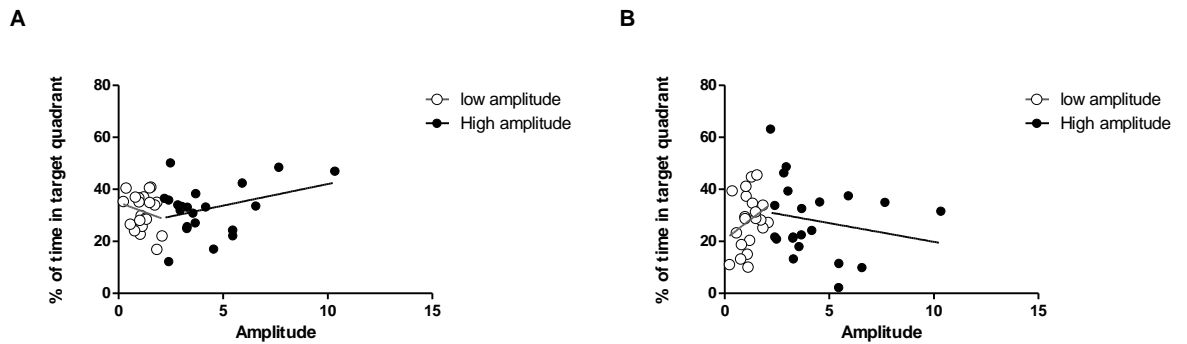


Figure 5: Correlations between the amplitude of circadian rhythmic behavior ranged according to cluster analysis and spatial memory performances (A) in the first probe test and in the second probe test (B) in 15mo rats ($n=42$, $n=21$ rats/group).

TABLE

Table I

Mean \pm		
Clustered group	Low amplitude group	High amplitude group
Amplitude	1.17 \pm 0.48	4.24 \pm 2.04***

Table I : Significant difference between two clustered groups of 15mo rats. Data express mean \pm SEM. T test : ***p<0.0001. (n=42, n=21/ groups)

1.2 Données complémentaires à l'article 1 : Effet du vieillissement sur l'expression du BDNF mature dans l'hippocampe et le cortex frontal

1.2.1 Objectifs

Le BDNF est un marqueur clé de neuroplasticité. Cependant le devenir de ce dernier au cours du vieillissement fait l'objet de résultats controversés dans la littérature, du fait des différentes techniques employées en laboratoire ainsi que des différentes souches de rats utilisées (Tapia-Arancibia et al. 2008). Si l'on s'intéresse à la forme mature du BDNF (mBDNF), certaines études montrent une absence de modification ou au contraire une diminution ou augmentation de son niveau d'expression dans l'hippocampe. Ainsi, considérant l'hippocampe dans son ensemble, l'expression du mBDNF ne semble pas être affecté par le vieillissement tel qu'observée chez le rat Wistar entre les âges de 6 et 12 mois (Perovic et al. 2013), ainsi qu'entre les âges de 3 et 17 mois (Kuga et al. 2018). Si des résultats similaires sont retrouvés au niveau de l'hippocampe dorsal, une diminution d'expression du mBDNF a pu être décrite dans l'hippocampe ventral chez le rat Wistar entre les âges de 3 et 18 mois (Calabrese et al. 2013c). Concernant le cortex frontal, les données de la littérature sont plus homogènes, mettant en évidence une diminution de l'expression du BDNF entre 3 et 18 mois chez le rat Wistar (Calabrese et al. 2013b), ainsi que chez une autre souche de rat (Sprague-Dawley) entre les âges de 3-6 et 26-30 mois (Musumeci et al. 2015). En perspective des travaux de la deuxième partie de ma thèse dans laquelle l'exposition à un enrichissement environnemental par la musique débute chez le rat âgé de 15 mois, il m'est apparu important de déterminer le niveau d'expression du mBDNF à cet âge – en comparaison aux rats de 3 mois.

Au vu de la littérature, les objectifs de cette étude ont donc été de :

- **Déterminer si le niveau d'expression du mBDNF était modifié dans l'hippocampe et le cortex frontal chez le rat Wistar de 15 mois par rapport à des rats jeunes de 3 mois.**

Ces résultats n'ont cependant pu être inclus dans la publication "Memory and circadian rhythms in middle-aged Wistar rats : a behavioral study", car les rats de 15 mois utilisés pour la mesure du BDNF n'avaient pas, au préalable, subi les tests comportementaux auxquels les rats de 3 mois ont été soumis (pour des raisons d'ordre logistique, en particulier la difficulté à réaliser ces tests sur un groupe important d'animaux dans le temps imparti). Or il est connu que la réalisation d'un test comportemental, en particulier d'ordre mnésique ou encore d'une activité physique, préalable à la mesure du niveau d'expression du BDNF est susceptible de la modifier et ce même à un âge avancé (Silhol et al. 2007; Aguiar et al. 2011; Vanzella et al. 2017). Le niveau d'expression du BDNF chez les rats de 15 mois ne peut donc être rigoureusement comparé à celui des rats de 3 mois.

1.2.2 Résultats

Le BDNF a été mesuré au moyen de la technique de Western Blot permettant d'en extraire la forme mature (mBDNF). Les résultats montrent une absence d'effet de l'âge sur l'expression du mBDNF dans l'hippocampe (U de Mann Whitney : $Z=-0.473$, $p>0.05$) et le cortex frontal (U de Mann Whitney : $Z=-1.576$, $p>0.05$).

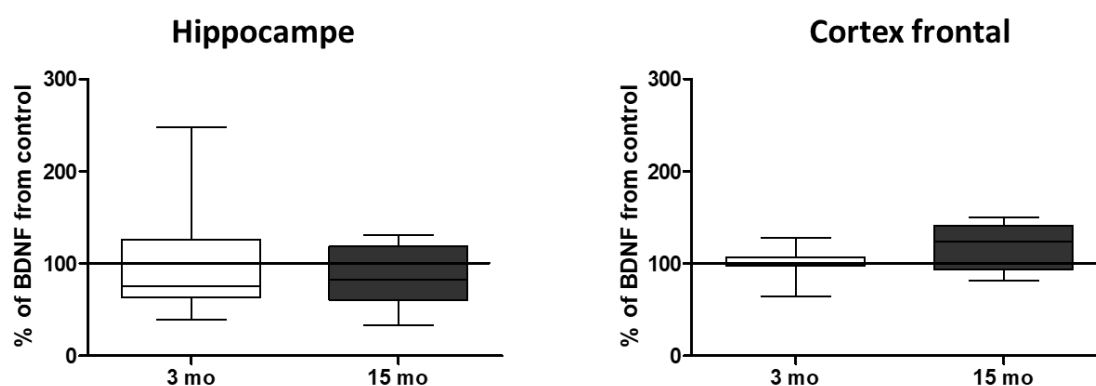


Figure 46: Effets du vieillissement sur le niveau d'expression du BDNF mature mesuré par Western Blot dans (A) l'hippocampe et (B) le cortex frontal ($n=8$ / groupe). Les rats de 3 mois sont considérés ici comme référence de comparaison (normalisée à 100%)

1.2.3 Discussion

Nos expériences suggèrent une absence de modification du niveau d'expression de la protéine BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal chez les rats de 15 mois, en comparaison à des rats de 3 mois. Cependant, il faut prendre ces résultats avec précaution, compte tenu du fait que les rats de 3 mois ont réalisé des tests comportementaux préalablement à l'euthanasie, ce qui n'a pas été le cas des rats de 15 mois. Néanmoins, nos

résultats sont en accord avec des études menées chez le rat Wistar âgé de 12-18 mois, montrant une absence de réduction du niveau d'expression du BDNF dans l'hippocampe (Perovic et al. 2013; Kuga et al. 2018). Une autre étude a cependant rapporté une baisse du niveau d'expression de BDNF mature au niveau de l'hippocampe ventral et du cortex préfrontal, mais pas au niveau de l'hippocampe dorsal chez le rat Wistar de 18 mois en comparaison à des rats de 3 mois (Calabrese et al. 2013b). Il semble qu'à un âge plus avancé (rats Sprague-Dawley de 26-30 mois comparés aux rats de 3-6 mois), le niveau d'expression du BDNF diminue aussi bien dans l'hippocampe que dans le cortex frontal (Musumeci et al. 2015). En somme, les résultats concernant le BDNF au cours du vieillissement chez le rat varient en fonction des différentes souches et techniques utilisées, comme synthétisé dans cette revue (Tapia-Arancibia et al. 2008). On peut néanmoins s'accorder à dire que nos résultats sont en accord avec les études chez le rat Wistar, ayant mesuré le niveau d'expression du BDNF dans l'hippocampe sans séparer la partie dorsale de la partie ventrale.

Il est possible chez le rat, que la diminution du niveau d'expression du BDNF soit observée à un âge plus avancé que celui étudié dans notre étude. Enfin, comme évoqué précédemment, en toute rigueur, la comparaison entre nos 2 groupes de rats est sujette à caution. Le BDNF étant impliqué dans les mécanismes de plasticité synaptique au travers de son récepteur TrkB (Leal et al. 2014), il est possible dans le cadre de notre étude à l'âge de 15 mois que la diminution s'observe dans un premier temps au niveau du récepteur du BDNF. En effet, une étude chez le rat Wistar de 17 mois, ayant montré une absence de diminution du niveau d'expression du BDNF, a en revanche mis en évidence une diminution significative de la phosphorylation des récepteurs TrkB (Kuga et al. 2018). Ce type de résultat a également été observé chez le rat plus âgé, soit à l'âge de 24 mois. En effet, alors que le BDNF apparaît augmenté entre 3 et 24 mois chez le rat Wistar, les récepteurs TrkB (*full-length*) sont à l'inverse diminués chez ces rats de 24 mois (Silhol et al. 2007). Une analyse des récepteurs TrkB nous aurait apporté des informations complémentaires au sujet des modifications neurobiologiques pouvant arriver à notre âge d'intérêt.

1.3 Tableau récapitulatif des résultats de l'étude transversale et résumé

Paramètres étudiés	Rats de 15 mois (Comparés à des rats de 3 mois)
Rythmes circadiens	↓
Comportement exploratoire	↓
Mémoire de travail	=
Mémoire de reconnaissance d'objet	=
Apprentissage spatial	↓
Mémoire de référence spatiale	↓
Expression du BDNF mature dans l'hippocampe	=
Expression du BDNF mature dans le cortex frontal	=

Tableau VI : Tableau récapitulatif des principaux effets du vieillissement sur les performances comportementales chez le rat âgé de 15 mois ainsi que le niveau d'expression du BDNF mature dans l'hippocampe et le cortex frontal. (↓ : performances déficitaires, = absence d'effets de l'âge).

Nous avons mis en évidence dans cette première étude que les rats Wistar âgés de 15 mois présentent une **altération des performances de mémoire spatiale** à la différence de **la mémoire de travail et de reconnaissance** dont les performances sont **préservées**. Des **perturbations des rythmes circadiens**, à savoir, une réduction du comportement locomoteur, de l'amplitude représentative de l'alternance entre les périodes d'activité et de repos et, un décalage de l'acrophase, soit le pic le plus élevé d'activité sur un cycle de 24h, sont également observées. Il n'existe **pas de corrélation** entre **l'amplitude des rythmes circadiens** et les performances de **mémoire de référence spatiale** chez le rat Wistar de 15 mois. Le niveau d'expression du **BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal n'est pas modifié** à cet âge chez le rat Wistar.

II. Effets de l'exposition à la musique sur les performances comportementales et les mécanismes neurobiologiques au cours du vieillissement de 15 à 24 mois

II.1 Etude des effets de l'exposition à la musique sur les performances comportementales et les mécanismes neurobiologiques au cours du vieillissement de 15 à 24 mois

II.1.1 Objectifs

Comme rappelé dans l'introduction de cette thèse, il n'existe que peu d'études ayant décrit les effets de la musique sur le vieillissement chez l'Humain. En outre, ces études ont montré des effets bénéfiques de la pratique à long terme d'un instrument sur les performances cognitives à un âge avancé, lorsqu'elle est démarrée tôt dans la vie (Hanna-Pladdy and MacKay 2011; Hanna-Pladdy and Gajewski 2012; Moussard et al. 2016). A notre connaissance, seules deux études montrent que la pratique d'un instrument démarrée à un âge déjà avancé et s'étendant sur plusieurs mois, améliore les performances cognitives des personnes âgées (Bugos et al. 2007; Degé and Kerkovius 2018).

Si le recours à des modèles animaux permet d'étudier les mécanismes neurobiologiques, il faut cependant souligner que l'impossibilité de modéliser la pratique « active » d'un instrument chez un animal de laboratoire constitue une limitation évidente à l'interprétation des résultats issus de ces modèles pour une application à l'Homme. Il n'en reste pas moins que les quelques études ayant examiné les effets d'une exposition « passive » des animaux de laboratoire à la musique, ont montré des effets comportementaux bénéfiques (Rauscher et al. 1998; Angelucci, Fiore, et al. 2007; Amagdei et al. 2010; Xing, Chen, et al. 2016; Xing, Qin, et al. 2016; Xing, Xia, et al. 2016; Korsós et al. 2018). Toutefois, aucune d'entre elles ne s'est intéressée à ces effets au cours du vieillissement. De manière intéressante, les mécanismes neurobiologiques identifiés aujourd'hui comme augmentés par une exposition musicale dans ces études menées chez le rongeur jeune, à savoir le BDNF dans l'hippocampe et la neurogenèse hippocampique, apparaissent également diminués au cours du vieillissement (Tableau IV, Tableau V).

Au vu de la littérature actuelle, les objectifs de cette étude ont donc été de :

- **Déterminer les effets d'une exposition à la musique instaurée à l'âge de 15 mois sur l'évolution des performances cognitives, du comportement**

locomoteur, et du comportement de type anxieux au cours du vieillissement entre 15 et 24 mois chez le rat Wistar

- **Déterminer si les effets comportementaux de la musique pouvaient être liés à une modification de deux paramètres neurobiologiques impliqués dans la plasticité cérébrale, tels que la neurogenèse hippocampique et l'expression du BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal à l'âge de 24 mois.**

II.1.2 Résultats : Article 2 : « A successful aging through music : A longitudinal follow up in Wistar rats » (En préparation)

Cette étude a été réalisée en collaboration avec le professeur Hervé Platel et Mathilde Groussard du Laboratoire de Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (UMR INSERM U1077) à Caen, dans le cadre d'un projet financé par le Conseil Régional de Basse-Normandie, « REVIMUSIC ».

Dans cet article, les résultats obtenus au test de reconnaissance d'objet n'ont pu être inclus, du fait d'une diminution trop importante du temps d'exploration avec l'avancée dans l'âge et donc de leur difficulté d'exploitation. Pour autant, ces résultats seront présentés dans le paragraphe « données complémentaires ».

A successful aging through music: A longitudinal follow up in Wistar rats

¹Lou Rizzolo, ¹Marianne Leger, ¹Sophie Corvaisier, ²Mathilde Groussard, ²Hervé Platel,
¹Valentine Bouet, ¹Pascale Schumann-Bard and ¹Thomas Freret

¹Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, 14000 Caen, France

²Normandie Univ, UNICAEN, EPHE Paris, INSERM, Neuropsychologie cognitive et
neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine, 14000 Caen, France

Corresponding author: Thomas Freret

Address: COMETE UMR-S 1075 INSERM-Unicaen, Université de Caen Normandie, UFR
SANTÉ, Faculté de Pharmacie, Bâtiment GMPc, Campus CYCERON-GANIL, Bd Henri
Becquerel, CS 14032 Caen Cedex 5, France

Telephone number: +33 2 31 56 68 77

E-mail address: thomas.freret@unicaen.fr

Running title:

Late music exposure improves cognitive performances in aged Wistar rats

Abstract

Cognitive decline appears across aging. While some studies report beneficial effects of musical practice on cognitive aging, little is known about the underlying neurobiological mechanisms. This study aims to determine whether chronic (6h per day, 3 times a week) and long-lasting (8 months) music exposure initiated at middle age in rats (15mo), can counterbalance age-related behavioral alterations. Spatial learning and memory (Morris Water Maze), working memory (Y-Maze), anxiety-like behavior (Elevated-plus-Maze) and spontaneous locomotor activity (Actimetry) were assessed at start (before music exposure – 15mo), in the middle (19mo) and at the end of music exposure (24mo). Then, the levels of hippocampal cell proliferation (through BrdU, immunohistochemistry) and mature BDNF (mBDNF) content in the hippocampus and frontal cortex (Western Blot) were measured. Results show that music exposure reduces the working and spatial memory decline without affecting anxiety-like and locomotor behavior. These effects differ according to the age and the delay of exposure, without requiring hippocampal cell proliferation and mBDNF content in hippocampus and frontal cortex. Cognitive improvement by music exposure in rats, require distinct neurobiological mechanisms than cell proliferation and mBDNF.

Keywords

Aging; Anxiety-like behavior; Brain Derived Neurotrophic Factor, Environmental Enrichment, Hippocampal cell proliferation; Memory

Introduction

Aging is characterized by a gradual cognitive decline and increasing inter-individual variability, both in humans (Ylikoski et al. 1999; Bastin et al. 2013) and rodents (Willig et al. 1987; Aitken and Meaney 1989; Ménard and Quirion 2012). In healthy elderly, the decline of the cognitive performances concerns primarily executive functions, working and episodic memory, as well as spatial navigation (For review, see Brickman and Stern 2009; Gazova et al. 2013). Studies in animals providing deeper investigation of the neurobiological mechanisms involved in cognitive aging, showed a large reduction of hippocampal neurogenesis (Kuhn et al. 1996), which predicts age-related spatial memory deficit in rodents (Drapeau et al. 2003). Nevertheless, neuropsychological studies showed that we are not equal facing aging (For review, see Ska and Joannette 2006). The “cognitive reserve” hypothesis assumes that the brain could cope actively with brain damage by using pre-existing cognitive processes or compensatory mechanisms (Stern 2002). Initially advanced in Alzheimer’s disease, this hypothesis has been then applied in the context of normal ageing to account for the large variability of cognitive impairments seen in the elderly (Kalpouzos et al. 2008). Thus, it has been demonstrated that lifestyle (For review, see Fillit et al. 2002; Newson and Kemps 2005), in particular leisure activities and notably cultural and artistic activities (Mella et al. 2017), could alleviate cognitive decline in older adults. With beneficial effects on emotional state, well-being and pleasure (Menon and Levitin 2005), activities connected to music also exert positive effects on cognitive performances, both in healthy (Bugos et al. 2007; Degé and Kerkovius 2018) and non-healthy elderly people (Gómez Gallego and Gómez García 2017). Music practice reduces age-related cognitive decline, including memory and executive function (Hanna-Pladdy and MacKay 2011; Moussard et al. 2016). Nevertheless, the beneficial effect that music may afford on age-related cognitive decline, would rely on several parameters, such as duration, intensity and/or extend of the stimulation, as well as age when it is applied.

For instance, short-term intensive training period in non-musician older adults (2weeks) was not able to improve cognitive functioning in elderly (Bugos et al. 2016). In contrast, a long period of musical practice (at least 10 years), started earlier, protect against aging-induced cognitive decline, affecting memory and executive functions (Hanna-Pladdy and MacKay 2011; Hanna-Pladdy and Gajewski 2012). Anyhow, music practice in young and adult age is mostly associated to enhanced gray matter volume of some brain regions involved in cognitive functions, such as hippocampus (Groussard et al. 2010; Vaquero et al. 2016). Despite several clinical studies showing the beneficial effects of music on age-related cognitive decline, the underlying neurobiological mechanisms are still unknown. Some studies in young and adult rodents showed beneficial effects of Mozart music exposure on spatial learning in T-maze (Rauscher et al. 1998), as well as learning and memory assessed by Morris Water Maze (MWM) (Meng et al. 2009; Xing, Xia, et al. 2016). These improvements were associated with both a higher hippocampal neurogenesis and/ or an increase of BDNF expression in the hippocampus (Kim et al. 2006; Xing, Xia, et al. 2016). In pathological conditions (callosal lesion or status epilepticus in rats), music exposure was also protective against the spatial memory deficit (Amagdei et al. 2010; Xing, Qin, et al. 2016). Similarly, new-ages songs exerted benefits on learning and memory in young mice associated with an higher BDNF expression in the hippocampus (Angelucci, Ricci, et al. 2007). Beyond the music exposure, the possibility of delaying the onset of the cognitive deficit in laboratory animals by modifying the environment has already been demonstrated (Soffié et al. 1999). Exposure to an EE (various objects in the cage), even initiated late in life, can mitigate age-related cognitive decline in rats (Fuchs, Cosquer, et al. 2016) and in mice (Freret et al. 2012). Conversely, the efficacy of music exposure to reduce age-related cognitive decline has yet to be investigated.

The present study aimed to determine whether a chronic music exposure, initiated at middle age, could counterbalance aging-related cognitive decline. To this end, 15 months old (15mo)

Wistar rats were exposed to instrumental music (6h per day, 3 times a week), and followed up during 9 months (until 24 months of age). Longitudinal behavioral examination (at three time-points, *i.e.* at the ages of 15, 19 and 24 months) gathered memory tests (working and spatial reference memory), together with an evaluation of locomotor functions and of anxiety like status. In an attempt to understand the underlying neurobiological mechanisms, we assessed the effects of music on hippocampal cell proliferation, and BDNF expression in the hippocampus and frontal cortex.

Materials and methods

Animals

Experiments were carried out in accordance with the European Communities Council Directive (2010/63/UE) regarding the care and use of animals for experimental procedures. Male Wistar rats were pair-housed in standard cage in a controlled environment ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$, $55\pm 10\%$ humidity) under 12:12h light/dark cycle (light on at 7am) with food and water available *ad libitum*. Among the 42 rats of 2-month-old received from Janvier Labs, 33 and then 27 were still alive at the age of 15 and 24 months old (respectively, beginning and end of the behavioral experiments), given thus a mortality rate at these ages of 21% and 35%, in accordance with the literature of this strain (Zimmerman et al. 2003). Experiments started when rats were aged 14 months (14mo), and followed up until 24-month-old (24mo). Additionally, a supplementary group of adult rats (3-month-old, $n=16$) served as within lab reference (3mo).

The music group (M) was exposed to a playlist containing 400 tracks of instrumental sounds without vocals (classical music) with slow and stimulating rhythms (Kim et al. 2006; Amagdei et al. 2010). The control group consisted, as previously described (Li et al. 2010), to white noise exposition (WN). For both groups, a little acoustic baffle was placed one meter from the cages, given a 70dB sound level. Auditory exposure was realized 6h during the active phase (7pm to 1am), 3 times a week (Angelucci, Fiore, et al. 2007).

Group constitution: Based on their body-weight at 15mo of age, rats were pseudo-randomly affected to M or WN group. A *posteriori* analysis of mean body-weight in 27 rats still alive at the age of 24 months did not reveal a group difference prior to auditory exposure (WN: $n=14$;

515±42g, M: n=13; 518±70g, unpaired *t* test: *P*=0.91). Rats' behavioral performances during the first testing sequence (14 to 15mo of age), *i.e.* prior to any auditory exposure (Fig 1), were then *a posteriori* controlled to confirm the absence of any group difference. No statistical group difference was found (M–WN) prior to the auditory exposure (starting at 15mo), whatever the behavioral test considered (Table 1).

Behavioral testing

A behavioral testing sequence lasted one month. Before each, rats were gently handled one minute per day during one week. Three behavioral testing sequences were applied at 3 time-points in aging rats (14mo – before auditory exposure; 19 and 24mo – respectively after 4 and 8 months of auditory exposure) (Fig 1). For each behavioral test, rats were placed in the experimental room 30min before the experiment starts. The experimenter was blind to the nature of auditory exposure of groups of rats.

Elevated-Plus Maze test (EPM) was used to assess anxiety-like behavior (Pellow et al. 1985). The EPM consisted of 4 arms (2 open and 2 closed, 49.5cm long) extending from a central area (11x10cm), placed 50cm above the floor. The rat was first placed in the center area facing an open arm and was allowed to freely explore the apparatus for 6min. The percentage of time spent in open arms was calculated to assess the anxiety-like behavior (Walf and Frye 2007). The total number of visited arms was recorded to ensure no bias in the interpretation of anxiety-like behavior (data not shown).

Locomotor activity was measured in a photoelectric actimeter (Imetronic®). The apparatus consisted of a box (30x18x18cm) equipped with two horizontal infrared beams connected to

photoelectric cells. Each rat was tested during a 24h period, with food and water available *ad libitum*. The number of beam interruptions was automatically recorded.

Spontaneous alternation test was used, as we previously described (Paban et al. 2013), to assess working memory. The Y-maze apparatus was made of black-painted wood (50x15.5x31cm). Each animal was placed in the starting arm; the head turned toward the wall and allowed to freely explore the maze for 10min. The order of arm entries was collected. The percentage of alternation was then calculated as the number of alternations divided by the number of possible alternations (total arm entries – 2). A total number of visited arms less than 3 was an exclusion criterion ($n=10$ WN and $n=6$ M rats considered for the analysis).

Morris Water Maze (MWM) was performed to assess spatial learning and reference memory (Morris 1984). The circular pool (180x60cm), filled with opacified water (21°C) was located in an experimental room with prominent visual cues on the walls. For learning sessions, an escape platform was placed 1cm below the surface in one of the four quadrants. Animals were trained each day for 4 consecutive trials (90s max) to find the platform, beginning randomly from 3 different starting points. If the rat did not find the hidden platform, it was gently guided to it. Each trial was followed by 20s reinforcement period on the platform. At 24mo, a new learning session was performed with a new platform position.

For reference memory evaluation (60s probe trial), the platform was removed from the pool. Probe trials were performed with 1h of retention delay. Relearning sessions (4 consecutive trials) were performed after the probe trials (1h) to refresh previous learning and maintain animal's motivation for the task. Animals' behavior (swimming distance, speed and time to

reach the platform) was recorded and analyzed through video-tracking system (EthoVision XT, Noldus®).

Biochemical analyses

Two weeks after the end of the last behavioral testing sequence, 24mo rats were killed and either assigned to immunohistochemistry ($n=6$ and 7 , for respectively WN and M) or Western Blot analysis ($n=7$ and 6 , for respectively WN and M). Similarly, adults rats (3mo) were killed two weeks after the behavioral testing sequence and assigned for immunohistochemistry ($n=8$) and Western Blot analyses ($n=8$).

Immunohistochemistry analysis: Rats received during 5 days a daily intraperitoneal injection of 50mg/kg BrdU (Sigma-Aldrich, B502), as previously reported (Drapeau et al. 2003). Two hours after the last BrdU injection, rats were deeply anesthetized (isoflurane 5%) and transcardially perfused with 10U/ml heparin in PBS followed by 4% paraformaldehyde (PFA). After an overnight of head post-fixation (4% PFA at 4°C), brains were cut in 50µm coronal slices (VT1000S, Leica). Endogenous peroxidases were quenched for 20min in 0.1M PBS bath with 0.6% H₂O₂/10% methanol. Slices were denatured in 2N HCL at 37°C for 1h and rinsed in 0,1M Sodium Borate for 10min (pH=8.6). Blocking phase consisted in 1h bath at room temperature 0.1M PBS, with 0.3% Triton X-100, 5% Normal Horse Serum and 1% Bovine Serum Albumin. After an overnight primary incubation at 4°C (1/500, Roche, 11170376001), slices were washed 4 times with 0.1M PBS and incubated with secondary antibody (1/200, Vector Laboratories, BA2000). For the staining, slices were incubated in reaction mixture consisting of 0.05% DAB and 0.03% hydrogen peroxide in 0.1M PBS for 4min

(VECTASTAIN® ABC Kit, PK-4000). Quantification was performed on 1 slice over 4, where hippocampal formation appeared (6.20 to 2.28mm from inter-aural line) (Paxinos and Watson 1986; Banasr et al. 2006). BrdU-immunopositive cells were counted in a blind manner within the granular cell layer of the dentate gyrus and the adjacent subgranular zone (2-cell-body diameter zone along the border) (Kuhn et al. 1996). Results were expressed in BrdU-immunopositive cells density.

Western Blot analysis: Rats were deeply anesthetized (isoflurane 5%) and decapitated. Brain was extracted and hippocampus and frontal cortex were isolated and lysated in a buffer containing 20mM Tris-HCl (pH=7.5), 5mM EDTA with protease (Roche, 11873580001), phosphatase inhibitors (Roche, 04906845001). After a centrifugation (10,000g, 20min, 4°C), supernatants (50ug/lane) were migrated on 12% SDS-PAGE electrophoresis gel (Mini-PROTEAN, Bio-Rad, 161-0185). After a 30min transfer (Trans-blot Turbo™, Bio-Rad) to PVDF membrane (transfer buffer: 48mM Trizma Base, 39mM glycine, 20% methanol) and 10min of washing in TTBS buffer (Tris-buffered saline TBS, 150mM NaCl, 20mM Trizma, 0.01% Tween-20, pH=7.5), membranes were incubated for 1h in a blocking solution (5% fat dry milk in T-TBS). After an overnight primary incubation at 4°C in anti-BDNF antibody (1/1000, Abcam, Ab108319), membranes were rinsed and incubated for 1h at room temperature with horseradish peroxidase (HRP)-conjugated anti-rabbit IgG (1/10 000, Abcam, ab97080). Primary antibody was validated with a positive control (50ug, Santa Cruz, sc-3812) (Kaplan et al. 1993). After rinses, membranes were finally incubated in ECL Kit (Bio-Rad, 170-5060) and captured with ChemiDoc^{MP} imaging system (Bio-Rad). Results were standardized to total protein respectively (Bradford reagent protein assay), and 3mo rats were considered as control. Given the variability of the technique, each sample was analyzed in duplicate and a Grubbs test was performed to detect outlier value. One outlier per group and

only one from 3mo rat were revealed respectively in the hippocampus and frontal cortex samples.

Data and Statistics

Statistical analysis were performed with GraphPad Prism 5® and Rstudio® software. Based on normality test performed (D'Agostino-Pearson normality test), data were analyzed with non-parametric tests and expressed in medians (quartile [Q]1-3). Accordingly, Kruskal-Wallis followed by Mann Whitney test or non-parametric two-way ANOVA on repeated measurements (Anderson 2001b, 2001a) followed by pairwise comparisons using permutations test were performed (Siegel 1988) and/or followed by Friedman test. For multiple *post hoc* comparisons, *p*-values ($\alpha=0.05$) were adjusted according to sequential Bonferroni method as described (Holm 1979). For comparisons with chance level, non-parametric univariate *t* tests were used. Correlation analysis using Spearman R test as well as homogeneity of variance using Levene's test were performed.

Results:

Music exposure did not influence age-related decrease of spontaneous locomotor activity

Compared to 3mo rats, the number of beams interruptions was significantly decreased in 15mo rats, *i.e.* before any auditory exposure (U test: $Z=-5.427$, $P<0.0001$; Fig 2A). Concerning the longitudinal analysis, *i.e.* at the ages of 19 and 24mo (Fig 2A), ANOVA only revealed an age effect ($F_{(1,25)}=8.63$, $P<0.05$), but no music effect ($F_{(1,25)}=0.11$, $P>0.05$), or age x music interaction ($F_{(1,25)}=0.29$, $P>0.05$).

Music exposure did not influence anxiety-like behavior

Compared to 3mo rats, the percentage of time spent in open arms was significantly increased in 15mo rats, *i.e.* before auditory exposure (U -test: $Z=-2.764$, $P<0.05$; Fig 2B). Concerning the longitudinal analysis, *i.e.* at the ages of 19 and 24mo (Fig 2B), ANOVA revealed neither age effect ($F_{(1,25)}=0.56$, $P>0.05$), nor music effect ($F_{(1,25)}=0.84$, $P>0.05$) and no age x music interaction ($F_{(1,25)}=0.83$, $P>0.05$).

Long-term music exposure (8 months) reversed spatial working memory deficit

Compared to 3mo rats, percentage of alternation was unchanged in 15mo, *i.e.* before auditory exposure (U test: $Z=-0.057$, $P>0.05$; Fig 3). Nevertheless, when compared to chance level (50%), only 3mo rats displayed a significantly higher percentage of alternation (Univariate t test: 3mo: $P<0.05$, 15mo: $P>0.05$). Concerning the longitudinal analysis, *i.e.* at the ages of 19 and 24mo (Fig 3), ANOVA revealed neither age ($F_{(1,14)}=4$, $P>0.05$), nor music effect ($F_{(1,14)}=2.82$, $P>0.05$) and no age x music interaction ($F_{(1,14)}=0.13$, $P>0.05$). In 19mo rats, the

percentage of alternation was not significantly higher than 50% (Univariate t test: $P>0.05$ in both groups). Conversely, a percentage of alternation significantly different from 50% was observed at 24mo of age, but only for M group (Univariate t test: M: $P<0.05$, WN: $P>0.05$).

Aging impaired spatial learning and reference memory performances in 15mo rats

Two-way ANOVA of the swim distance revealed an age effect ($F_{(1,31)}=16.77$, $P<0.001$), a day effect ($F_{(3,93)}=49.82$, $P<0.0001$) and an age x day interaction ($F_{(3,93)}=3.14$, $P<0.05$) (Fig 4A). Indeed, compared to 3mo rats, 15mo rats (*i.e.* before auditory exposure) displayed longer swim distance to reach the platform, whatever the day of learning (Permutations test $P<0.01$). However, a significant decrease of swim distance from day 1 to 4 was observed for both groups, showing that both 3mo and 15mo rats learnt the task (Friedman test: $P<0.0001$). *Post hoc* analysis revealed a decreased swim distance between the day 1 and 4 both in 3 and 15mo rats (Permutations test: $P<0.05$). Finally, during the probe test (Fig 4B), only 3mo rats displayed a time spent in the target quadrant significantly above the chance level (Univariate t test: 3mo: $P<0.05$; 15mo: $P=0.057$). In addition, this time was significantly different from 15mo rats performances (U test: $Z=-2.563$, $P<0.05$) (Fig 4B).

Short-term music exposure (4 months) did not improve learning performances in 19mo rats, but facilitated the recall of a previously learned platform location

At 19mo, two-way ANOVA with repeated measurement of the swim distance to reach a previously learned platform location revealed no music effect ($F_{(1,25)}=0.36$, $P>0.05$), and neither day effect ($F_{(3,75)}=1.76$, $P>0.05$) or music x day interaction ($F_{(3,75)}=2.42$, $P=0.06$) (data not shown). When focusing on the swim distance during the first day of training (*i.e.* after 4

months of auditory exposure) (Fig 4C), M group showed a swim distance significantly shorter than WN group (U test: $Z=-1.99$, $P<0.05$).

Short-term music exposure (4 months) improved spatial reference memory in 19mo rats

During the probe test (Fig 4D), only M group rats displayed a time spent in the target quadrant significantly above chance level (Univariate t test: M: $P<0.05$; WN: $P=0.057$), although not different from WN group (no music effect: U test: $Z=-0.631$, $P>0.05$). Of note, individual variability was significantly lower in M group compared with WN group (Levene: $F_{(1,25)}=4.60$, $P<0.05$).

Long-term music exposure (8 months) did not facilitate the recall of a previously learned platform location in 24mo rats

At 24mo (*i.e.* after 8 months of auditory exposure), analysis of the swim distance to reach the unchanged location of the platform during the one-day learning session revealed no music effect (U test: $Z=-1.11$, $P>0.05$) (Fig 4E).

Long-term music exposure (8 months) improved learning performances of a new spatial location in 24mo rats

Concerning the learning session of a new platform location, two-way ANOVA of swim distance revealed no music effect ($F_{(1,25)}=2.28$, $P=0.10$), but a day effect ($F_{(3,75)}=3.03$, $P<0.05$) and a music x day interaction ($F_{(3,75)}=4.03$, $P<0.05$) (Fig 4F). Thus, a significant decrease of swim distance from day 1 to 3 was observed for M group, but not for WN group (Friedman

test: $P=0.007$ and $P=0.42$, respectively). Additionally, at day 3, M group displayed a shorter swim distance compared to WN group (Permutation test: $P<0.05$).

Music exposure did not influence age-related decline of cell proliferation

Hippocampal cell proliferation was significantly decreased by age (Kruskal-Wallis: $H=7.423$, $P<0.05$; followed by Mann-Whitney U test $Z=-2.309$ $P<0.05$ for both comparisons 3 vs 24mo-WN and 3 vs 24mo-M) (Fig 5A). When comparing the two groups of 24mo rats, no music effect was observed (Mann-Whitney U test 24mo-M vs WN: $Z=-0.289$, $P>0.05$).

Neither age nor music exposure influenced hippocampal and frontal cortex expression of mBDNF.

In the hippocampus, analysis of the expression of mBDNF revealed no statistical difference between 3 and 24mo rats, nor between WN and M groups (Kruskal-Wallis: $H=0.951$, $P>0.05$) (Fig 5B). Similarly, no statistical difference was observed in the expression of mBDNF within the frontal cortex (Kruskal-Wallis: $H=4.465$, $P=0.10$) (Fig 5C).

Learning performances were not correlated with hippocampal cell proliferation and mBDNF content

No significant correlation was reported between performances during the last day of learning of the new platform location in 24mo rats and either hippocampal cell proliferation level ($r=0.26$, $P>0.05$), or mBDNF expression level, whatever the structure considered ($r=0.26$, and -0.36 ; $P>0.05$ for respectively hippocampus and the frontal cortex).

Discussion

We showed here for the first time that music exposure exerts positive effect on aging-related memory deficit in the rat. Indeed, 4 months of auditory exposure has reduced reference memory deficit observed at 19mo and facilitated the recall of previously (at 15mo of age) learnt platform position. After 8 months of auditory exposure, *i.e.* at the age of 24mo, music exposure reversed working memory deficit observed since 15mo and improved spatial learning performances when tested with a new platform location. Beneficial effect of the music exposure in 24mo rats required neither cell proliferation, nor mBDNF in the hippocampus and frontal cortex. We reported for the first time that, the improvement of spatial memory performances in young rats, exerted by *in utero* (Rauscher et al. 1998; Kim et al. 2006) and/ or perinatal music exposure (Xing, Xia, et al. 2016), appears additionally in advance age, even when initiated around middle age. Beneficial music effects on the stress-induced increase of anxiety-like behavior and decrease of exploratory activity have been observed in adult rats (da Cruz et al. 2011). Here, we did not report that beneficial effect in case of aging. It is important to note that, music involves solely auditory sense, and does not undertake motor engagement of rodent, unlike EE or physical exercise currently used as therapeutic investigation in cognitive aging.

Music exposure did not reverse age-induced decline of spontaneous locomotor activity and anxiety-like behavior

In line with the literature, we observed a major inhibitory effect of aging on spontaneous locomotor activity (Peng et al. 1980; Lacoste et al. 2017). Indeed, locomotor behavior recorded on a 24h period was markedly reduced in 15mo rats compared to 3mo ones. This decrease of locomotor activity is also observed thereafter, between 19 and 24 months old rats as described in the literature in rats between middle and advanced age (Harati et al. 2011). Regarding the effect of music exposure, we did not observe any effects of either short- or long-term exposure (4 and 8 months) on spontaneous locomotor behavior (assessed at the age of 19 and 24mo). If one consider music exposure as an enrichment of housing condition, our results can then be compared with whole of data from literature investigating effects of EE in aging rodents. Doing so, a particular attention has to be paid to the enrichment conditions used across studies, notably the availability (or not) of a wheel running inside the home cage. Thus, it has previously been shown that a long-term exposure (started from 1 month of age) to EE without running wheel, did not influence spontaneous locomotor behavior in aged Long Evans rats (Harati et al. 2011). Such result was in accordance with our finding. Contrarily, 3 months of individual housing condition with a free running wheel increased locomotor activity of 20-months-old rats observed in the open-field test (Belviranlı and Okudan 2018).

Regarding EPM results, the mean time spent in open arms was around 6% in 3mo rats, which is in agreement with literature data for adult Wistar rats (da Cruz et al. 2011). Besides, we demonstrated an increased time spent in the open-arm in 15mo rats, reflecting thus a decrease of anxiety-like behavior in middle-aged rats. A general decrease of anxiety from adult to middle age rats was already described in the literature (Pisarska et al. 2000; Chepulis et al. 2009). When 15mo rats were tested again 4 and 8 months later, the level of anxiety was unchanged at the two ages (*i.e.* 19 and 24 months old rats) and seemingly comparable to that observed in

adult animals (3mo). One of the limitations of the current study is the repeated testing, which makes it difficult to separate out the effects of aging from prior experience in the test environments. Indeed, there is an evidence to suggest that repeated testing lead to increased avoidance of the open arms in rodents (Bertoglio and Carobrez 2002). When considering the effect of music on anxiety level in aged animals, we did not observed effect after either a short- or long-term exposure. Yet, beneficial effect of music exposure on anxiety-like behavior was already reported, but in adult animals. Indeed, classical music exposure of only 24h decreased anxiety-like behavior in adult rats exposed to chronic administration of simvastatin (as considered as aversive stimulations) (da Cruz et al. 2011). However, beyond the age, differences in the protocol design may also explain the discrepancy of results. For instance, in adult experiments, either the music or white noise was played even during behavioral recordings – which was not the case in the design of our protocol. Finally, if we consider music as an enrichment of housing condition, our results contrast with those of literature on effects of EE in aged animals. Indeed, EE has often been reported to inhibit anxiety in aged animals (Sampedro-Piquero, Arias, et al. 2014). One could therefore have expected a similar effect of music exposure. The lack of efficiency of music in the present protocol might be explained by task repetition and frequency of music exposure.

Long-term music exposure reverses age-related working memory decline in 24mo rats

In accordance with the literature, we observed an age-induced decline of spatial working memory performance in 15mo rats (in comparisons with 3mo rats). Impaired performances was reported in rats since 10 months of age while using the single session of Y-maze (Vila-Luna et al. 2012). More interestingly, we observed for the first time that long-term (but not short-term) music exposure reversed age-associated working memory deficit. Indeed, among 24-month-

old rats, only M group showed preserved memory performances. Beneficial effects of music was already described, but in young animal (Amagdei et al. 2010). In this work, authors showed that 1 month of music exposure enabled to fully reverse spontaneous alternation deficits induced through a trans-section of the corpus callosum. Hence, they argued for a neuroprotection and/or neuroplasticity effect of music exposure. As far as we know, no preclinical study has ever investigated beneficial effect of music exposure on age-induced memory decline. As a contrary, several studies in human have shown beneficial effects of music practice on working memory performances across aging (Bugos et al. 2007; Hanna-Pladdy and MacKay 2011; Hanna-Pladdy and Gajewski 2012; Moussard et al. 2016). Taken together, our preclinical findings are in accordance with clinical studies showing that even when it is started late in life, regular music practice and/ or listening can reduced age-related cognitive decline.

Short-term music exposure facilitates the reactivation of an old mnesic trace and improves long-term spatial reference memory in 19mo rats

In line with literature, we showed impaired spatial learning and memory performances in median age rats (*i.e.* 15mo) (Guidi et al. 2014; Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). Indeed, they displayed reduced spatial learning performances (compared to 3mo rats) and were not able to recall the location of the platform. As stated in the material and methods section, 15mo rats were then tested again 4 and 8 months later with an identical learning protocol and probe test, *i.e.* the platform location being unchanged. Indeed, it has been previously demonstrated that rats retained a significant memory of some aspects of spatial tasks for many months (van Groen et al. 2002). Therefore, using an iterative MWM protocol, we were wondering whether music exposure would have protect age-induced decline of remote long-term memory performances.

When age of 19mo (*i.e.* 4 months later), M group showed better performances during the first day of the learning phase (compared to WN group). This result suggested that 4 months of music exposure has favored the reactivation of neural pathway for the previously learnt platform location. Besides, during the probe trial, only M group was able to recall the previously learnt location of the platform. Conversely, when again tested while aged 24mo (*i.e.* 8 months later), similar learning performances were observed between the two groups (Music and White Noise).

Taken together, we hence showed that 4 months of music exposure, started at median age (15 months), facilitated the reactivation of neural networks for the previously learnt spatial location that enabled the recall during the probe test. Aging is associated with an increase of inter-individual variability of cognitive performances (Gage et al. 1984; Aitken and Meaney 1989; Rapp and Amaral 1992). Quite interestingly, we observed a reduced inter-individual variability within M group during the probe trial, explaining in part the best-reported performances. To the best of our knowledge, this is the first time that a beneficial effect of music exposure on spatial reference memory is reported in the context of aging. So far, effect of music exposure has only been investigated in young and adult animals (Meng et al. 2009; Xing, Chen, et al. 2016; Xing, Xia, et al. 2016). For instance, it has been observed that music exposure during the first 3 months of life improved reference memory performances in MWM assessed in rats, aged up to 98 days (Xing, Chen, et al. 2016; Xing, Xia, et al. 2016). Besides, it has been reported that spatial learning and memory performances can benefit from music exposure even in pathological condition. Thus, a month of music exposure enabled to improve spatial memory performances up to 30 days after induction of epilepticus status, through pilocarpine model (Xing, Qin, et al. 2016). In our previously published data related on EE effects in aged mice, we observed that only 6 months exposure (initiated at median age of mice) - but not 3 months - showed beneficial effect (Bouet et al. 2011; Freret et al. 2012). Beyond a comparison of the

intensity of effect, all these works mostly demonstrated that neural networks that sustain spatial memory capacities were sensitive enough to the effect of aging, but also to environmental stimulation.

Long-term music exposure improved spatial learning performances in 24mo rats, independently of either hippocampal neurogenesis or (hippocampal and frontal cortex) BDNF expression.

When aged of 24 months, rats were subjected to a 3-day learning MWM protocol with a new platform location. We then demonstrated that M group showed better learning performances than WN group. This result suggests that 8 months of music exposure preserved age-related decline of spatial learning capacities. So far, effect of music exposure on learning performances assessed at advanced age was never investigated in the literature. In the sake to compare with literature data, one should note that preserved reference memory abilities was already reported in 24mo rats after an exposure to EE. Indeed, Harati and colleagues showed that lifelong EE (initiated at 1 month of age) improved MWM performances in 24months rats (Harati et al. 2011, 2013). More interestingly, the same group of researchers also demonstrated that late EE (initiated at 18months) enabled the formation of a spatial memory trace in the MWM test (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). This last result corroborates our observations arguing that environmental stimulation, even when initiated late in life, improved spatial memory performances in aged animals.

Changes of BDNF expression and/or increased neurogenesis are among the most often associated mechanisms to improved spatial learning performances. In the context of aging, a decrease of hippocampal neurogenesis has been unanimously described in the literature (Kuhn et al. 1996; Driscoll et al. 2006), and was also found in the present work when comparing both groups of 24mo rats with 3mo ones. However, we did not observed effect of long-term music exposure on hippocampal cell proliferation. Unfortunately, we were not able herein to assess hippocampal cell survival. Indeed, improvements of spatial memory performances reported in aged rats housed in EE have been associated to an enhanced new cell survival (Speisman, Kumar, Rani, Foster, et al. 2013; Speisman, Kumar, Rani, Pastoriza, et al. 2013b).

Additionally, in adult animals, positive cognitive effects of music exposure was related to increased newborn neurons in the dentate gyrus (Xing, Xia, et al. 2016).

As regards to BDNF expression, we did not notice any changes with aging and/or music exposure in the two brain structures explored, *i.e.* hippocampus and frontal cortex. Depending on the rat strain considered but also to the analysis method used for measurements, the expression of BDNF across aging either was appeared unchanged, decreased, or even increased (For review, see Tapia-Arancibia et al. 2008). Considering only the Wistar rats strain, aging was associated to region-specific changes of BDNF expression. Within the frontal cortex, no change of BDNF expression was reported in the literature, consistent with our results. However, within the hippocampus, results appear more controversial, some authors showing an increase of BDNF expression (Gooney et al. 2004; Silhol et al. 2007) whilst other reporting conversely a decrease (Belviranlı and Okudan 2018). In our hands, BDNF expression was not change across aging. Nevertheless, differences of experimental protocol used may explain at least in part the divergent results observed for hippocampal expression of mBDNF. Indeed, Silhol and colleagues have shown that training tasks can increase mature BDNF level (through an enhanced post-transcriptional processing of the precursor), and that this effect is higher in adult than aged rats (Silhol et al. 2007). This effect will have dampen the putative age-induced difference (whatever its sense) of hippocampal mBDNF expression in our works. As regards to music exposure effect, we did not show any statistical difference between the two 24mo rats groups – M and WN. Even though never been investigated in the context of aging, positive spatial cognitive effects of music exposure have been related to increase of hippocampal BDNF expression in adult animals (Angelucci, Fiore, et al. 2007; Xing, Chen, et al. 2016; Xing, Xia, et al. 2016). Similarly, considering effect of EE exposure or physical exercise in the context of aging, improved cognitive performances has been associated to enhanced BDNF expression (Aguiar et al. 2011; Vanzella et al. 2017). Quite surprisingly, we were not able to rely the better

performances of spatial learning in the 24mo rats to an increase of hippocampal BDNF expression, suggesting that different sustaining mechanisms for beneficial effect of music in the context of aging.

To conclude, we reported here, for the first time, the beneficial effects of chronic music exposure on gradual cognitive decline across the aging. We described similar effects of music exposure in aged rats as those of EE and physical exercise on certain cognitive functions. The large behavioral exploration allowed to show the selectiveness of music effect on cognitive functions tested including working memory and reference memory as well spatial learning and reactivation of an old memory trace. Taken together, these results confirm that the music duration exposure does not influence equally the behavioral components altered during aging. The decline of reference memory observed since middle age is counter-balanced by exposure duration as short as 3 months, whereas working memory as well as spatial learning deficits are reversed by 8 months of chronic music exposure. This behavioral improvement do not rely with hippocampal cell proliferation and BDNF.

Acknowledgements:

This work was supported by Normandy Regional Council (REVIMUSIC Research grant and PhD fellowship of Lou Rizzolo) and by ARS (Agence Regional pour la Santé; M.Sc. fellowship of Marjorie Bernier). We gratefully thank Marjorie Bernier, Gérald Nee, Stacy Largilliere, Mélanie Coolzaet and Betul Karakaya for their contribution to the behavioral experiments, Eleni Paizanis, Quentin Rahms for their contribution to the protocol design of Immunohistochemistry and Western Blot works, and Nicolas Elie to giving us access to the scanner and microscopy platform.

Conflict of interest:

The authors declare having no conflict of interests, including financial, personal or other relationships with concerned people or organizations.

References

- Aguiar AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos ARS, Tasca CI, Latini A, Prediger RDS. 2011. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mech Ageing Dev.* 132:560–567.
- Aitken DH, Meaney MJ. 1989. Temporally graded, age-related impairments in spatial memory in the rat. *Neurobiol Aging.* 10:273–276.
- Amagdei A, Balteş FR, Avram J, Miu AC. 2010. Perinatal exposure to music protects spatial memory against callosal lesions. *Int J Dev Neurosci.* 28:105–109.
- Anderson MJ. 2001a. A new method for non-parametric multivariate analysis of variance. *Austral Ecol.* 26:32–46.
- Anderson MJ. 2001b. Permutation tests for univariate or multivariate analysis of variance and regression. *Can J Fish Aquat Sci.* 58:626–639.
- Angelucci F, Fiore M, Ricci E, Padua L, Sabino A, Tonali PA. 2007. Investigating the neurobiology of music: Brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice. *Behav Pharmacol.*
- Angelucci F, Ricci E, Padua L, Sabino A, Tonali PA. 2007. Music exposure differentially alters the levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the mouse hypothalamus. *Neurosci Lett.* 429:152–155.
- Banasr M, Soumier A, Hery M, Mocaër E, Daszuta A. 2006. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry.* 59:1087–1096.
- Bastin C, Simon J, Kurth S. 2013. Variabilité individuelle dans le fonctionnement de la mémoire épisodique au cours du vieillissement normal et pathologique: le rôle de la réserve cognitive. *Rev Neuropsychol.* 5:235–242.
- Belviranlı M, Okudan N. 2018. Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway. *Neuromolecular Med.* 20:386–400.
- Bertoglio LJ, Carobrez AP. 2002. Behavioral profile of rats submitted to session 1-session 2 in the elevated plus-maze during diurnal/nocturnal phases and under different illumination conditions. *Behav Brain Res.* 132:135–143.
- Bouet V, Freret T, Dutar P, Billard J-M, Boulouard M. 2011. Continuous enriched environment improves learning and memory in adult NMRI mice through theta burst-related-LTP independent mechanisms but is not efficient in advanced aged animals. *Mech Ageing Dev.* 132:240–248.
- Brickman AM, Stern Y. 2009. Aging and Memory in Humans. In: *Encyclopedia of Neuroscience.* Elsevier. p. 175–180.
- Bugos JA, Kochar S, Maxfield N. 2016. Intense piano training on self-efficacy and physiological stress in aging. *Psychol Music.* 44:611–624.
- Bugos JA, Perlstein WM, McCrae CS, Brophy TS, Bedenbaugh PH. 2007. Individualized piano instruction enhances executive functioning and working memory in older adults. *Aging Ment Health.* 11:464–471.
- Chepulis LM, Starkey NJ, Waas JR, Molan PC. 2009. The effects of long-term honey, sucrose or sugar-free diets on memory and anxiety in rats. *Physiol Behav.* 97:359–368.

- da Cruz JN, de Lima DD, Dal Magro DD, da Cruz JGP. 2011. The power of classic music to reduce anxiety in rats treated with simvastatin. *Basic Clin Neurosci.* 2:5–11.
- Degé F, Kerkovius K. 2018. The effects of drumming on working memory in older adults. *Ann N Y Acad Sci.* 1423:242–250.
- Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Le Moal M, Piazza P-V, Abrous DN. 2003. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:14385–14390.
- Driscoll I, Howard SR, Stone JC, Monfils MH, Tomanek B, Brooks WM, Sutherland RJ. 2006. The aging hippocampus: a multi-level analysis in the rat. *Neuroscience.* 139:1173–1185.
- Fillit HM, Butler RN, O’Connell AW, Albert MS, Birren JE, Cotman CW, Greenough WT, Gold PE, Kramer AF, Kuller LH, Perls TT, Sahagan BG, Tully T. 2002. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc.* 77:681–696.
- Freret T, Billard J-M, Schumann-Bard P, Dutar P, Dauphin F, Boulouard M, Bouet V. 2012. Rescue of cognitive aging by long-lasting environmental enrichment exposure initiated before median lifespan. *Neurobiol Aging.* 33:1005.e1-10.
- Fuchs F, Cosquer B, Penazzi L, Mathis C, Kelche C, Majchrzak M, Barbelivien A. 2016. Exposure to an enriched environment up to middle age allows preservation of spatial memory capabilities in old age. *Behav Brain Res.* 299:1–5.
- Fuchs F, Herbeaux K, Aufrere N, Kelche C, Mathis C, Barbelivien A, Majchrzak M. 2016. Late enrichment maintains accurate recent and remote spatial memory only in aged rats that were unimpaired when middle aged. *Learn Mem.* 23:303–312.
- Gage FH, Dunnett SB, Björklund A. 1984. Spatial learning and motor deficits in aged rats. *Neurobiol Aging.* 5:43–48.
- Gazova I, Laczó J, Rubinova E, Mokrisova I, Hyncicova E, Andel R, Vyhnaek M, Sheardova K, Coulson EJ, Hort J. 2013. Spatial navigation in young versus older adults. *Front Aging Neurosci.* 5:94.
- Gómez Gallego M, Gómez García J. 2017. Music therapy and Alzheimer’s disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. *Neurologia.* 32:300–308.
- Gooney M, Messaoudi E, Maher FO, Bramham CR, Lynch MA. 2004. BDNF-induced LTP in dentate gyrus is impaired with age: analysis of changes in cell signaling events. *Neurobiol Aging.* 25:1323–1331.
- Groussard M, La Joie R, Rauchs G, Landeau B, Chételat G, Viader F, Desgranges B, Eustache F, Platel H. 2010. When music and long-term memory interact: effects of musical expertise on functional and structural plasticity in the hippocampus. *PLoS One.* 5:1–8.
- Guidi M, Kumar A, Rani A, Foster TC. 2014. Assessing the emergence and reliability of cognitive decline over the life span in Fisher 344 rats using the spatial water maze. *Front Aging Neurosci.* 6:2.
- Hanna-Pladdy B, Gajewski B. 2012. Recent and past musical activity predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle activities. *Front Hum Neurosci.* 6:198.
- Hanna-Pladdy B, MacKay A. 2011. The relation between instrumental musical activity and cognitive aging. *Neuropsychology.* 25:378–386.
- Harati H, Barbelivien A, Herbeaux K, Muller M-A, Engeln M, Kelche C, Cassel J-C, Majchrzak M.

2013. Lifelong environmental enrichment in rats: impact on emotional behavior, spatial memory vividness, and cholinergic neurons over the lifespan. *Age (Dordr)*. 35:1027–1043.
- Harati H, Majchrzak M, Cosquer B, Galani R, Kelche C, Cassel J-C, Barbelivien A. 2011. Attention and memory in aged rats: Impact of lifelong environmental enrichment. *Neurobiol Aging*. 32:718–736.
- Holm S. 1979. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand J Stat*. 6:085201.
- Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. 2008. [Cognitive reserve and neural networks in normal aging and Alzheimer's disease]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 6:97–105.
- Kaplan DR, Matsumoto K, Lucarelli E, Thielet CJ. 1993. Induction of TrkB by retinoic acid mediates biologic responsiveness to BDNF and differentiation of human neuroblastoma cells. *Neuron*. 11:321–331.
- Kim H, Lee M-H, Chang H-K, Lee T-H, Lee H-H, Shin M-C, Shin M-S, Won R, Shin H-S, Kim C-J. 2006. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats. *Brain Dev*. 28:109–114.
- Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. 1996. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci*. 16:2027–2033.
- Lacoste MG, Ponce IT, Golini RL, Delgado SM, Anzulovich AC. 2017. Aging modifies daily variation of antioxidant enzymes and oxidative status in the hippocampus. *Exp Gerontol*. 88:42–50.
- Li W-J, Yu H, Yang J-M, Gao J, Jiang H, Feng M, Zhao Y-X, Chen Z-Y. 2010. Anxiolytic effect of music exposure on BDNF^{Met/Met} transgenic mice. *Brain Res*. 1347:71–79.
- Mella N, Grob E, Döll S, Ghisletta P, de Ribaupierre A. 2017. Leisure Activities and Change in Cognitive Stability: A Multivariate Approach. *Brain Sci*. 7:8–11.
- Ménard C, Quirion R. 2012. Successful cognitive aging in rats: a role for mGluR5 glutamate receptors, homer 1 proteins and downstream signaling pathways. *PLoS One*. 7:e28666.
- Meng B, Zhu S, Li S, Zeng Q, Mei B. 2009. Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray. *Brain Res Bull*. 80:36–44.
- Menon V, Levitin DJ. 2005. The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage*. 28:175–184.
- Morris R. 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 11:47–60.
- Moussard A, Bermudez P, Alain C, Tays W, Moreno S. 2016. Life-long music practice and executive control in older adults: An event-related potential study. *Brain Res*. 1642:146–153.
- Newson RS, Kemps EB. 2005. General lifestyle activities as a predictor of current cognition and cognitive change in older adults: a cross-sectional and longitudinal examination. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 60:P113-20.
- Paban V, Billard J-M, Bouet V, Freret T, Boulouard M, Chambon C, Loriod B, Alescio-Lautier B. 2013. Genomic transcriptional profiling in LOU/C/Jall rats identifies genes for successful aging. *Brain Struct Funct*. 218:1501–1512.
- Paxinos G, Watson C. 1986. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (2nd edn.). San Diego, Acad Press. 2.

- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. 1985. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 14:149–167.
- Peng M-T, Jiang M-J, Hsü H-K. 1980. Changes in running-wheel activity, eating and drinking and their day/night distributions throughout the life span of the rat. *J Gerontol*. 35:339–347.
- Pisarska M, Mulchahey JJ, Welge JA, Geraciotti TD, Kasckow JW. 2000. Age-related alterations in emotional behaviors and amygdalar corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF-binding protein expression in aged Fischer 344 rats. *Brain Res*. 877:184–190.
- Rapp PR, Amaral DG. 1992. Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. *Trends Neurosci*. 15:340–345.
- Rauscher FH, Robinson KD, Jens JJ. 1998. Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurol Res*. 20:427–432.
- Sampedro-Piquero P, Arias JL, Begega A. 2014. Behavioral testing-related changes in the expression of Synapsin I and glucocorticoid receptors in standard and enriched aged Wistar rats. *Exp Gerontol*. 58:292–302.
- Siegel. 1988. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. In: *Encyclopedia of Research Design*. 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States: SAGE Publications, Inc.
- Silhol M, Arancibia S, Maurice T, Tapia-Arancibia L. 2007. Spatial memory training modifies the expression of brain-derived neurotrophic factor tyrosine kinase receptors in young and aged rats. *Neuroscience*. 146:962–973.
- Ska B, Joannette Y. 2006. Normal Et Cognition. *Medecine/Sciences*. 22:284–287.
- Soffié M, Hahn K, Terao E, Eclancher F. 1999. Behavioural and glial changes in old rats following environmental enrichment. *Behav Brain Res*. 101:37–49.
- Speisman RB, Kumar A, Rani A, Foster TC, Ormerod BK. 2013. Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. *Brain Behav Immun*. 28:25–43.
- Speisman RB, Kumar A, Rani A, Pastoriza JM, Severance JE, Foster TC, Ormerod BK. 2013. Environmental enrichment restores neurogenesis and rapid acquisition in aged rats. *Neurobiol Aging*. 34:263–274.
- Stern Y. 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 8:448–460.
- Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. 2008. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev*. 59:201–220.
- van Groen T, Kadish I, Wyss JM. 2002. Old rats remember old tricks; memories of the water maze persist for 12 months. *Behav Brain Res*. 136:247–255.
- Vanzella C, Neves JD, Vizuete AF, Aristimunha D, Kolling J, Longoni A, Gonçalves CAS, Wyse ATS, Netto CA. 2017. Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factors and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats. *Behav Brain Res*. 334:78–85.
- Vaquero L, Hartmann K, Ripollés P, Rojo N, Sierpowska J, François C, Càmara E, van Vugt FT, Mohammadi B, Samii A, Münte TF, Rodríguez-Fornells A, Altenmüller E. 2016. Structural neuroplasticity in expert pianists depends on the age of musical training onset. *Neuroimage*.

126:106–119.

- Vila-Luna S, Cabrera-Isidoro S, Vila-Luna L, Juárez-Díaz I, Bata-García JL, Alvarez-Cervera FJ, Zapata-Vázquez RE, Arankowsky-Sandoval G, Heredia-López F, Flores G, Góngora-Alfaro JL. 2012. Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience*. 202:384–395.
- Walf AA, Frye CA. 2007. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*. 2:322–328.
- Willig F, Palacios A, Monmaur P, M'Harzi M, Laurent J, Delacour J. 1987. Short-term memory, exploration and locomotor activity in aged rats. *Neurobiol Aging*. 8:393–402.
- Xing Y, Chen W, Wang Y, Jing W, Gao S, Guo D, Xia Y, Yao D. 2016. Music exposure improves spatial cognition by enhancing the BDNF level of dorsal hippocampal subregions in the developing rats. *Brain Res Bull*. 121:131–137.
- Xing Y, Qin Y, Jing W, Zhang Y, Wang Y, Guo D, Xia Y, Yao D. 2016. Exposure to Mozart music reduces cognitive impairment in pilocarpine-induced status epilepticus rats. *Cogn Neurodyn*. 10:23–30.
- Xing Y, Xia Y, Kendrick K, Liu X, Wang M, Wu D, Yang H, Jing W, Guo D, Yao D. 2016. Mozart, Mozart Rhythm and Retrograde Mozart Effects: Evidences from Behaviours and Neurobiology Bases. *Sci Rep*. 6:18744.
- Ylikoski R, Ylikoski A, Keskivaara P, Tilvis R, Sulkava R, Erkinjuntti T. 1999. Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *Eur J Neurol*. 6:645–652.
- Zimmerman JA, Malloy V, Krajcik R, Orentreich N. 2003. Nutritional control of aging. *Exp Gerontol*. 38:47–52.

FIGURES AND LEGENDS

Figure 1:

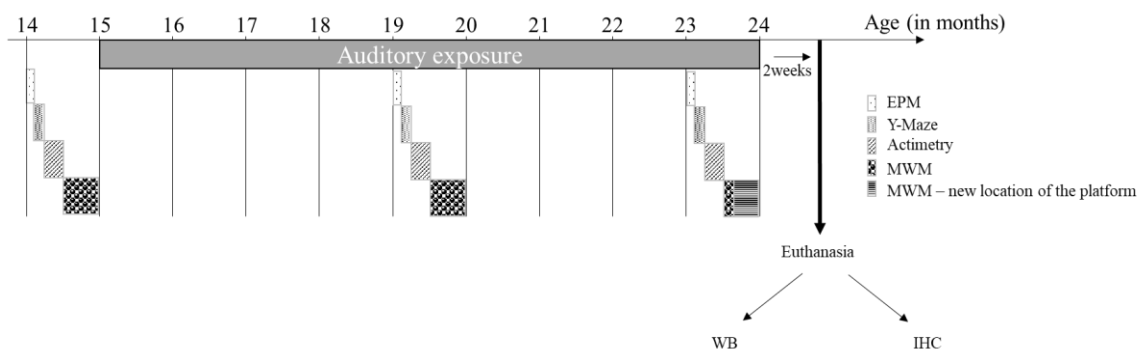


Figure 1 : Experimental setup of the study assessing the effect of music exposure on aging. M: Music (n=13), WN: White noise (n=14), EPM: Elevated-Plus-Maze, MWM: Morris Water Maze, IHC: Immunohistochemistry, WB: Western Blot.

Figure 2:

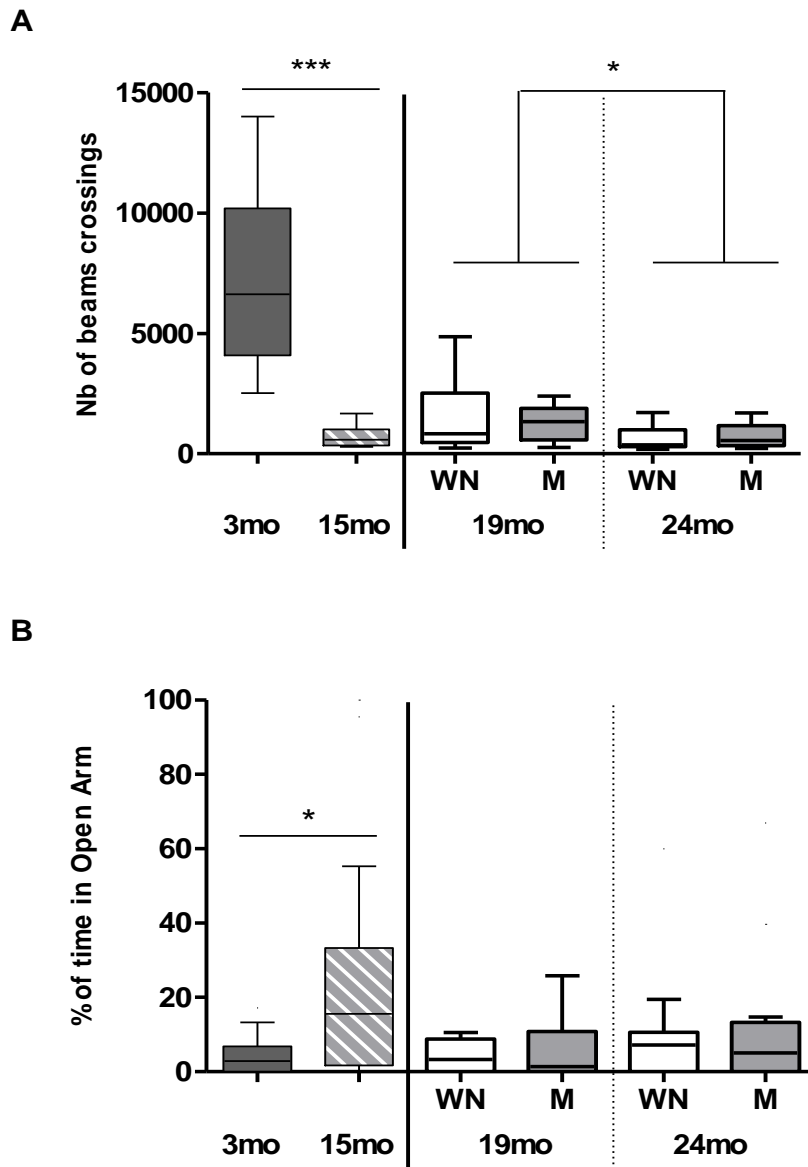


Figure 2 : Effect of music exposure duration (4 and 8 months) on age-related changes in spontaneous locomotor activity and anxiety-like behavior (3mo: n=16, 15mo: n=27, WN: n=14, M: n= 13). (A) Data show boxplots of the number of beam interruptions measured in the actimeter (B) and the percentage of time spent in open arms of the EPM maze. *U* test: * $P < 0.05$, *** $P < 0.0001$; *post hoc* analysis for multiple comparisons between ages: $P < 0.05$.

Figure 3:

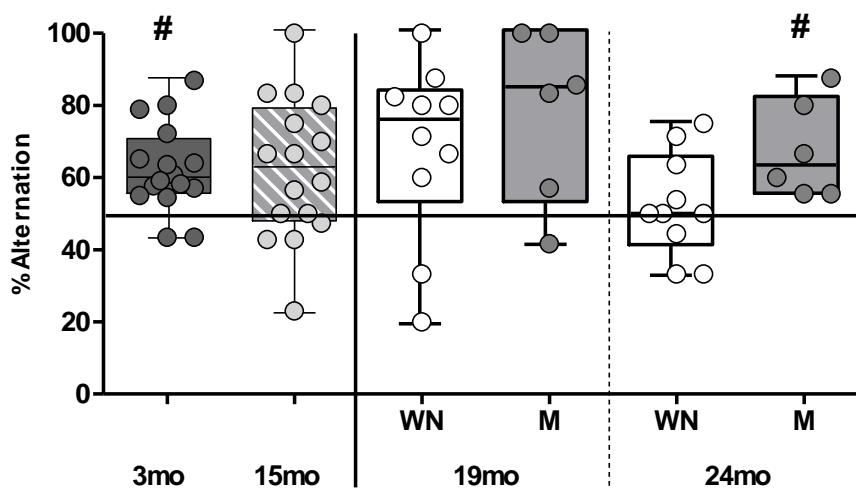


Figure 3 : Effect of music exposure on age-related working memory decline (3mo: n=16; 15mo: n=27; WN: n=14; M: n= 13). Data show boxplots of the alternation percentage in the Y-maze. Univariate t-test : # $P < 0.05$ vs 50%.

Figure 4:

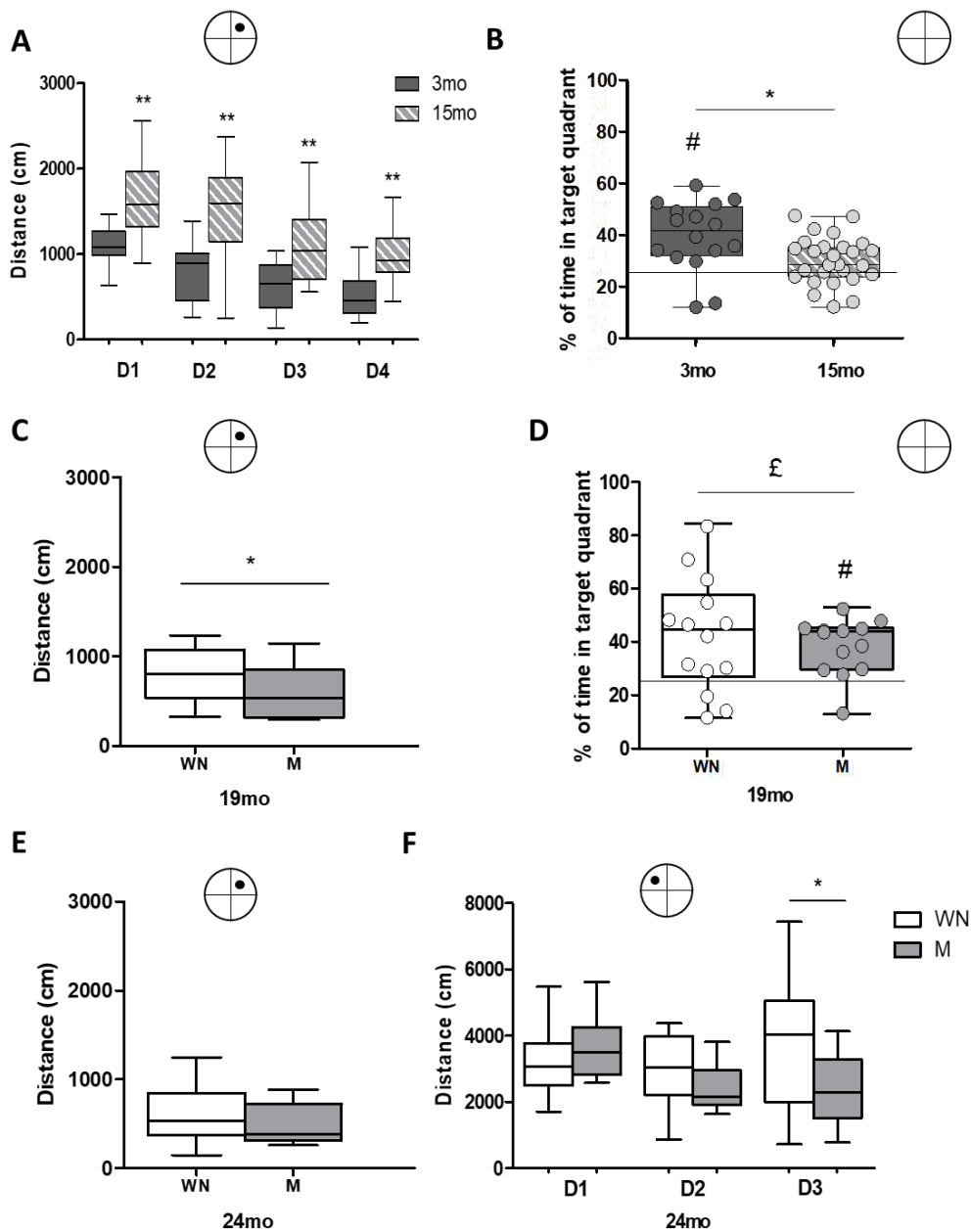


Figure 4 : Effect of music exposure on age-related learning and memory decline in the MWM during aging (3mo: n=16; 15mo: n=27; WN: n=14; M: n= 13). (A) Spatial learning performances in 15mo rats compared with 3mo ones. Data show boxplots of the distance moved (cm) to find the platform. *Post hoc* analysis for group comparisons: ** $P < 0.01$: significantly different from 3mo rats. (B) Reference memory at 15mo compared with 3mo rats. Data show a combined graphic of boxplots and scatter dots illustrating percentage of time spent in the target

quadrant. *Post hoc* analysis for group comparisons: $*P < 0.05$, Univariate t test: $\#P < 0.05$ vs 25%.

(C) Effect of 4 months of music exposure on reactivation of long-term memory trace in 19mo rats assessed by MWM test. Data show boxplots of the distance moved (cm) to find the platform at the first day of the training session at 19mo. U test: $*P < 0.05$. (D) Reference memory at 19mo rats (after 4 months of auditory exposure). Data show a combined graphic of boxplots and scatter dots illustrating percentage of time spent in the target quadrant. Univariate t test: $\#P < 0.05$ vs 25%. Levene's test for homogeneity of variance between groups: $\#P < 0.05$. (E) Effect of 8 months of music exposure on reactivation of long-term memory trace in 24mo rats assessed by MWM test. Data show boxplots of the distance moved (cm) to find the platform at the first day of the training session at 24mo. (F) Effect of 8 months of music exposure on new spatial learning task in MWM in 24mo rats. Data show boxplots of the distance moved (cm) to find the platform. *Post hoc* analysis using group comparisons: $*P < 0.05$.

Figure 5:

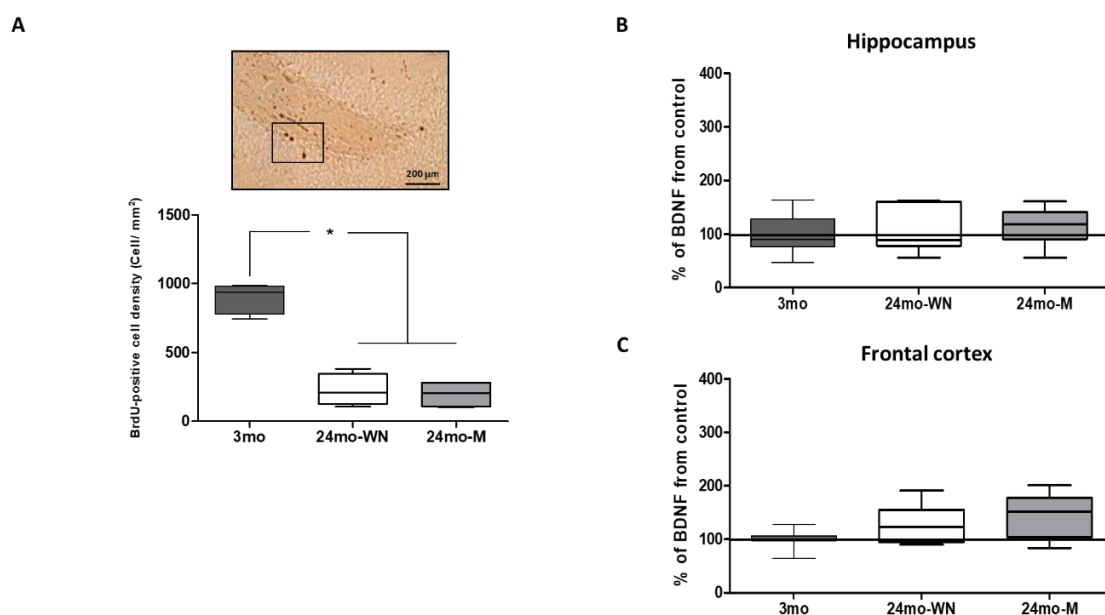


Figure 5: Effect of 8 months of chronic music exposure on hippocampal cell proliferation and mBDNF content in 24mo. (A) Effect of 8 months of music exposure on hippocampal cell proliferation in 24mo rats compared with 3mo rats (n=4 rats/group). Data represent the scatter dot plot combined with box plot of the BrdU—positive cells density (Cell/ mm²). *U* test: **P*<0.05. (B-C) Effect of 8 months of music exposure on mBDNF content in hippocampus (B) and frontal cortex. (C) Data represent the percentage of BDNF from control (3mo rats) at 24mo (n=6 M, n=7 WN) compared with 3mo rats (n=8). *U* test: **P*<0.05.

Table

Table 1

Behavioral tests	Behavioral Parameters	Median ([Q]1-3)		Statistics
Group		WN	M	
Actimetry	Nb of beam interruptions	739 (345/1016.7)	447 (371/892)	<i>U</i> test : <i>Z</i> = 0.243, <i>P</i> >0.05
Elevated-Plus-Maze	% of time in open arms	11.9 (1.7/23.0)	22.2 (9.2/44.4)	<i>U</i> test: <i>Z</i> = -1.165, <i>P</i> >0.05
Y-maze	% alternation	62.7 (50/73.75)	61.6 (46.27/79.16)	<i>U</i> test: <i>Z</i> = -0.218, <i>P</i> >0.05
Spatial learning in MWM	Distance to reach platform	<u>D1</u> :1496.9 (1333.1/1810.5) <u>D2</u> : 1389.9 (1160.7/1890.2) <u>D3</u> : 1003.8 (702.2/1385.3) <u>D4</u> :1030.0 (806.1/1192.5)	<u>D1</u> :1714.8 (1382.2/1971.3) <u>D2</u> : 1696.4 (1431.3/1824.9) <u>D3</u> : 1035.6 (765.7/1411.2) <u>D4</u> : 919.5 (785.5/1127.4)	ANOVA: Group: <i>F</i> _(1,25) =0.008, <i>P</i> >0.05, Day: <i>F</i> _(3,75) =32.86, <i>P</i> <0.0001, Interaction: <i>F</i> _(3,75) =0.46, <i>P</i> >0.05
Spatial relearning in MWM	Distance to reach platform	<u>D5</u> :733.4 (584.7/1081.2)	<u>D5</u> : 800.7 (684.9/1033.3)	<i>U</i> test : <i>Z</i> = 0.697, <i>P</i> >0.05
Spatial reference memory in MWM	% of time in target quadrant	28.3 (24.9/34.8)	33.7 (23.9/35.3)	<i>U</i> test : <i>Z</i> = 0.679, <i>P</i> >0.05

Table 1 : Absence of group effect in 15mo prior the group dividing (*n*=27; *n*=14 WN, *n*=13 M).

Data are expressed in medians (quartile [Q]1-3).

II.2 Données complémentaires à l'article 2 : Effets de l'exposition à la musique sur les performances de mémoire de reconnaissance au cours du vieillissement chez le rat

II.2.1 Objectifs

La mémoire épisodique chez l'Homme apparaît sensible aux effets de l'âge. Elle commence à s'altérer dès 50 ans. De plus, elle concerne davantage la phase de rappel que d'encodage (Nilsson 2003; Nyberg et al. 2003). Chez le rongeur, la mémoire basée sur la reconnaissance d'objet, associée au « Quoi » du souvenir de type épisodique, commence à s'altérer dès l'âge de 12 mois chez le rat Wistar, et ce avec un délai de rétention de 24h (Leal-Galicia et al. 2008; Maragno, Rodella, Silva Freitas, et al. 2015). En outre, il a également été montré que la mémoire de reconnaissance pouvait être altérée en utilisant un délai de 2h et ce, dès l'âge de 12-13 mois chez le rat Wistar (Maragno, Rodella, Silva Freitas, et al. 2015). Par ailleurs, une exposition à long terme à un EE allant de 3 à 18 mois, permet de maintenir préservées les capacités de mémoire de reconnaissance d'objet chez le rat Wistar de 18 mois (Leal-Galicia et al. 2008). Une autre étude récente chez le rat âgé de 24 mois a montré qu'un mois d'exposition à un EE améliorait les performances de mémoire de reconnaissance d'objet comparé aux rats du même âge hébergés en conditions standards (Cortese et al. 2018). Au vu de la littérature, le déclin de mémoire de reconnaissance observé au cours du vieillissement chez le rat, semble être sensible aux effets de l'enrichissement du milieu d'hébergement. En revanche, aucune étude n'a examiné si une exposition à la musique chez le rat, démarrant vers l'âge moyen, pouvait également influencer la mémoire de reconnaissance.

L'objectif de cette étude a donc été de :

- **Déterminer si une exposition à la musique démarrée à l'âge moyen (15 mois) et maintenue jusqu'à l'âge de 24 mois chez le rat Wistar, pouvait influencer les performances en tâche de mémoire de reconnaissance d'objet au cours du vieillissement.**

11.2.2 Résultats

Nous présenterons dans un premier temps les résultats relatifs au comportement exploratoire, puis aux performances mnésiques au cours de la tâche de reconnaissance d'objet. Il est à noter que le groupe de rats de 15 mois présenté ici diffère légèrement de celui de l'étude transversale puisque, seuls ceux qui ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin du protocole longitudinal ont ici été retenus ($n=27$).

Concernant les effets du vieillissement sur le comportement exploratoire au cours de ce test (Figure 48), une forte diminution du temps d'exploration des objets a été constatée et ce, dès la phase d'acquisition au fil des âges étudiés. Le temps d'exploration des deux objets est fortement diminué dès l'âge de 15 mois chez le rat (Figure 48A). Un effet significatif de l'âge est révélé par l'analyse statistique (Mann Whitney U test : $Z=-5.123$, $P<0.0001$). Il n'existe pas d'effet de groupe préalable à l'exposition à la musique chez les rats de 15 mois (Mann Whitney U test : $Z=-0.679$, $P>0.05$). A l'âge de 19 mois (Figure 48B), il n'y a pas d'effet de la musique sur le temps d'exploration des deux objets (Mann Whitney U test : $Z=-0.249$, $P>0.05$). A l'âge de 24 mois (Figure 48C), il n'y a pas d'effet de la musique sur le temps d'exploration des deux objets (Mann Whitney U test : $Z=-0.803$, $P>0.05$).

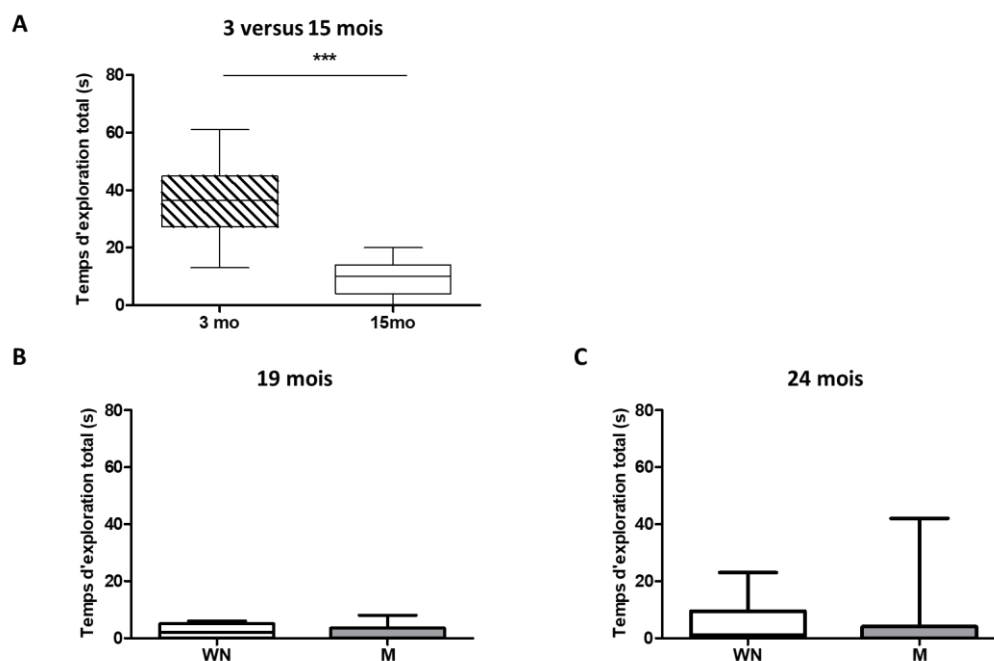


Figure 47: Effet de l'exposition à la musique sur le comportement exploratoire dans la tâche de reconnaissance d'objet en openfield au cours du vieillissement chez le rat Wistar, avant application d'un critère d'exclusion. L'ensemble de ces graphiques exprime le temps d'exploration total (en secondes) (Médiane Q1/ Q3) des deux

objets en phase d'acquisition (A1 + A2). (A) Effet du vieillissement sur le temps d'exploration des deux objets chez le rat de 15 mois (n=27) comparé à des rats jeunes de 3 mois (n=16). *** $P < 0.0001$: différence significative entre les deux groupes. (B) Effet d'une exposition de 4 mois à la musique sur le temps total d'exploration des deux objets chez le rat de 19 mois (WN : n=14 ; M : n=13). (C) Effet d'une exposition de 8 mois à la musique sur le temps total d'exploration des deux objets chez le rat de 24 mois (WN : n=14 ; M : n=13). WN = bruit blanc ; M = musique

Du fait de cette forte diminution avec l'âge, un grand nombre de rats a été exclu des analyses, sur la base d'une absence complète d'exploration d'un des deux objets en phase d'acquisition. Du fait d'un nombre final trop faible d'animaux, ces données n'ont pu être intégrées à l'étude longitudinale. Pour l'analyse des performances de mémoire de reconnaissance, l'effectif des animaux inclus dans l'analyse est de 16 à l'âge de 15 mois (comparés à 16 rats de 3 mois, dont aucun n'a été exclu), et de 12 à l'âge de 19 mois (soit 7 rats WN et 5 rats M). A 24 mois l'exclusion d'un trop grand nombre d'animaux n'a pas permis l'analyse. C'est pourquoi les expériences ont dû être répétées dans un autre dispositif, le labyrinthe en Y, sur la base d'un critère d'exclusion identique à la tâche d'openfield, les rats de 24 mois ayant été considérés pour les analyses, sont d'un effectif de 19, soit 11 rats WN et 8 rats M.

Concernant les performances de mémoire de reconnaissance en tâche d'openfield, le temps d'exploration des deux objets en phase de rétention est significativement diminué chez les rats de 15 mois comparés aux rats de 3 mois ($F(1,30)=44.33$, $P < 0.0001$). Un effet de préférence d'objet a été révélé ($F(1,30)=28.36$, $P < 0.0001$) ainsi qu'une interaction âge x objet ($F(1,30)=6.24$, $P < 0.05$). L'objet B (nouveau) est exploré significativement plus longtemps que l'objet A3 (familier) aux deux âges (3 mois : $P < 0.01$, 15 mois : $P < 0.05$) attestant d'une discrimination de l'objet nouveau par rapport à l'objet familier. Il n'existe pas d'effet de groupe préalable à l'exposition à la musique chez les rats de 15 mois ($F(1,14)=0.52$, $P > 0.05$). A l'âge de 19 mois, il n'y a pas d'effet de la musique sur le temps d'exploration des deux objets ($F(1,10)=0.57$, $P > 0.05$), ni d'effet de préférence d'objet ($F(1,10)=2.39$, $P > 0.05$) et d'interaction musique x objet ($F(1,10)=0.02$, $P > 0.05$). Concernant les performances de mémoire de reconnaissance dans le dispositif du labyrinthe en Y chez les rats de 24 mois (Figure 48), il n'y a pas d'effet de la musique sur le temps d'exploration des deux objets ($F(1,17)=0.43$, $P > 0.05$), ni d'effet de préférence d'objet ($F(1,17)=1.19$, $P > 0.05$) et d'interaction musique x objet ($F(1,17)=0.004$, $P > 0.05$).

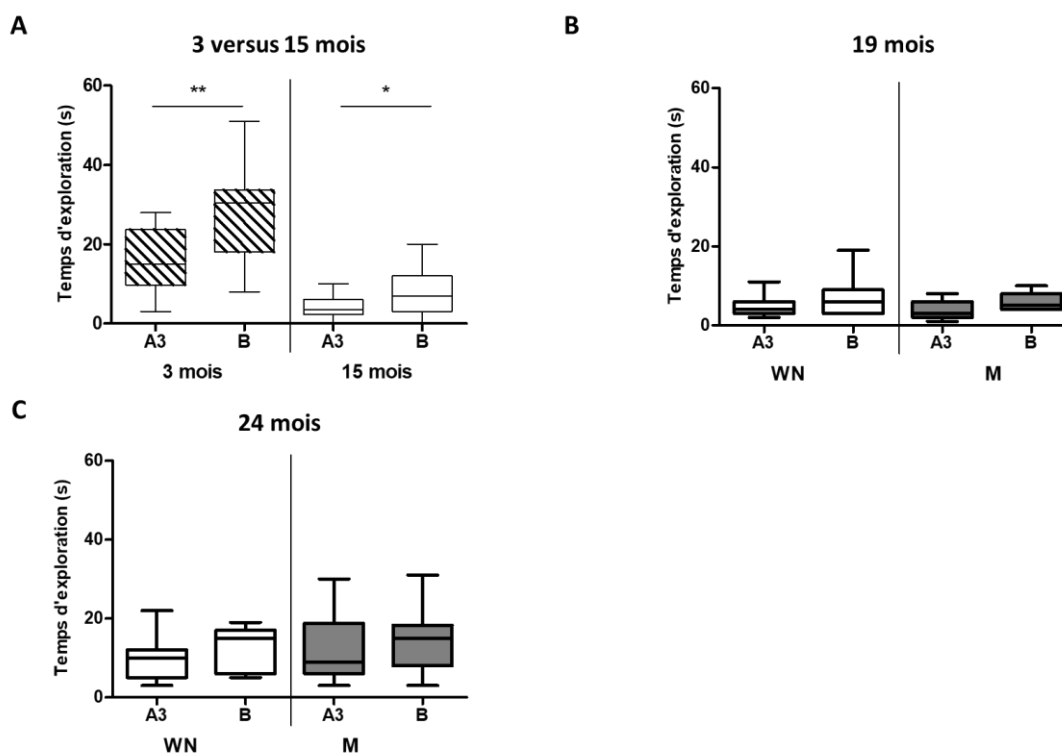


Figure 48: Effet d'une exposition à la musique sur les performances de mémoire de reconnaissance d'objet basées sur les temps d'exploration des objets en phase de rétention au cours du vieillissement chez le rat Wistar. L'ensemble de ces graphiques présente les temps d'exploration (Médiane Q1/ Q3) des deux objets (A3 : familier et B : nouveau) en phase de rétention. (A) Effet du vieillissement sur les performances en tâche de reconnaissance d'objet en openfield, chez le rat de 15 mois (n=16) comparé aux rats de 3 mois (n=16) $**P<0.01$, $*P<0.05$: différence significative entre les deux groupes (B) Effet d'une exposition de 4 mois à la musique sur les performances de reconnaissance d'objet en openfield chez le rat de 19 mois (WN : n=7 ; M : n=5). (C) Effet d'une exposition de 8 mois à la musique sur les performances de reconnaissance d'objet en labyrinthe en Y chez le rat de 24 mois (WN : n=11 ; M : n=8). WN = bruit blanc ; M = musique

Concernant l'index de discrimination (Figure 50A), bien qu'il n'existe pas de différence significative entre les groupes de rats de 3 et 15 mois (Mann Whitney U test : $Z=-0.377$, $P>0.05$), l'index de discrimination est significativement supérieur à 0 (valeur chance), seulement chez les rats de 3 mois (Test t univarié non paramétrique: 3 mois : $P<0.001$; 15 mois : $P=0.08$) suggérant, que la mémoire de reconnaissance commence à s'altérer dès l'âge de 15 mois.

Il est à noter que concernant le groupe de rats de 15 mois, il n'existe pas d'effet de groupe (WN vs M) préalable à l'exposition à la musique (Mann Whitney U test : $Z=-0.63$, $P>0.05$). Les analyses statistiques sur l'index de discrimination réalisées à l'âge de 19 mois (Figure 50B), ne mettent pas en évidence un effet de la musique sur (Mann Whitney U test : $Z=-0.409$, $P>0.05$). Les performances sont altérées dans les deux groupes, comme en témoigne l'index de discrimination qui n'est pas significativement supérieur à 0 (Test de t univarié non

paramétrique : WN : $P>0.05$; M : $P=0.12$). De même, à l'âge de 24 mois (Figure 50C), il n'y a pas d'effet de la musique sur les performances de mémoire de reconnaissance (Mann Whitney U test : $Z=0$, $P>0.05$). Les performances sont altérées dans les deux groupes, comme en témoigne l'index de discrimination qui n'est pas significativement supérieur à la valeur 0 (Test de t univarié non paramétrique : $P>0.05$ dans les deux groupes).

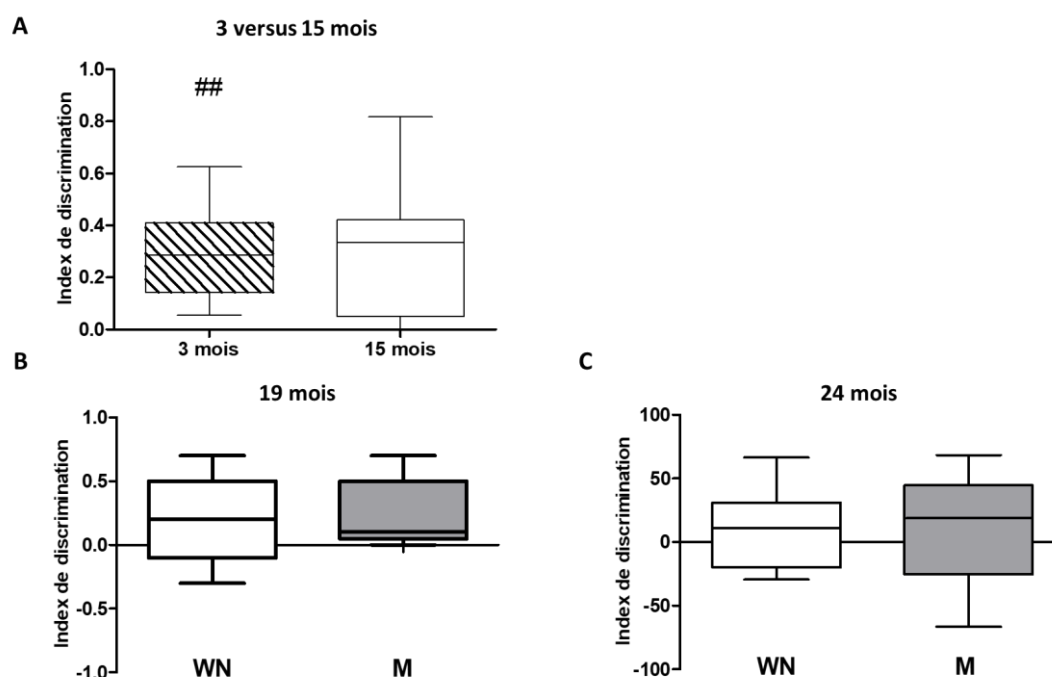


Figure 49: Effet d'une exposition à la musique sur les performances de mémoire de reconnaissance d'objet au cours du vieillissement chez le rat Wistar. L'ensemble de ces graphiques présente l'index de discrimination (Médiane Q1/ Q3) des deux objets en phase de rétention calculé de la manière suivante [(nouveau-familier) /nouveau + familier)]. (A) Performances en tâche de reconnaissance d'objet en openfield, chez le rat de 15 mois comparé aux rats de 3 mois (3 mois : $n=16$; 15 mois : $n=16$), ## $P<0.0001$, significativement différent de la valeur théorique 0. (B) Effet d'une exposition de 4 mois à la musique sur les performances de reconnaissance d'objet en openfield chez le rat de 19 mois (WN : $n=7$; M : $n=5$). (C) Effet d'une exposition de 8 mois à la musique sur les performances de reconnaissance d'objet en labyrinthe en Y chez le rat de 24 mois (WN : $n=11$; M : $n=8$). WN = bruit blanc ; M = musique

II.3 Discussion des données complémentaires de l'article 2 :

II.3.1 La musique ne modifie pas les performances de mémoire de reconnaissance au cours du vieillissement chez le rat Wistar

En cohérence avec les résultats de l'article 2 présentant une diminution du comportement locomoteur spontané dès l'âge de 15 mois par rapport aux rats de 3 mois, le temps d'exploration des objets est fortement diminué avec l'âge. La musique n'exerce pas d'effet sur ce comportement locomoteur tout comme le suggèrent nos résultats obtenus dans les autres tests comportementaux visant à étudier le comportement locomoteur. Concernant les performances de mémoire de reconnaissance d'objet, celles-ci apparaissent déficitaires dès l'âge de 15 mois. Malgré le faible nombre d'animaux utilisé pour les analyses au cours du protocole longitudinal, nos résultats suggèrent **que le déficit observé dès l'âge de 15 mois, se poursuit aux âges de 19 et 24 mois, et ce sans influence de la musique quel que soit sa durée d'exposition.**

Le déficit constaté dès l'âge de 15 mois chez le rat Wistar est en accord avec la littérature montrant qu'un déficit peut apparaître vers l'âge de 12 mois, et ce avec un délai de rétention de 2h (Maragno, Rodella, Silva Freitas, et al. 2015). Les effets de l'EE sur la mémoire de reconnaissance chez le rongeur jeune et adulte, sont connus à l'inverse de la musique ou aucune étude n'a exploré son influence sur ce type de mémoire et de tâche. Une étude de notre équipe montre que quel que soit le délai d'exposition à un EE chez la souris adulte allant de 24h à 5 semaines, les performances en tâche de mémoire de reconnaissance d'objet sont améliorées. Cependant, cette amélioration ne perdure pas dès lors que les souris sont hébergées à nouveau dans un environnement standard (Leger et al. 2015). En somme, une exposition à l'EE chez la souris améliore les performances en tâche de reconnaissance d'objet dans une certaine limite temporelle. Au vu des études citées, la durée d'exposition à un EE semble avoir son importance concernant les effets exercés sur la mémoire de reconnaissance. Une étude montre que des rats âgés ayant été exposés à un EE de manière intermittente dès l'âge de 3 mois et ce pendant 18 mois, présentent des performances préservées en tâche de mémoire de reconnaissance, à la différence des rats n'ayant pas été exposés à un EE (Leal-Galicia et al. 2008). En effet, d'après la littérature, une exposition de longue durée à un EE chez le rat, démarrée à un âge jeune, exerce des effets préventifs sur l'altération des performances de mémoire de reconnaissance. En revanche, d'après la littérature, lorsque la

durée d'exposition est courte, les effets ne perdurent pas dans le temps. Dans le cadre de notre étude, l'exposition a été réalisée sur une longue durée, 8 mois. Par contre, elle a été instaurée tardivement, c'est-à-dire à l'âge de 15 mois et ce de manière intermittente, soit durant 6h et 3 fois par semaine, ce qui pourrait également être une des explications possibles à l'absence d'effet de la musique.

II.4 *Tableau récapitulatif des effets de la musique sur le vieillissement chez le rat Wistar et résumé*

	Rats de 19 mois, après 4 mois de musique		Rats de 24 mois, après 8 mois de musique	
Tests comportementaux/Référence de comparaison	Comparaison à un Niveau de chance, ou une valeur de référence	Effet de la musique (Comparaison WN vs M)	Effet du vieillissement entre 19 et 24 mois (ou comparés aux rats de 3mois)	Effet de la musique (Comparaison WN vs M)
Comportement de type anxieux		=	=	=
Activité locomotrice sur 24h		=	=	=
Mémoire de travail	↓ dans les 2 groupes	=	↓ dans le groupe « WN » ↑ dans le groupe « M »	=
Mémoire de reconnaissance d'objet	↓ dans les 2 groupes	=	↓ dans les 2 groupes	=
Apprentissage spatial	↑ dans les 2 groupes	=	↓ dans le groupe « WN »	↑ dans le groupe « M »
Mémoire spatiale	↓ dans le groupe « WN » ↑ dans le groupe « M »	=	↓ dans les 2 groupes	=
Prolifération cellulaire hippocampique	∅		↓ dans les 2 groupes comparés aux rats de 3 mois	
Expression du BDNF mature dans l'hippocampe	∅		= comparé au rats de 3 mois	=
Expression du BDNF mature dans le cortex frontal	∅		= comparé au rats de 3 mois	=

Tableau VII: Tableau récapitulatif des principaux effets d'une exposition à la musique sur les performances comportementales, la prolifération cellulaire hippocampique et le niveau d'expression du BDNF mature dans l'hippocampe et le cortex frontal à l'âge de 19 et 24 mois, soit après 4 et 8 mois d'exposition à la musique. La première colonne présente les résultats chez les rats de 19 mois, après 4 mois d'exposition à la musique ou au bruit blanc. La deuxième colonne présente les résultats de ces mêmes rats, âgés de 24 mois, après 8 mois d'exposition à la musique ou au bruit blanc. (↓ : performances déficitaires, ↑ : performances préservées, = absence de différence entre les groupes, ∅ : pas examiné, M : musique, WN : bruit blanc).

Rappelons dans le cadre de notre étude 2 que **les rats de 15 mois** présentent une diminution du comportement de **type anxieux**, et **locomoteur spontané** enregistré sur un cycle de 24h. Les trois mémoires étudiées, à savoir **la mémoire de reconnaissance**, **la mémoire de travail spatiale et de référence spatiale** apparaissent **altérée dès cet âge**.

Nous avons vu que **4 mois d'exposition à la musique chez le rat de 19 mois, démarrés autour de l'âge moyen** exerçaient des **effets bénéfiques sur les performances de mémoire de référence spatiale à long-terme récente (1h)**, altérées dès **l'âge de 15 mois**, ainsi que sur les performances **de réapprentissage d'une localisation spatiale apprise 4 mois plus tôt**. La mémoire de travail, quant à elle, n'apparaît pas influencée par l'exposition à la musique à cet âge. En revanche, une **exposition de 8 mois à la musique, améliore les performances de mémoire de travail à l'âge de 24 mois**, altérées dès **l'âge de 15 mois**. Les performances **d'apprentissage d'une nouvelle localisation spatiale** sont préservées seulement chez les rats ayant été **exposés à la musique pendant 8 mois**.

La prolifération cellulaire ainsi que le **BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal ne semblent pas faire partie** des mécanismes impliqués dans **l'amélioration des performances de mémoire et d'apprentissage par la musique chez le rat âgé de 24 mois**. Il n'existe **aucune corrélation** entre les **performances d'apprentissage** et les **mécanismes neurobiologiques** étudiés.

Discussion générale

Discussion générale

Le but de ce travail était de déterminer si une exposition à la musique démarrée à l'âge moyen, pouvait influencer les performances comportementales au cours du vieillissement chez le rat Wistar. Nous avons, de plus, recherché l'implication potentielle de certains mécanismes neurobiologiques connus pour être, à la fois modifiés au cours du vieillissement, et impactés par l'environnement.

Afin de répondre à ces problématiques, deux études ont été menées. La première consistait à confirmer l'apparition des déficits comportementaux dès l'âge moyen chez le rat Wistar au travers d'une étude transversale comparant des rats de 3 et 15 mois. La seconde étude consistait à réaliser un suivi longitudinal chez ce même groupe de rats de 15 mois, afin d'examiner si une exposition à la musique démarrée en présence de premiers signes du déclin cognitif associé au vieillissement, pouvait (i) retarder et/ou réduire ces déficits comportementaux et (ii) modifier des cibles et/ou marqueurs neurobiologiques donnés connus pour être impliqués dans les processus de neuroplasticité.

Dans ce chapitre, nous discuterons les résultats obtenus au cours de ce travail en les confrontant avec la littérature actuelle chez le rat (en privilégiant dès que possible, la souche Wistar) et en les remettant en perspective dans la problématique de santé publique liée au vieillissement cognitif chez l'Homme. Une première partie sera dédiée à l'étude transversale, soit à l'âge de 15 mois chez le rat, associée à l'étude longitudinale concernant les effets du vieillissement entre 19 et 24 mois. La seconde partie portera sur les effets de la musique sur les performances comportementales au cours du vieillissement chez le rat entre 19 et 24 mois. Et enfin, dans la dernière partie, nous discuterons les résultats portant sur les mécanismes et marqueurs de neuroplasticité examinés.

I. Le modèle du rat Wistar vieillissant

Les modèles animaux s'avèrent être des outils précieux pour la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-tendant les fonctions cognitives en conditions physiologiques et pathologiques. Au cours de la première étude transversale, une évaluation de différents types d'apprentissage et de mémoire d'intérêt dans le contexte du vieillissement a été effectuée, ainsi qu'un enregistrement de l'activité motrice spontanée sur une période de 24h pour l'étude des rythmes circadiens. Dans l'étude longitudinale cette même évaluation a été réalisée à deux reprises, aux âges de 19 et 24 mois. Nous discuterons dans un premier temps les résultats de l'étude transversale, et ensuite ceux de l'étude longitudinale issus des rats exposés au bruit blanc, considéré comme groupe « contrôle » dans cette étude. Bien que ces rats n'aient pas évolué dans des conditions standards, les résultats obtenus seront mis en perspective avec la littérature actuelle. Basé sur une étude ayant montré que les rats préfèrent le silence au bruit blanc (60 dB) (Krohn et al. 2011), nous ne pouvons pas complètement exclure l'idée que le bruit blanc ait fait office de stimulations aversives chez nos rats vieillissants, ce qui rend difficile la comparaison avec des animaux ayant vieilli en environnement standard. L'insertion d'un groupe de rats supplémentaire non exposé à du bruit blanc ainsi que l'utilisation de rats naïfs à chaque temps de l'étude longitudinale, nous aurait permis de nous affranchir d'éventuels biais due au bruit blanc et à la répétition de la tâche.

Au sujet de l'étude transversale, il n'existe aujourd'hui pas d'étude ayant examiné chez le rat Wistar d'âge moyen de façon concomitante, les trois types de mémoire connues pour être altérés au cours du vieillissement, à savoir la mémoire de reconnaissance d'objet, la mémoire de travail et la mémoire spatiale (au moyen, respectivement, du test de reconnaissance d'objet, de labyrinthe en Y et de piscine de Morris). L'âge autour de 15 mois constitue une période de transition entre l'âge adulte avec des performances cognitives plutôt préservées, et un âge plus avancé au cours duquel le déclin cognitif prend plus d'ampleur. Parmi les études ayant caractérisé le déclin cognitif lié au vieillissement chez le rat Wistar, les âges d'intérêt sont davantage autour de 20 mois (Tableaux I, II et III, Chapitre Vieillessement et déclin cognitif chez le rat). Pourtant, l'âge moyen chez le rat apparaît comme âge d'intérêt

pour la mise en place d'investigations thérapeutiques non pharmacologiques, à savoir l'EE (Fuchs, Cosquer, et al. 2016; Fuchs, Herbeaux, et al. 2016) et/ou l'exercice physique (Cechinel et al. 2016). C'est pourquoi, nous avons ciblé cet âge (15 mois) pour instaurer l'exposition à la musique et avons, au préalable, cherché à mieux caractériser sur un plan comportemental cette tranche d'âge chez le modèle de rat Wistar.

Dans ce travail, nous avons choisi d'utiliser la tâche de reconnaissance d'objet en *open field* pour l'évaluation de la mémoire de reconnaissance, et la tâche de piscine de Morris pour l'évaluation de la mémoire de référence spatiale, lesquelles sont classiquement employées en laboratoire pour l'étude du vieillissement cognitif. La tâche du labyrinthe en Y est, en revanche, moins fréquemment utilisée dans les études de vieillissement ; ces dernières ayant le plus souvent recours à la tâche d'alternance différée dans le labyrinthe en T utilisant des délais de rétention courts (en secondes) (Ohta et al. 1991; Dellu, Mayo, et al. 1997; Segovia et al. 2008; Mizoguchi et al. 2009) pour mesurer la mémoire de travail. Cependant, le test comportemental du labyrinthe en Y s'étant montré intéressant pour l'étude du vieillissement réussi chez le rat (Paban et al. 2013), nous avons choisi de l'utiliser pour l'évaluation de la mémoire de travail spatiale.

Concernant la mémoire de reconnaissance d'objet, nos résultats montrent que les performances en tâche de reconnaissance d'objet avec un délai de 1h étaient préservées chez le rat Wistar âgé de 15 mois. Chez le rat Wistar mâle d'âge moyen (Tableau II, Chapitre Vieillessement et déclin cognitif chez le rat), une altération de la mémoire de reconnaissance d'objet a été décrite dans la littérature (Leal-Galicia et al. 2008; Maragno, Rodella, Da Silva Freitas, et al. 2015). Néanmoins, dans ces études les délais intersession étaient plus longs que dans nos travaux, allant de 2h à 24h. Par ailleurs, en accord avec nos données, une étude récente rapporte de façon indirecte des performances préservées chez le rat Wistar mâle à l'âge moyen (12-13 mois), et ce avec un délai intersession de 24h (Hoeller et al. 2017). En effet, dans cette étude, les auteurs ont observé une différence d'exploration entre l'objet ancien et l'objet nouveau chez les rats de 3 et de 12 mois (attestant ainsi de performances de mémoire de reconnaissance préservées aux deux âges), sans toutefois comparer les indices de discrimination entre les deux groupes – tel que dans nos travaux.

Au cours de l'étude longitudinale (résultats complémentaires), nous avons en revanche mis en évidence une absence de discrimination entre les deux objets aux âges de 19 et 24 mois dans les groupes « bruit blanc », attestant ainsi d'un déficit de mémoire de reconnaissance à ces âges plus avancés. Il faut néanmoins souligner que ces résultats issus du suivi longitudinal sont peu comparables avec les performances des rats de 3 mois et de 15 mois, et ce, pour différentes raisons. En effet, l'exposition à un bruit blanc des animaux de 19 et 24 mois qui, bien que constituant notre situation « contrôle » par rapport à l'exposition à la musique, ne constitue pas un environnement classique dans lequel les animaux vieillissent et rend donc nos résultats moins comparables à ceux de la littérature obtenus dans un environnement « standard ». De plus, la répétition de la tâche (à 15, puis 19 et 24 mois) peut influencer les performances des animaux. Par ailleurs, comme exposé dans le chapitre « résultats complémentaires », les effectifs d'animaux inclus dans l'étude longitudinale diffèrent de ceux de l'étude transversale. En effet, les animaux de 15 mois considérés dans l'étude longitudinale sont ceux ayant complété l'étude jusqu'au bout et sont donc nécessairement moins nombreux ($n=16$) que dans l'étude transversale ($n=42$). Pour autant, même avec cet effectif réduit, les performances des rats de 15 mois inclus dans l'étude longitudinale montrent une mémoire de reconnaissance d'objet préservée. Concernant les rats de 19 mois du groupe « bruit blanc », la baisse marquée de l'exploration des objets a conduit à l'exclusion d'un nombre important de ces animaux, rendant, là aussi, la comparaison difficile avec l'effectif beaucoup plus important des rats de 15 mois. De plus, compte tenu de la distribution non gaussienne des données de l'étude longitudinale, les analyses statistiques ont été réalisées au moyen de tests non paramétriques, à la différence de l'étude transversale. Enfin, pour faire face à cette réduction de l'activité exploratoire des rats au cours de l'étude longitudinale, nous avons changé de dispositif expérimental pour les rats de 24 mois en utilisant, non pas un openfield mais un labyrinthe en Y, rendant la comparaison difficile avec les groupes d'âges précédents. Toutefois, malgré ces nombreuses limites inhérentes à notre protocole, nous pouvons nous accorder à dire que les résultats issus des rats de 19 et 24 mois, sont globalement en accord avec la littérature montrant un déficit de la mémoire de reconnaissance d'objet évident à partir de l'âge de 20 mois, et ce avec un délai de rétention court d'une heure. Une étude chez le rat Wistar de 24 mois a montré qu'un déficit en tâche de reconnaissance d'objet pouvait être observé même avec un délai de rétention d'une heure, lorsque les objets présentés sont plus complexes (legos, duplo avec différentes couleurs)

(Gamiz and Gallo 2012). Les résultats de notre étude montrent que même avec des objets « simples », les performances de mémoire de reconnaissance peuvent être altérées avec un délai court d'une heure chez le rat Wistar vieillissant.

Chez la personne âgée, parmi les deux processus la mémoire de reconnaissance (*i.e.* familiarité et recollection), la familiarité étant un processus rapide et automatique, reste préservée au cours du vieillissement. Ce n'est pas le cas de la recollection incluant, non seulement le rappel du souvenir épisodique, mais également les éléments contextuels associés à ce dernier (Pour revue, Friedman 2013). Même chez les personnes âgées souffrant de troubles cognitifs légers (MCI), le déficit de mémoire basé sur la familiarité n'apparaît pas de manière évidente (Koen and Yonelinas 2014). A la différence de l'Homme, l'évaluation séparée des processus de familiarité et recollection dans la mémoire de reconnaissance chez le rongeur, est encore sujet à débat ; et nous ne pouvons donc pas conclure à l'absence d'un déficit de mémoire basée sur de la familiarité dans notre étude.

La mémoire de travail chez le rat peut s'étudier au moyen de différents tests comportementaux, dont certains, composés de deux sessions, sont basés sur la rétention d'une information, souvent de nature spatiale, suite à une session unique d'apprentissage. L'alternance spontanée en une seule session est basée sur le comportement naturel des rongeurs à se diriger vers les endroits nouveaux (Dudchenko 2004). Un avantage de ce test est qu'il n'implique pas plusieurs manipulations de l'animal, pouvant occasionner un stress, ni une restriction alimentaire comme classiquement réalisée dans la tâche d'alternance différée dans le labyrinthe en T ou le labyrinthe radial (Pour revue, Bizon et al. 2012). Nous montrons pour la première fois chez le rat Wistar de 15 mois, une absence de déficit de mémoire de travail évaluée avec le test d'alternance spontanée dans le labyrinthe en Y utilisant une session. Parmi les deux études ayant utilisées ce même paradigme chez le rat Wistar âgé, l'une rapporte un déficit à un âge plus jeune, soit 10 mois comparé à 3 mois (Vila-Luna et al. 2012), l'autre un déficit à un âge plus avancé, soit 25 mois comparé à 3 mois (Paban et al. 2013). En somme, aucune étude, jusqu'à maintenant, n'avait comparé sur la base de cette tâche comportementale, les performances de mémoire de travail à l'âge de 15 mois chez le rat Wistar.

Au cours du protocole longitudinal, nous avons également évalué la mémoire de travail chez les rats de 15, 19 et 24 mois. Pour les raisons précédemment évoquées, le groupe de rats de 15 mois considéré dans l'étude longitudinale (Publication « A successful aging through music: A longitudinal follow up in Wistar rats », $n=27$) est d'un effectif inférieur à celui du groupe de 15 mois utilisé dans l'étude transversale ($n=42$). De plus, au-delà de l'exclusion réalisée sur la base du nombre d'animaux restants, une exclusion sur la base du nombre total de bras visités (> 3) au cours du test d'alternance spontanée a également été réalisée, nous donnant un nombre final de 16 rats, âgés de 15 mois (soit 10 rats « bruit blanc » et 6 rats « musique »). Dans ces conditions, le pourcentage d'alternance n'est plus différent de 50%, comme analysé par le test t univarié non paramétrique ($p=0.2$). La contradiction constatée entre les résultats de l'étude transversale et longitudinale pourrait s'expliquer par une différence d'effectif. En effet, l'âge moyen chez le rat étant un âge de transition, ce dernier est également connu pour présenter une large variabilité des performances cognitives pouvant donner lieu à deux profils cognitifs distincts, à savoir des rats présentant respectivement des performances préservées ou altérées (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). En admettant que les rats exclus fassent partie de ceux ayant des performances préservées, il est possible que le niveau de performances après exclusion, soit influencé par la diminution du nombre d'animaux présentant des performances préservées. Aux âges de 19 et 24 mois, ces mêmes rats exposés au bruit blanc ($n=10$), présentent toujours un déficit de mémoire de travail. Comme discuté précédemment, malgré toutes les limites de cette étude longitudinale, on peut raisonnablement considérer que ce déficit constaté à des âges avancés, est globalement en accord avec la littérature actuelle.

Chez l'Homme, la mémoire de travail apparaît sensible aux effets de l'âge en fonction de la nature des éléments qui la composent. Une étude chez des personnes âgées de 20 à 89 ans a montré par le biais d'analyses de régression, que la mémoire de travail spatiale s'altère plus rapidement que la mémoire de travail verbale (Hale et al. 2011), ce qui suggère que l'intégration de composante spatiale dans une tâche, perturbe davantage les personnes âgées. Bien que la mémoire verbale soit impossible à modéliser chez l'animal, les résultats de

notre étude chez le rat de 15 mois montrant un déficit précoce dans les tâches spatiales, comme nous l'aborderons dans la prochaine partie.

L'apprentissage spatial et la mémoire de référence sont les plus sensibles aux effets de l'âge chez le rat Wistar (Tableau III, Chapitre Vieillesse et déclin cognitif chez le rat), notamment en raison de l'importance de l'hippocampe dans ce type de tâche impliquant de la navigation spatiale (Foster et al. 2012). A l'âge de 15 mois, nos résultats montrent qu'il existe un déficit des performances d'apprentissage marqué par une distance de nage plus longue chez les rat de 15 mois par rapport aux rats de 3 mois, comme classiquement décrit dans la littérature chez le rat Wistar d'âge moyen (Kuga et al. 2018) et avancé (Vanzella et al. 2017). En revanche, la courbe d'apprentissage de ces rats de 15 mois atteste d'une acquisition de la position de la plateforme aux fils des jours, ce qui est le plus souvent retrouvé dans la littérature, et ce même à un âge avancé (Silhol et al. 2007). Nous avons montré également un déficit de mémoire de référence chez le rat de 15 mois marqué par un temps passé dans le quadrant cible moins long que pour les rats de 3 mois. Dans la littérature, un tel déficit avait déjà été décrit chez le rat Wistar d'âge moyen (17 mois) mais avec un délai de 24h (Bitencourt et al. 2017). De même, un déficit a été mis en évidence avec ce même délai dès l'âge de 12 mois lorsqu'un seul jour d'apprentissage est réalisé (Kuga et al. 2018). Au sujet de nos résultats, les performances de mémoire de référence sont également moins bonnes que les rats de 3 mois, mais restent tout de même préservées lorsqu'elles sont comparées avec la valeur correspondant à une exploration des quatre quadrants de la piscine au hasard (25%). Les performances d'apprentissage diffèrent entre les deux âges, et ce jusqu'au dernier jour, ce qui peut expliquer cette même différence observée en tâche de mémoire, et ce même avec un délai court de rétention. De manière intéressante, nous avons répliqué la même tâche de mémoire à 1h de délai avec cette fois une réduction des repères visuo-spatiaux situés sur le mur à côté du quadrant-cible. Nous avons pu mettre en évidence dans ces conditions, un déficit chez les rats de 15 mois, caractérisé par une absence de différence significative du pourcentage de temps passé dans le quadrant-cible avec le seuil de référence (25%). En revanche les performances des rats de 3 mois, restent préservées. La navigation spatiale est connue pour être sensible aux effets de l'âge chez le rat, ce qui explique que la mémoire spatiale soit une des premières à être altérées. De manière intéressante, une étude chez le rat

Wistar a montré que lorsque la plateforme est rendue invisible (2 cm en dessous de la surface de l'eau) avec des repères visuels autour de la piscine, et que les points de départ diffèrent d'un essai à l'autre, les rats de 20 mois n'apprennent pas, comparés aux rats adultes de 3 mois (Begega et al. 2001). Cela suggère que les rats âgés ne sont pas capables d'apprendre une localisation spatiale en utilisant une stratégie de navigation allocentrée. En revanche, cette même étude montre qu'avec le test du labyrinthe en T, lorsque les repères visuels diffèrent entre deux sessions d'apprentissage, les rats de 20 mois réapprennent à identifier le bras dans lequel est située la plateforme aussi bien que les rats de 3 mois. Autrement dit, lorsque l'apprentissage oblige l'animal à utiliser une stratégie de navigation spatiale égocentrée, celui-ci n'est pas affecté par l'âge (Begega et al. 2001). Dans le cadre de notre protocole, l'absence de repères situés à côté du quadrant cible n'atteste pas obligatoirement d'une stratégie égocentrée, du fait notamment de la présence d'autres repères au niveau des autres quadrants, et de la pièce en général. En revanche, nous pouvons extraire comme information que le maintien de la trace mnésique est plus sensible aux changements environnementaux chez les rats de 15 mois par rapport aux rats de 3 mois. De manière intéressante, il a été montré chez le rat Wistar en tâche de piscine de Morris, que les animaux ayant réalisé avec succès l'apprentissage spatial, préféraient utiliser une stratégie de navigation allocentrée. De plus, cette même étude montre qu'il ne semble pas y avoir, au cours de l'apprentissage, l'intégration conjointe de stratégies allocentrée et égocentrée. En effet, lorsque le test preuve (tâche de mémoire de référence) est réalisé dans l'obscurité, obligeant ainsi l'animal à se baser seulement sur des repères égocentrés, et ce suite à un apprentissage classique avec des repères visuo-spatiaux, les rats ne parviennent plus à retrouver l'emplacement de la plateforme (Kealy et al. 2008). Au vu de nos résultats observés en absence de repères visuo-spatiaux près du quadrant-cible, différentes explications sont possibles. Le déficit observé peut s'expliquer, soit par un effet d'interférence provoqué par le changement de contexte entre la phase d'apprentissage et de rappel, soit par un défaut d'apprentissage basé sur une stratégie de navigation allocentrée.

Chez les personnes âgées, il a été montré, grâce à des tests en réalité virtuelle, que les capacités de navigation spatiale sont très sensibles aux effets de l'âge. De manière analogue à ce qui est observé chez le rongeur, la résolution d'une tâche spatiale chez l'Homme, même âgé, reste possible. Les performances d'apprentissage spatial commencent néanmoins à

s'altérer entre 45 et 65 ans chez l'Homme. Autrement dit, à cet âge, ces performances sont déficitaires comparées à celles des individus âgés de moins de 45 ans, et tout de même meilleures que celles des individus de plus de 65 ans (Moffat 2001). Concernant les stratégies de navigation spatiale, une étude réalisant le test de piscine de Morris en réalité virtuelle, a mis en évidence un déficit de navigation allocentrée chez des personnes âgées de 71-84 ans comparées à deux groupes d'âges, à savoir 60-70 et 18-26 ans. En revanche, les personnes ayant entre 60 et 70 ans présentent des performances de navigation allocentrée comparables aux personnes ayant entre 18 et 26 ans (Gazova et al. 2013). Au vu de la littérature et de nos résultats, l'apprentissage et la mémoire spatiale sont altérés au cours du vieillissement chez l'Homme et l'animal, et ce dès l'âge de 15 mois chez le rat, et autour de 45 ans pour l'Homme.

Concernant la mémoire de référence spatiale, nous avons identifié dès l'âge moyen l'apparition d'un déclin cognitif portant sur la mémoire de référence spatiale. Ce résultat nous a permis de valider cet âge, comme âge d'intérêt pour le démarrage d'une période d'enrichissement, en l'occurrence la musique, ce qui est en accord avec les études démarrant des protocoles d'EE autour de l'âge moyen chez le rat (Fuchs, Cosquer, et al. 2016; Fuchs, Herbeaux, et al. 2016; Neidl et al. 2016).

Concernant les résultats issus de l'approche longitudinale, tout comme dans l'étude transversale, le déficit de mémoire de référence est observé chez les rats de 15 mois comparés aux rats de 3 mois. Au sujet des performances à l'âge de 19 mois, une absence d'apprentissage est observée. Autrement dit, la distance de nage parcourue pour atteindre la plateforme est relativement courte dès le premier jour d'apprentissage (similaire au dernier jour d'apprentissage à l'âge de 15 mois), et ne se réduit pas davantage au fil des 4 jours. Ces résultats pourraient s'expliquer par des effets de répétition de la tâche, comme décrit dans la littérature avec la tâche de piscine de Morris, et notamment chez le rat âgé. Une étude a rapporté que lorsque la tâche de piscine de Morris est répétée à l'âge de 12 et 24 mois, les performances des rats de 24 mois sont améliorées dès le premier jour d'apprentissage, à la différence des rats naïfs du même âge (van Groen et al. 2002). Afin de s'affranchir de ce biais expérimental, nous avons réalisé un nouvel apprentissage à l'âge de 24 mois, dans lequel la position de la plateforme a été déplacée. Ce type d'apprentissage étant très sensible aux effets de l'âge, consiste à la fois à apprendre une nouvelle règle, tout en inhibant l'ancienne localisation spatiale apprise précédemment (Pour revue, voir Foster, DeFazio, & Bizon, 2012; Schoenbaum, Nugent, Saddoris, & Gallagher, 2002). Il s'agit donc ici d'un test qui n'est plus

comparables à ceux réalisées aux âges de 15 et 19 mois, étant donné que ce ne sont pas les mêmes fonctions cognitives qui sont évaluées. Changer tous les repères visuo-spatiaux de la pièce à chaque temps d'analyses, nous aurait permis d'une part de mieux nous affranchir des effets de répétition de la tâche, ainsi que de pouvoir évaluer le même type de traitement cognitif aux trois âges (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016). Nous avons montré que les rats ayant été exposés au bruit blanc n'étaient plus capables d'apprendre une nouvelle localisation spatiale, dans ces conditions expérimentales comme décrit dans la littérature chez des rats Wistar âgés de 22-23 mois (O'Callaghan et al. 2009).

Pour poursuivre sur la mémoire, le déficit de mémoire de référence observé dès l'âge de 15 mois, persiste à l'âge de 19 mois. Dans la littérature, ce déficit de mémoire est décrit à l'âge de 17 (Kuga et al. 2018) et 20 mois (Belviranlı and Okudan 2018) avec un délai de rétention de 24h. En revanche, avec 2h de délai de rétention, les rats de 2 et 24 mois discriminent le quadrant-cible des trois autres quadrants (Silhol et al. 2007). La seule différence existant entre ces deux âges (2 et 24 mois), est que les rats jeunes discriminent le quadrant-cible de tous les autres, alors que les rats âgés discriminent le quadrant-cible de deux autres. Étant donné la large hétérogénéité observée dans nos résultats, il est fortement possible que parmi les rats de 19 mois, certains montrent des performances encore préservées pendant que d'autres présentent déjà un déficit. Cette variabilité, notamment dans les tâches spatiales est connue pour être inhérente aux effets de l'âge chez le rat (Ménard and Quirion 2012), et ce dès l'âge moyen (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016), ce qui apparaît comme une des pistes explicatives de ce qui est observé chez nos rats de 19 mois. Pour terminer, nous n'avons pas réalisé de tâche de mémoire de référence à l'âge de 24 mois, étant donné l'absence d'apprentissage observée.

De manière originale et du fait de l'absence de littérature présente chez le rat Wistar âgé au sujet des rythmes circadiens, il nous a semblé intéressant de mesurer l'actimétrie sur une période de 24h. En effet, sur la base de données de la littérature ayant montré des liens entre les rythmes circadiens et la mémoire chez le rongeur (Antoniadis et al. 2000) et l'Homme âgé (Sherman et al. 2015), des analyses de corrélations ont été effectuées entre l'amplitude des rythmes et les performances de mémoire spatiale révélées comme déficitaires par notre étude chez le rat 15 de mois. Cette mesure du comportement locomoteur nous a permis de mettre en évidence une diminution du comportement locomoteur et de l'amplitude

des rythmes comme décrit chez le rat Sprague-Dawley du même âge (George et al. 2010) ; ainsi que montrer un pic d'acrophase décalé chez le rat de 15 mois par rapport aux rats jeunes de 3 mois, concordant avec les résultats d'une étude chez le rat montrant un décalage du pic de sécrétion de mélatonine au cours du vieillissement (Abdel-rahman and El-hennamy 2018). Concernant l'étude longitudinale, nous avons pu également montrer que le comportement locomoteur basé sur le nombre total de mouvements sur une période de 24h, était également diminué entre 19 et 24 mois, indiquant que la diminution du comportement locomoteur se poursuit après l'âge moyen. Une étude a montré une diminution du comportement locomoteur (course dans une roue) au cours de la nuit à partir de l'âge de 12 mois chez le rat, qui se poursuit jusqu'à 24 mois ou plus (Peng et al. 1980), ce qui est en accord avec nos résultats issus des deux études. Au cours de notre analyse d'actimétrie, trois marqueurs de rythmes circadiens ont été considérés à l'âge de 15 mois, à savoir le pic d'acrophase (correspondant au temps écoulé jusqu'au pic d'activité le plus élevé sur une période de 24h), le niveau moyen d'activité locomotrice (activité moyenne ajustée par rapport à une référence de temps), et l'amplitude (caractérisée par la moitié de la variation maximale du rythme considéré) (Haffen 2009). Ces trois paramètres sont également perturbés chez la personne âgée (Kim et al. 2014; Hood and Amir 2017). Ainsi, nous avons pu pour la première fois et grâce à l'utilisation d'un instrument de mesure commun à celui utilisé chez l'Homme (Dupont Rocher et al. 2016), identifier un déficit chez le rat Wistar analogue à celui des personnes âgées. De ce fait, nous pouvons dire de nos résultats que le modèle du rat Wistar s'avère être transposable à l'Homme dans le cadre de l'étude de certains marqueurs des rythmes circadiens au cours du vieillissement, mesurés par l'actimétrie. Nos résultats sont à rapprocher d'une étude chez la même souche ayant montré une altération, observée dès l'âge de 12 mois de la phase de l'expression de certains gènes, situés dans le noyau supra chiasmatic, au cours de la journée (Mattam and Jagota 2014). En revanche, à la différence des études ayant montré des liens entre l'amplitude et les performances de mémoire chez l'Homme âgé (Sherman et al. 2015), le rat âgé d'âge moyen (George et al. 2010), le hamster adulte (Gibson et al. 2010; Ruby et al. 2013) et âgé (Antoniadis et al. 2000), nous n'avons pas montré de corrélations entre l'amplitude et les performances de mémoire spatiale.

Les mesures du niveau d'expression du BDNF ayant été réalisées chez des rats n'ayant pas eu de mesures d'actimétrie, la mise en relation directe entre des marqueurs de plasticité hippocampique et les rythmes circadiens comme décrits chez l'Homme âgé (Sherman et al.

2015), et le hamster, notamment avec la neurogenèse hippocampique (Gibson et al. 2010), n'a pas été possible dans le cadre de notre étude. Une analyse de ce type nous aurait pourtant permis d'identifier s'ils existaient des liens entre le niveau d'expression de BDNF dans l'hippocampe et les rythmes circadiens chez le rat Wistar d'âge moyen.

Au sujet du comportement de type anxieux évalué avec la tâche du labyrinthe en croix surélevée, nous avons constaté une augmentation de ce dernier chez les rats de 15 mois comparés aux rats de 3 mois. Au cours du protocole longitudinal, aucun effet de l'âge n'a cependant été mis en évidence sur le comportement de type anxieux. La diminution du comportement anxieux marquée par une augmentation du temps passé dans le bras ouvert, a déjà été mise en évidence chez le rat Wistar entre 2 et 24 mois (Bergado et al. 2011) et entre 3 et 10 mois (Vila-Luna et al. 2012). Cette diminution est observée également chez d'autres souches de rats, soit la souche Fisher344 entre 4 et 12 mois, et 4 et 24 mois (Pisarska et al. 2000), la souche Long Evans entre 3 et 9 mois (Chepulis et al. 2009). Nous n'avons pas montré d'augmentation du comportement de type anxieux entre 19 et 24 mois, ce qui va dans le même sens qu'une des études précitées. En revanche d'autres études de la littérature chez le rat montrent également que le comportement de type anxieux peut être augmenté au cours du vieillissement (Ferguson and Gray 2005). Il a par ailleurs été montré que les conditions pré-expérimentales, pouvait influencer le comportement de type anxieux dans ce test chez le rat (Doremus-Fitzwater et al. 2009), ce qui pourrait en partie expliquer les divergences entre nos résultats, et ceux de l'étude citées ci-dessus. Il est possible que les rats de 15 mois, aient été mieux habitués à être manipulés que les rats de 3 mois, venant d'arriver au laboratoire seulement 2 semaines avant le début des expérimentations. Il a également été montré que ce test était sensible aux effets de répétition de la tâche chez le rat. Autrement dit, lorsque le test est répété, le temps passé dans le bras ouvert se réduit (Bertoglio and Carobrez 2002), ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet de l'âge entre 19 et 24 mois.

Le but de cette première étude transversale était également de déterminer si le niveau d'expression du BDNF était modifié au cours du vieillissement chez le rat Wistar. Une étude biochimique visant à examiner le BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal a donc été menée sur une partie des rats de 15 mois n'ayant pas fait de comportement. Nous avons montré que le niveau d'expression du BDNF n'était pas modifié entre l'âge de 3 et 15 mois.

Néanmoins, l'interprétation de ces résultats reste à prendre avec précautions du fait de la comparaison avec des rats jeunes ayant eux, précédemment réalisé les tests comportementaux. En effet, il a été montré chez le rat jeune (2 mois) que la réalisation d'une tâche comportementale (piscine de Morris) pouvait augmenter le niveau d'expression de BDNF (Silhol et al. 2007). Nous avons également montré une absence d'effet de l'âge entre 3 et 24 mois sur le niveau d'expression du BDNF. Il est possible chez nos rats de 24 mois, que la répétition des tâches comportementales ait impacté le niveau d'expression du BDNF. En effet, il a été montré que le BDNF pouvait être augmenté au cours du vieillissement chez le rat suite à un protocole d'exercice physique (Aguiar et al. 2011; Vanzella et al. 2017; Belviranlı and Okudan 2018). Les études chez le rat portant sur le BDNF au cours du vieillissement montrent des résultats disparates, pouvant s'expliquer par les différentes souches de rats et techniques employées en laboratoire, comme montré dans cette revue (Tapia-Arancibia et al. 2008) et le tableau suivant.

Souches	Techniques	Âges (en mois)	Structures	Résultats	Références bibliographiques
Wistar mâles	Western Blot	17, 3	Hippocampe	=	(Kuga et al. 2018)
		18, 12, 3	Hippocampe dorsal Hippocampe ventral Cortex frontal	= ↓ entre 18 et 3 mois ↓ entre 18 et 3 mois	(Calabrese et al. 2013b)
		20, 3	Hippocampe	↓	(Belviranlı and Okudan 2018)
		24, 2	Hippocampe	↑	(Silhol et al. 2007)
		12, 3	Hippocampe	↑	(Sallaberry et al. 2013)
		Sprague Dawley mâles et femelles	Western Blot	24, 5	Hippocampe
26-30, 3-6	Hippocampe Cortex frontal			↓ ↓	(Musumeci et al. 2015)
22, 1	Hippocampe			=	(Silhol et al. 2005)
Wistar femelles	ELISA	12-13, 7-9, 3	Hippocampe	↓ de 3 à 7 mois ↓ de 3 à 12-13 mois	(Kiss et al. 2012)
Wistar Male		20-24, 2-4	Hippocampe	↑	(Gooney et al. 2004)
Sprague Dawley mâles		22-26, 12-13, 3-4	Hippocampe Cortex frontal	= =	(Croll et al. 1998)
		6, 0	Hippocampe	↑	(Katoh-Semba et al. 1997)
Fisher344		Western Blot	24, 12, 4	Gyrus denté CA1 CA3	↓ entre 3 et 12, 3 et 24 mois ↓ entre 3 et 12 mois ↓ entre 3 et 12 mois

Tableau VIII: Recueil d'études concernant les effets de l'âge sur le BDNF chez le rat selon les différentes souches et techniques de mesure. (↓ : diminution, ↑ : augmentation, = pas de modification, par rapport aux jeunes).

Malgré des résultats disparates observés dans la littérature, il semble qu'une diminution de la quantité de BDNF cérébrale soit le plus souvent décrite au cours du vieillissement chez le rat, et ce, même avant ou autour de l'âge moyen comme montré dans le tableau ci-dessus. Cependant, les différentes souches, sexes et techniques de mesures doivent être prise en compte pour la comparaison de nos résultats avec la littérature. Ces différences peuvent s'expliquer, d'une part par la longévité des différentes souches, pouvant notamment se distinguer par leur âge médian. Par exemple les rats Fisher344 ont une médiane de vie plus courte que les autres souches (Altun et al. 2007). Au-delà des souches, le test ELISA et le Western Blot sont deux techniques différentes dont l'une va permettre d'extraire la forme mature (Western Blot) du BDNF, alors que l'autre prend en compte la

totalité de ce dernier, incluant donc sa forme précurseur, dont les propriétés physiologiques sont opposées à celles de la forme mature (Pour revue, Lu et al. 2005). Concernant la technique de Western Blot, une grande variabilité des données peut rendre difficile la mise en évidence d'une différence statistique.

En revanche, les données de la littérature sont plus claires au sujet des récepteurs trkB qui apparaissent plus fréquemment diminués au cours du vieillissement. A l'âge moyen et/ ou plus avancé, des études montrent que pendant que le BDNF est augmenté ou inchangé, les récepteurs trkB sont diminués (Silhol et al. 2007; Sallaberry et al. 2013; Kuga et al. 2018). Au vu de la littérature citée, nous ne pouvons pas exclure l'hypothèse que les effets du vieillissement opèrent sur les mécanismes physiologiques du BDNF, en agissant davantage sur les récepteurs TrkB. De plus, le BDNF pouvant être sensible à la réalisation des tests comportementaux comme déjà évoqué plus haut, il est possible que le test de piscine de Morris ait augmenté son niveau d'expression chez les rats de 3 mois. En somme, si on se concentre sur les études ayant utilisé la technique de Western Blot chez le rat Wistar, nous pouvons ainsi dire que nos résultats sont en accord avec ces deux études (Calabrese et al. 2013a; Kuga et al. 2018). Une étude biochimique visant à examiner l'effet du vieillissement sur les récepteurs trkB, nous aurait apporté des informations supplémentaires au sujet du devenir de la signalisation, et donc du rôle du BDNF au cours du vieillissement.

Concernant les effets du vieillissement sur la plasticité cellulaire, nous avons montré une forte diminution de la prolifération cellulaire entre 3 et 24 mois chez le rat Wistar, ce qui est en accord avec la littérature actuelle (Drapeau et al. 2003; Segovia et al. 2006; Cavarsan et al. 2013).

En somme, cette première étude a permis de réaliser une évaluation de différents types de mémoire chez le rat Wistar d'âge moyen. Nous avons dans un premier temps confirmé que l'apprentissage et la mémoire spatiale mesurés en tâche de piscine de Morris étaient les plus sensibles aux effets de l'âge par rapport à la mémoire de travail et la mémoire de reconnaissance, toutes deux préservées à cet âge. De plus, dans la piscine de Morris, les premiers signes d'un déficit mnésique sont clairement détectables dès lors que des changements environnementaux sont insérés en phase de rappel, obligeant l'animal à utiliser des repères différents de la phase d'apprentissage. La mesure d'actimétrie, a permis l'étude

des rythmes circadiens de manière plus exhaustive que la roue et plus représentative de l'activité locomotrice totale sur un cycle de 24h. En effet, alors que la roue utilisée fréquemment dans les études, ne concerne que le comportement relatif à l'activité physique, l'actimétrie prend en compte davantage de marqueurs d'activité locomotrice, à savoir les mouvements horizontaux dans notre étude. Au-delà de ces considérations méthodologiques, nous avons pour la première fois, montré des perturbations des rythmes circadiens dès l'âge de 15 mois chez le rat Wistar au moyen de l'actimétrie. Concernant l'étude biochimique, le BDNF mesuré dans le cortex frontal et l'hippocampe n'apparaît pas impacté par le vieillissement à l'âge moyen. La mesure des récepteurs trkB nous aurait permis de déterminer de manière indirecte, si les processus physiologiques relatifs au BDNF sont impactés dès cet âge chez le rat Wistar. Au cours du suivi longitudinal, le déficit dans les tâches spatiales, à savoir la tâche de piscine de Morris et le labyrinthe en Y, est confirmé et ce dès l'âge de 15 mois, à la différence de la mémoire de reconnaissance dont le déficit apparaît qu'à partir de l'âge de 19 mois. Le déficit constaté dans les tâches d'apprentissage spatial se poursuit donc jusqu'au dernier âge étudié dans nos travaux, soit 24 mois. Ces perturbations comportementales ne sont pas concomitantes à une diminution du BDNF, à la différence de la prolifération cellulaire qui est réduite dans l'hippocampe.

Après avoir caractérisé confirmé un déficit comportemental chez ces rats de 15 mois, l'ensemble de ces animaux a été soumis à un suivi longitudinal visant à étudier les effets d'une exposition à la musique initiée à un âge tardif, auquel un déficit cognitif est déjà présent pour certaines performances comportementales. Ce déficit constaté à l'âge moyen se poursuit au fil des âges étudiés pendant le protocole longitudinal.

II. Une exposition à la musique, démarrée en présence d'un déficit cognitif à l'âge médian, améliore les performances comportementales chez le rat Wistar âgé

Rappelons que cette étude est de type longitudinal, impliquant donc de répéter les mêmes tâches comportementales à trois reprises. Certaines tâches de mémoire ont été décrites comme sensibles à la répétition, même à un âge avancé comme le labyrinthe aquatique de piscine de Morris (van Groen et al. 2002). De ce fait, les effets de l'âge étant difficile à mettre en évidence dans notre protocole, certaines tâches telle que la piscine de Morris ont subi des modifications, ayant rendu la comparaison de type longitudinale difficile. Au-delà de l'aspect longitudinal, comme discuté plus haut, la présence de bruit blanc dans le groupe contrôle, rend la comparaison de nos résultats sur le vieillissement difficile avec les données de la littérature. Nous avons choisi, sur la base des études en EE, de démarrer l'exposition à la musique à l'âge de 15 mois, et ce en présence de premiers signes du déclin cognitif. De plus, à la différence de certains protocoles utilisant l'EE ou la musique de manière continue ou du moins durant plusieurs jours consécutifs, nous avons choisi une exposition intermittente, à savoir 3 fois par semaine durant 6h. Il est donc possible dans ces conditions-ci, que le type d'exposition à la musique ne soit pas optimal pour mettre en évidence des effets.

La découverte majeure de ce travail est d'une part qu'une exposition à la musique démarrée en présence d'un déficit de mémoire, réduit par la suite ce dernier de manière dépendante de la durée d'exposition. En effet les différents types de mémoire impactés par la musique diffèrent d'un âge à l'autre et/ou d'une durée d'exposition à l'autre. Parmi les effets de la musique observés, on note dans un premier temps, à l'âge de 19 mois, une réduction de l'hétérogénéité des performances de mémoire de référence spatiale, mettant en évidence un déficit réduit par rapport à ce qui est observé à l'âge de 15 mois, et de meilleures performances au premier jour d'apprentissage. Dans un second temps, à l'âge de 24 mois, l'exposition à la musique améliore les performances en tâche de mémoire de travail spatiale, et d'un nouvel apprentissage spatial se superposant à un ancien. Il semble que les effets de la musique dans le cadre du vieillissement, aillent dans le sens d'une réduction d'un déficit déjà présent concernant la mémoire de travail et de référence, comme démontré également chez des rats adultes présentant un déficit suite à une lésion du corps calleux ou l'induction d'un

statut épileptique (Amagdei et al. 2010; Xing, Qin, et al. 2016). En revanche, la mémoire de reconnaissance n'apparaît pas affectée par la musique quel que soit l'âge et la durée d'exposition. Il est à noter que les effets comportementaux opérés par la musique, sont réservés aux fonctions cognitives dans notre étude. Nous n'avons en effet pas mis en évidence d'effets de la musique sur la diminution du comportement locomoteur et de type anxieux mesurés à l'âge de 15 mois, quelle que soit la durée d'exposition (4 et 8 mois). Nous discuterons dans un premier temps les résultats obtenus aux tâches évaluant le comportement locomoteur et de type anxieux puis les effets de la musique sur les différents types de mémoire aux différents âges examinés.

Concernant les effets de l'exposition à la musique sur le comportement locomoteur et de type anxieux, nos résultats montrant une absence d'effets de la musique sur ces deux types de comportements, s'opposent à ceux de la littérature chez le rat jeune. L'étude se rapprochant le plus de la nôtre du point de vue des tests comportementaux, est celle ayant montré qu'une exposition à la musique de Mozart durant 24h et maintenue pendant la réalisation des tests comportementaux, fait diminuer le comportement de type anxieux dans le test de croix surélevée (augmentation du temps passé dans les bras ouverts), et l'activité locomotrice dans le test d'*openfield* chez le rat Wistar âgé de 3 à 5 mois dans un modèle de stress induit par un mois d'administrations chroniques de Simvastatine (da Cruz et al. 2011). Il a également été montré chez le rat hypertendu que la musique de Mozart faisait diminuer la pression sanguine aussi bien que la musique composée de sons à haute fréquence (4-12kHz) (Akiyama and Sutoo 2011). Ces mêmes auteurs ont également montré que la diminution de la pression sanguine persistait 2h après la fin de la période d'exposition à la musique de Mozart, associée à une augmentation du calcium dans le sang et du niveau de dopamine dans le néo striatum (Sutoo and Akiyama 2004). Au-delà du modèle de rat, il a été montré dans un modèle de souris transgéniques BDNF^{Met/Met} présentant une augmentation du comportement de type anxieux, que l'exposition à la musique pendant 30 jours consécutifs et à raison de 8h par jour, diminuait le comportement de type anxieux en tâche d'*openfield* et dans le labyrinthe en croix surélevée comparé à des souris exposées à du bruit blanc (Li et al. 2010). Comme décrit dans les travaux précités, il semble que les effets bénéfiques de la musique soient présents en conditions de stress chez le rongeur, et ce de manière immédiate et/ou à plus

long terme comme montré chez la souris. Au vu de nos résultats concernant le comportement locomoteur et de type anxieux, et de la littérature actuelle ayant montré des effets à plus long terme de l'exposition à la musique sur ce type de comportement, il est possible que l'absence d'effets de la musique constatée soit due à la fréquence et les temps d'exposition à la musique choisis, étant intermittents et plus courts que l'étude décrite plus haut (Li et al. 2010). De plus, nous avons observé que le comportement de type anxieux n'était pas augmenté par l'âge chez le rat de 15 mois, suggérant que les rats ne sont pas en conditions de stress, ce qui diffère des études ayant montré des effets bénéfiques de la musique. En effet, si on reprend une des études précitées, les effets anxiolytiques de la musique ne sont pas observés dans le groupe de rats contrôles (3-5 mois), soit non stressés (da Cruz et al. 2011), ce qui va dans le même sens que nos résultats. Malgré les limites de notre étude, nous pouvons néanmoins nous accorder à dire, que le bruit blanc n'apparaît pas comme plus anxiogène que la musique.

Concernant la mémoire de reconnaissance d'objet, nous n'avons pas identifié d'effets d'une exposition à la musique sur les performances dans ce type de mémoire, et ce, quel que soit l'âge. Les études chez le rat âgé montrant des effets bénéfiques d'un EE sur les performances de mémoire de reconnaissance restent à ce jour, peu nombreuses. Néanmoins, il a été montré qu'une exposition à un EE démarrant à l'âge de 3 mois et maintenue de manière intermittente jusqu'à l'âge de 22 mois, permettait de maintenir un bon niveau de performances en tâche de reconnaissance d'objet avec un délai de rétention de 24h chez le rat Wistar, ce qui n'est pas le cas chez les rats ayant vieilli dans un environnement standard (Leal-Galicia et al. 2008). De manière plus comparable à notre protocole, une exposition à un EE démarrée à un âge avancé et maintenue durant un mois, réduit le déficit des performances en tâche de reconnaissance d'objet observé chez le rat âgé de 22 mois (Cortese et al. 2018). Toutefois, l'EE implique l'engagement conjoint de plusieurs propriétés sensorielles chez le Rongeur (Nithianantharajah and Hannan 2006), à la différence de la musique impliquant seulement l'audition, ce qui peut expliquer les différences obtenues entre les études en EE et la nôtre. De plus, vu le très faible nombre d'animaux de notre étude, l'interprétation des données de ce test reste délicate, ce qui ne nous permet pas de conclure sur l'absence d'effets de la musique sur ce type de mémoire chez le rat Wistar âgé. L'utilisation d'un plus grand nombre d'animaux ou la modification du protocole du test (recours à un labyrinthe en Y) aurait probablement permis d'exploiter davantage les données au sujet de ce type de mémoire.

Concernant la mémoire de travail évaluée au moyen du labyrinthe en Y en une session unique, les rats de 24 mois exposés à la musique présentent des performances préservées contrairement aux rats du même âge soumis à du bruit blanc, dont le déficit persiste depuis l'âge de 15 mois. Cela suggère qu'à la différence de la mémoire de référence, une exposition à la musique à plus long terme est nécessaire pour aboutir à des effets bénéfiques sur la mémoire de travail spatiale. Une étude utilisant la même tâche a montré que les rats Wistar de 25 mois présentaient également un déficit à la différence de rats du même âge, mais issu d'une souche présentant un vieillissement réussi, les rats LOU/C/Jall (Paban et al. 2013). A partir de ces observations, nous pouvons proposer que l'exposition à la musique pourrait être un facteur potentiel de vieillissement réussi chez le rat Wistar. Des études ont montré d'une part, qu'une exposition prénatale à de la musique, améliorait les performances chez le rat jeune en tâche de labyrinthe radial (Kim et al. 2006) ; d'autre part qu'une exposition à la musique de Mozart d'une durée d'un mois, démarrée à partir du second jour de vie, et ce le lendemain d'une lésion du corps calleux, améliorait les performances en tâche de mémoire spatiale évaluée au moyen du labyrinthe en T chez le rat de 3 mois (Amagdei et al. 2010). Basé sur l'étude citée précédemment, il semble que la musique exerce des effets curatifs en conditions neuropathologiques, ce qui pourrait expliquer les résultats obtenus pour la mémoire de travail chez nos rats de 24 mois. En effet, nous avons montré que malgré un déclin observé dès l'âge de 15 mois, une exposition à long-terme à de la musique permettait de réduire ce déficit.

Concernant les résultats d'apprentissage spatial, le protocole choisi au cours de ce travail, n'a pas permis d'identifier si une durée d'exposition de 4 mois à la musique pouvait améliorer les performances à l'âge de 19 mois. La réalisation d'un nouvel apprentissage aurait été nécessaire comme effectué à 24 mois afin d'en savoir plus sur les effets de la musique sur les performances d'apprentissage spatial chez le rat Wistar vieillissant. Nous avons par ailleurs montré à l'âge de 24 mois que seuls les rats ayant été exposés à la musique, étaient capables d'apprendre une nouvelle localisation spatiale se superposant à un apprentissage plus ancien. Du fait de l'absence de résultats obtenus à ce sujet à l'âge de 19 mois, il nous est impossible de déterminer si la musique contrebalance un déficit déjà présent à l'âge de 19 mois, ou si elle ne fait que retarder l'apparition du déficit. Basé sur les résultats obtenus chez les rats exposés au bruit blanc, nous pouvons néanmoins proposer que la musique réduit le déficit observé à l'âge de 24 mois. Du fait de la présence de bruit blanc, n'étant pas un environnement standard,

nous pouvons par ailleurs nous poser la question de si c'est la musique qui a réduit un déficit, ou à l'inverse le bruit blanc qui a induit un déficit, d'autant plus qu'il a été montré que le bruit blanc pouvait être aversif pour les rats jeunes (Krohn et al. 2011), mais également réduire la neurogenèse et les performances cognitives chez le rat (Kim et al. 2006). Compte tenu de ces études, nous ne pouvons pas exclure l'idée que l'exposition à long terme à du bruit blanc exerce des effets néfastes sur les performances comportementales. L'ajout d'un groupe hébergé en conditions standards nous aurait permis de répondre à cette question. Les effets bénéfiques de la musique sur les performances d'apprentissage en tâche de piscine de Morris ont été démontrés chez le rat et la souris jeune (Meng et al. 2009; Xing, Xia, et al. 2016), ainsi que chez le rat présentant un statut épileptique (Xing, Qin, et al. 2016). Concernant les études chez le rat âgé, il a été démontré qu'une exposition à un EE démarrée dès l'âge de 1 mois, améliorait les performances d'apprentissage spatial en tâche de piscine de Morris à l'âge de 13 et 25 mois, mais pas à l'âge de 4 mois (Harati et al. 2011, 2013), ce qui va dans le même sens que nos résultats. De manière intéressante, nos résultats chez le rat de 24 mois, vont dans le même sens que ceux issus d'une étude ayant utilisé un EE, et ce dès un âge jeune et pendant une longue durée.

A ce même âge (19 mois), les effets bénéfiques de la musique sont également présents lors d'une tâche consistant à réapprendre une localisation spatiale apprise 4 mois plus tôt. Remplacer ce premier jour d'apprentissage par un probe test, nous aurait permis de déterminer d'une part la présence d'un déficit due au vieillissement sur la mémoire à long terme ancienne (comparaison avec un niveau de chance ou analyse de préférence de quadrant) comme moins couramment étudié dans la littérature, d'autre part si une exposition à la musique pouvait améliorer ce type de mémoire, comme déjà réalisé dans des études utilisant l'EE chez le rat âgé. De manière intéressante, il a été montré qu'une exposition à l'EE démarrant à un âge déjà avancé, soit 18 mois, permettait d'améliorer les performances dans une tâche de piscine de Morris évaluant la mémoire à long terme ancienne (25 jours), seulement chez les rats présentant des performances encore préservées avant le début de la période d'exposition (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016).

Comme montré dans notre première étude transversale, la mémoire de référence spatiale mesurée en piscine de Morris est la plus sensible aux effets de l'âge. De manière

intéressante, elle est également la première à être impactée par l'exposition à la musique. Autrement dit, le déficit de mémoire de référence apparaissant à l'âge de 15 mois, est réduit par 4 mois d'exposition à la musique à l'âge de 19 mois. Basé sur les données de la littérature montrant qu'une exposition à un EE démarrée à l'âge moyen ne profite qu'aux rats présentant des performances encore préservées à cet âge (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016), il serait intéressant de déterminer s'il en est de même pour l'exposition à la musique entre 15 et 19 mois. Ces résultats observés à l'âge de 19 mois sur la mémoire à long terme récente en tâche de piscine de Morris, complètent ceux de la littérature actuelle selon laquelle ces mêmes effets de la musique existent chez le rat jeune et adulte en conditions physiologiques qu'il s'agisse d'une exposition à la musique en période prénatale ou dans les premiers mois de vie (Xing, Xia, et al. 2016), et en conditions physiopathologiques (Xing, Qin, et al. 2016). Les résultats observés dans notre étude sur la mémoire de référence spatiale à long terme récente, se traduisent également par la diminution de l'hétérogénéité des performances dans ce même groupe de rats, étant pourtant un processus inhérent aux effets de l'âge et pouvant être observé dès l'âge moyen (Fuchs, Herbeaux, et al. 2016).

Notre étude chez l'animal connaît cependant certaines limites quant à son caractère transposable à l'Homme. Les études chez l'Homme concernent la pratique de la musique, qui est impossible à modéliser chez le rongeur. Or, la pratique d'un instrument implique un engagement « actif » dans une activité, faisant appel à de nombreux traitements cognitifs, sensoriels et moteurs, simultanés. Au-delà du moment où l'instrument est joué, des modifications anatomiques à plus long terme peuvent être observées chez les musiciens par rapport aux non-musiciens, à savoir une augmentation du volume hippocampique (Groussard et al. 2010). De plus, il semble que certaines modifications structurales chez le jeune musicien adulte, soient dépendantes de l'âge auquel la pratique de l'instrument a été démarrée (Vaquero et al. 2016), montrant que la plasticité du cerveau Humain apparaît très sensible à la pratique d'un instrument. Au-delà de la pratique, l'écoute de la musique chez l'Humain, peut être associée à des souvenirs autobiographiques (Groussard et al. 2010), à tel point qu'elle est utilisée dans des ateliers de reminiscence de souvenirs notamment chez la personne âgée (Rawtaer et al. 2018), ce qui n'est pas le cas chez l'animal. De plus, avec tout l'aspect culturel présent autour de la musique, étant pour ainsi dire absent chez l'animal, la

comparaison entre nos résultats et ceux issues d'études cliniques est à prendre avec beaucoup de précautions.

Nous rappelons que les résultats majeurs de cette étude comportementale, sont que la mémoire hippocampo-dépendante est améliorée après une durée d'exposition à la musique plus courte que la mémoire de travail et un nouvel apprentissage mettant en jeu l'inhibition de règles préalablement apprises. Ces résultats nous permettent pour la première fois de montrer que le rat Wistar âgé exposé à la musique tardivement, pourrait être un bon modèle pour l'identification des mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

III. La prolifération cellulaire et le BDNF mesuré dans le cortex frontal et l'hippocampe ne sont pas influencés par une exposition à la musique chez le rat Wistar vieillissant

Rappelons que les mesures de la prolifération cellulaire et du BDNF ont été effectuées à la fin du protocole longitudinal au cours duquel de nombreux tests comportementaux ont été également réalisés. De plus, la piscine de Morris étant le dernier test réalisé, il se peut que la réalisation de ce dernier ait impacté les processus/marqueurs de neuroplasticité étudiés. En effet, la tâche de piscine de Morris pouvant constituer un exercice physique, des études montrent que la neurogenèse (Kim et al. 2010) et le BDNF dans l'hippocampe (Aguiar et al. 2011; Vanzella et al. 2017) peuvent être augmentés suite à une période d'exercice physique chez le rat, et ce même au cours du vieillissement. Comme expliqué dans la première partie de la discussion, nous avons montré que le BDNF n'était pas modifié par l'âge, en revanche la prolifération cellulaire hippocampique apparaît fortement diminuée, comme décrit très clairement dans la littérature (Tableau IV, dans l'introduction). Nous avons montré au cours de ce travail que la prolifération cellulaire hippocampique, le BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal, ne sont pas influencés par la musique. Au sujet de la littérature sur la neurogenèse, les effets d'une exposition prénatale à de la musique sur l'augmentation du niveau de neurogenèse ont été démontrés chez le rat de 21 jours dans le cortex somatosensoriel et moteur (Kim et al. 2013) ainsi que dans les régions CA1, CA2 et CA3 de l'hippocampe, mais pas dans le gyrus denté. Les rats exposés au bruit blanc, quant à eux présentent une diminution de la neurogenèse par rapport aux rats contrôles (Kim et al. 2006),

suggérant que le bruit blanc pourrait exercer des effets négatifs sur le processus de neurogenèse. Chez la souris C57BL/6, il a été montré que 3 ou 7 jours d'exposition à de la musique de Mozart, à raison de 2h quotidiennes, augmentait les processus de prolifération cellulaire et de différenciation en neurones immatures par rapport à des rats exposés à du bruit blanc ou du bruit ambiant. L'exposition au silence, augmente également ces deux processus comparé au bruit ambiant et bruit blanc (Kirste et al. 2015).

Dans le cadre de notre protocole, nous n'observons pas de différence entre le groupe exposé au bruit blanc et à la musique. L'ajout d'un groupe exposé au bruit ambiant nous aurait donné une idée sur les effets exercés par les deux stimulations sonores utilisées dans ce protocole. En effet, il est difficile de déterminer si cette forte diminution de la prolifération cellulaire, n'est pas majorée par l'exposition sonore pouvant être perçue comme aversive chez le rat par rapport au silence (Krohn et al. 2011).

Chez le rat jeune et adulte, il a été également montré qu'une exposition à de la musique de Mozart démarrée au premier jour de vie, augmentait le niveau de neurogenèse hippocampique, à savoir le nombre de cellules DCX/BrdU du gyrus denté (Xing, Xia, et al. 2016). En conditions pathologiques chez le rat jeune, soit après l'induction d'un comportement de type autistique, 1h par jour d'exposition à de la musique pendant 13 jours réduit le déficit de mémoire à court terme observé en tâche d'évitement passif associé à une augmentation de la neurogenèse hippocampique à savoir la prolifération cellulaire et la différenciation en neurones immatures (Lee et al. 2016). Il est par ailleurs possible dans le cadre de notre protocole que la musique exerce des effets sur l'étape de différenciation. Pour cela, une étude immunohistochimique de la densité de doublecortine (DCX), nous aurait permis d'en savoir davantage sur cette étape de la neurogenèse.

L'absence de modifications de la prolifération cellulaire hippocampique constatée au cours de cette étude, est globalement différente de ce qui décrit dans la littérature chez le rat âgé rapportant qu'une exposition à un EE (Segovia et al. 2006; Leal-Galicia et al. 2008; Speisman, Kumar, Rani, Pastoriza, et al. 2013a) ou un exercice physique (Speisman, Kumar, Rani, Foster, et al. 2013), augmente le nombre de cellules BrdU⁺ dans le gyrus denté hippocampique. Si on détaille les études citées, Lael-Galicia et al., (2017) ont montré qu'une exposition à un EE démarrant à l'âge de 3 mois et jusqu'à 22 mois augmentait la prolifération cellulaire hippocampique ; alors que Segovia et al., (2013) ont montré que 2 mois d'exposition à un EE

démarrant à l'âge de 25 mois chez le rat, augmentait le niveau de prolifération mais ce, de manière non significative. En revanche les travaux de Speisman (2013), montrent une augmentation significative de la prolifération cellulaire hippocampique chez le rat de 22 mois après 2 mois et demi d'exposition à un EE. Au sujet des effets de l'exercice physique, ces mêmes auteurs ont montré que 4 mois d'hébergement dans une cage contenant une roue entre 18 à 22 mois chez le rat, augmentait la prolifération cellulaire hippocampique. Les divergences constatées entre nos résultats et les études utilisant l'EE, pourraient s'expliquer par les caractéristiques physiques des deux types d'environnements. Il est à noter que parmi les trois études citées concernant les effets bénéfiques de l'EE sur la neurogenèse, deux d'entre elles utilisent entre autres des roues comme éléments pour l'EE (Segovia et al. 2006; Leal-Galicia et al. 2008). Autrement dit, il est difficile de déterminer si ces effets bénéfiques sont conséquents à l'activité physique permise par la roue disponible dans la cage, ou les autres éléments constituant cet EE. De plus, dans les protocoles chez le rongeur, l'utilisation de la musique se limite à une exposition. En effet, l'EE fait intervenir de nombreux sens de manière simultanée, à savoir le toucher, la vision, l'odorat mais également des comportements moteurs (Nithianantharajah and Hannan 2006), à la différence de la musique ou seul, le sens de l'audition est mis en jeu. Concernant les applications possibles à l'Homme, il existe actuellement des controverses au sujet de la neurogenèse adulte chez l'Humain. En effet, une étude récente a remis en cause l'existence d'une neurogenèse adulte (Sorrells et al. 2018), pendant qu'une autre a montré que la neurogenèse n'était pas affectée par le vieillissement chez l'Homme (Boldrini et al. 2018). Nos résultats à ce sujet pourraient s'avérer difficile à transposer à l'Humain. En revanche, la pratique à long terme d'un instrument chez l'Humain, augmente le volume de l'hippocampe (Groussard et al. 2010), suggérant dans une moindre mesure qu'il pourrait exister des liens chez l'Homme entre la neurogenèse et la pratique d'un instrument. Encore une fois, les études chez l'animal utilisant une exposition à la musique s'avèrent être difficiles à transposer à l'Homme, ou la pratique d'un instrument est possible. En somme, les résultats de cette étude ne nous permettent pas d'identifier la prolifération cellulaire hippocampique comme processus neurobiologique potentiel pouvant être impliqué dans les effets de la musique sur la mémoire au cours du vieillissement chez le rongeur. Une étude de la prolifération utilisant de plus gros effectifs, nous permettrait néanmoins de confirmer ces résultats.

Concernant l'étude biochimique visant à étudier le niveau d'expression de BDNF dans l'hippocampe et le cortex frontal, nous avons dans un premier temps montré une absence d'effet de l'âge quel que soit la structure. Comme discuté dans la première partie, les effets du vieillissement sur le BDNF ne sont pas montrés de manière évidente dans la littérature, notamment due aux limites que présente la technique de Western Blot. Au-delà de l'absence d'effet du vieillissement sur le BDNF constatée par notre étude, nous n'avons pas non plus montré d'effet de la musique sur le BDNF dans les deux structures d'intérêt. Pourtant, le BDNF apparaît comme un des marqueurs majeurs de neuroplasticité pouvant être influencé par la musique chez l'animal jeune et adulte. Une étude chez le rat a montré qu'une exposition à de la musique de Mozart démarrée dès le premier jour de vie et persistant pendant 3 mois, augmentait le BDNF et les récepteurs TrkB dans l'hippocampe à 1, 2 et 3 mois d'âge. Cette augmentation est présente également dans le cortex auditif seulement à 3 mois. Dans cette étude, la mesure du BDNF a été effectuée par la technique d'immunohistochimie étant intéressante pour localiser la présence de ce dernier dans différentes structures (Xing, Xia, et al. 2016). Une autre étude a montré qu'une exposition à de la musique chez des rats de 2 semaines ayant subi une administration aiguë d'acide valproïque entraînant un syndrome de type autistique, augmentait le niveau d'expression du BDNF et des récepteurs trkB dans l'hippocampe comparés aux rats n'ayant pas été exposés (Lee et al. 2016), indiquant que la musique peut moduler l'expression du BDNF même en conditions pathologiques. En revanche, chez la souris, il a été montré qu'une exposition *in utero* à de la musique perdurant jusqu'au 61^{ème} jour de vie, n'augmentait pas le niveau de BDNF dans l'hippocampe mesuré par Western Blot (Chikahisa et al. 2006). Chez la souris jeune, une étude montre qu'une exposition à de la musique de type New-Age, pendant 21 jours consécutifs à raison de 6h par jour, augmentait le BDNF dans l'hippocampe, mais pas dans le cortex frontal et le striatum mesurés avec le test ELISA. En revanche, le NGF (Nerve Growth Factor) reste inchangé (Angelucci, Fiore, et al. 2007). Au vu de nos résultats, il semblerait que l'augmentation du BDNF par la musique soit réservée aux rongeurs d'âge jeune et adulte. De plus, la mise en évidence de cette augmentation par la littérature utilisant la technique de Western Blot, n'apparaît pas de manière évidente. L'utilisation de techniques complémentaires, à savoir l'immunohistochimie, nous aurait apporté davantage d'informations au sujet des effets de la musique sur le BDNF, et ce dans différentes parties du cerveau.

Au-delà de la musique, et chez le rat âgé, il a été montré que 6 semaines d'exercice physique quotidien démarré à l'âge de 24 mois, augmentait le niveau d'expression de BDNF ainsi que la neurogenèse (Kim et al. 2010). Cette même augmentation a été mise en évidence de manière associée avec de meilleures performances de mémoire et d'apprentissage spatial en tâche de piscine de Morris chez le rat de 24 mois lorsque l'exercice physique est effectué sur des temps courts à savoir 4 à 6 minutes durant 5 semaines consécutives (Aguiar et al. 2011). Plus récemment, il a été démontré que la présence d'une roue dans la cage durant 90 jours chez le rat de 20 mois, augmentait le niveau d'expression du BDNF dans l'hippocampe (Belviranlı and Okudan 2018). Les résultats de ces deux études divergent avec ceux obtenus au cours de ce travail de thèse pouvant s'expliquer par la nature de l'enrichissement utilisé. En effet, l'exposition à la musique n'induit pas une participation active de l'animal différemment de l'exercice physique ayant des propriétés antioxydantes, qui peuvent moduler la sécrétion de BDNF dans l'hippocampe et augmenter le niveau de neurogenèse (Liu and Nusslock 2018a), pouvant entre autres expliquer l'absence d'effets de la musique sur à la fois la neurogenèse et le BDNF.

Si on met en relation les résultats obtenus au cours de ce travail ainsi que les études citées avec des résultats issus de travaux cliniques, une étude chez l'Homme âgé de 65 ans en moyenne, a montré qu'un an d'exercice physique améliorerait les fonctions exécutives associées avec une augmentation de la concentration sérique de BDNF (Leckie et al. 2014). Le BDNF apparaît comme un candidat intéressant dans l'amélioration des performances cognitives par l'environnement chez la personne âgée. Par ailleurs il semble que l'exercice physique soit le type d'enrichissement le plus prometteur à l'égard de la cognition. En effet, une étude en neuroimagerie venant de paraître, montre que seulement 10 minutes d'effort physique chez le jeune adulte, suffisent à améliorer la mémoire, associée à une meilleure communication entre l'hippocampe et les aires corticales (Suwabe et al. 2018). Concernant les bienfaits de la musique mis en évidence sur le vieillissement cognitif dans ce travail, l'étude de ces marqueurs à d'autres temps de l'étude, soit en milieu de suivi longitudinal (19 mois), nous aurait apporté des informations supplémentaires au sujet de leur implication dans les effets bénéfiques de la musique sur la mémoire de référence spatiale. Au-delà de ces marqueurs-ci, d'autres marqueurs neurobiologiques tels que certaines sous-unités des récepteurs glutamatergiques ou l'implication d'étapes de la neurogenèse ultérieures à celle de la

prolifération cellulaire, identifiés comme augmentés chez les rats âgés présentant de bonnes performances comportementales en tâche de navigation spatiale (Drapeau et al. 2003; Ménard and Quirion 2012; Yang et al. 2015) mériteraient également d'être explorés.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le but de ce travail était d'identifier si une exposition chronique à la musique chez le rat et démarrée tardivement, pouvait exercer des effets bénéfiques sur le déclin cognitif associé au vieillissement. Le modèle du rat Wistar apparaît ainsi comme un outil précieux pour la compréhension des mécanismes neurobiologiques sous-jacents. Nous avons montré au cours de ce travail sur le modèle de rat Wistar âgé, qu'une exposition à la musique même initiée à un âge auquel le déficit cognitif est présent, pouvait améliorer les performances cognitives à savoir l'apprentissage, la mémoire de référence et de travail spatiales. Ces travaux ont montré pour la première fois que les effets bénéfiques apportés par une exposition à de la musique sur les performances comportementales, n'étaient pas réservés aux rongeurs d'âge jeune ou adulte. Ce travail de thèse apporte à la fois de nouvelles connaissances sur les mécanismes neurobiologiques pouvant être impliqués dans les effets de la musique sur la cognition au cours du vieillissement, mais également sur le modèle du rat Wistar étant très utilisé dans les études visant à mettre au point de nouvelles investigations thérapeutiques dans le champ de la neurobiologie et de la neuropharmacologie. Malgré certains liens pouvant être, dans une moindre mesure mis en évidence entre l'Homme et l'animal, les résultats obtenus au cours de notre étude restent difficiles à transposer à l'Homme. Comme expliqué dans la discussion, la pratique d'un instrument étant impossible à modéliser chez l'animal, la comparaison entre notre étude et les travaux cliniques reste difficile à appréhender. En revanche l'utilisation du modèle de rat âgé s'avère être intéressant pour l'identification des mécanismes neurobiologiques pouvant être mis en jeu. Au-delà du modèle animal, l'utilisation d'un protocole longitudinal comprend certaines limites quant aux effets de l'âge sur certains paramètres comportementaux, voire même certains marqueurs de neuroplasticité. L'ajout d'un groupe supplémentaire d'animaux naïfs à chaque temps de l'étude, nous aurait permis de mieux resituer les effets de la musique sur la cinétique d'apparition d'un déficit associé au vieillissement. En plus de cela, l'utilisation du bruit blanc entraîne également de nombreuses limites d'interprétation de nos données en rapport avec les études actuelles sur le vieillissement chez le rat. Un groupe contrôle, exposé au bruit ambiant nous aurait permis également de resituer à la fois les effets du bruit blanc, mais aussi de la musique sur le vieillissement. Nous avons également montré que les marqueurs neurobiologiques examinés au cours de cette étude, à savoir la prolifération cellulaire hippocampique et le BDNF,

n'étaient pas influencés par la musique au cours du vieillissement. En revanche, cette absence d'effet peut s'expliquer par des limites inhérentes à l'approche longitudinale, à savoir la répétition de la tâche ; et le temps auquel ceux-ci ont été examinés. En effet, la réalisation de ces analyses biochimiques en milieu de suivi longitudinal, nous aurait donné des informations supplémentaires au sujet des mécanismes de plasticité pouvant être mis en jeu chez les rats exposés à la musique ayant de bonnes performances de mémoire de référence spatiale. De plus, d'autres marqueurs de neuroplasticité connus pour être augmentés chez des rats âgés présentant des performances comportementales bonnes, mériteraient d'être également examinés.

A l'issue de ce travail, une étude plus approfondie des mécanismes neurobiologiques, nous permettrait d'identifier des processus de neuroplasticité potentiels pouvant être impliqués dans l'amélioration des performances de mémoire et d'apprentissage par une exposition à la musique chez le rat âgé.

Références

Références

- Aakalu G, Smith WB, Nguyen N, Jiang C, Schuman EM. 2001. Dynamic visualization of local protein synthesis in hippocampal neurons. *Neuron*. 30:489–502.
- Abdel-rahman M, El-hennamy REE. 2018. Age related changes in the circadian rhythm of melatonin and some neurotransmitters in the male rats.
- Aggleton JP and, Brown MW. 1999. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*. 22:425-44; discussion 444-89.
- Aguiar AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos ARS, Tasca CI, Latini A, Prediger RDS. 2011. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mech Ageing Dev*. 132:560–567.
- Aid T, Kazantseva A, Piirsoo M, Palm K, Timmusk T. 2007. Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *J Neurosci Res*. 85:525–535.
- Aitken DH, Meaney MJ. 1989. Temporally graded, age-related impairments in spatial memory in the rat. *Neurobiol Aging*. 10:273–276.
- Akiyama K, Sutoo D. 2011. Effect of different frequencies of music on blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats. *Neurosci Lett*. 487:58–60.
- Alexander GE, Ryan L, Bowers D, Foster TC, Bizon JL, Geldmacher DS, Glisky EL. 2012. Characterizing cognitive aging in humans with links to animal models. *Front Aging Neurosci*. 4:1–18.
- Allan Paivio. 1972. Imagery and Verbal Processes. *Science* (80-). 176:628–630.
- Allen PA, Sliwinski M, Bowie T, Madden DJ. 2002. Differential age effects in semantic and episodic memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 57:P173-86.
- Allin JT, Banks EM. 1971. Effects of temperature on ultrasound production by infant albino rats. *Dev Psychobiol*. 4:149–156.
- Alliot J, Boghossian S, Jourdan D, Veyrat-Durebex C, Pickering G, Meynial-Denis D, Gaumet N. 2002. The LOU/c/jall rat as an animal model of healthy aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 57:B312-20.
- Altman J. 1963. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats. *Anat Rec*. 145:573–591.
- Altman J. 1969. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol*. 137:433–457.
- Altman J, Das GD. 1965. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol*. 124:319–335.
- Altun M, Bergman E, Edström E, Johnson H, Ulfhake B. 2007. Behavioral impairments of the aging rat. *Physiol Behav*. 92:911–923.
- Alvarez-Buylla A, Lim D a. 2004. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron*. 41:683–686.

- Alvarez-Buylla A, Theelen M, Nottebohm F. 1990. Proliferation “hot spots” in adult avian ventricular zone reveal radial cell division. *Neuron*. 5:101–109.
- Amagdei A, Balteş FR, Avram J, Miu AC. 2010. Perinatal exposure to music protects spatial memory against callosal lesions. *Int J Dev Neurosci*. 28:105–109.
- Amaral DG, Witter MP. 1989. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience*. 31:571–591.
- Amieva H, Phillips L, Della Sala S. 2003. Behavioral dysexecutive symptoms in normal aging. *Brain Cogn*. 53:129–132.
- Andel R, Kåreholt I, Parker MG, Thorslund M, Gatz M. 2007. Complexity of primary lifetime occupation and cognition in advanced old age. *J Aging Health*. 19:397–415.
- Anderson MJ. 2001a. Permutation tests for univariate or multivariate analysis of variance and regression. *Can J Fish Aquat Sci*. 58:626–639.
- Anderson MJ. 2001b. A new method for non-parametric multivariate analysis of variance. *Austral Ecol*. 26:32–46.
- Andreollo NA, Santos EF dos, Araújo MR, Lopes LR. 2012. Rat’s age versus human’s age: what is the relationship? *Arq Bras Cir Dig*. 25:49–51.
- Andres P, Van der Linden M. 2000. Age-Related Differences in Supervisory Attentional System Functions. *Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 55:373–380.
- Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. 2007. Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*. 56:924–935.
- Angelucci F, Fiore M, Ricci E, Padua L, Sabino A, Tonali PA. 2007. Investigating the neurobiology of music: brain-derived neurotrophic factor modulation in the hippocampus of young adult mice. *Behav Pharmacol*. 18:491–496.
- Angelucci F, Ricci E, Padua L, Sabino A, Tonali PA. 2007. Music exposure differentially alters the levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the mouse hypothalamus. *Neurosci Lett*. 429:152–155.
- Antoniadis EA, Ko CH, Ralph MR, McDonald RJ. 2000. Circadian rhythms, aging and memory. *Behav Brain Res*. 114:221–233.
- Ash JA, Lu H, Taxier LR, Long JM, Yang Y, Stein EA, Rapp PR. 2016. Functional connectivity with the retrosplenial cortex predicts cognitive aging in rats. *Proc Natl Acad Sci*. 113:12286–12291.
- Awh E, Jonides J. 2001. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci*. 5:119–126.
- Babb SJ, Crystal JD. 2005. Discrimination of what, when, and where: Implications for episodic-like memory in rats. *Learn Motiv*. 36:177–189.
- Babb SJ, Crystal JD. 2006. Episodic-like Memory in the Rat. *Curr Biol*. 16:1317–1321.
- Baddeley AD, Hitch G. 1974. Working Memory. p. 47–89.
- Baj G, Leone E, Chao M V., Tongiorgi E. 2011. Spatial segregation of BDNF transcripts enables BDNF to differentially shape distinct dendritic compartments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108:16813–

16818.

- Banasr M, Soumier A, Hery M, Mocaër E, Daszuta A. 2006. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 59:1087–1096.
- Barco A, Patterson SL, Patterson S, Alarcon JM, Gromova P, Mata-Roig M, Morozov A, Kandel ER. 2005. Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for the maintenance of LTP and its synaptic capture. *Neuron*. 48:123–137.
- Barde YA, Edgar D, Thoenen H. 1982. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1:549–553.
- Bartke A, Coschigano K, Kopchick J, Chandrashekar V, Mattison J, Kinney B, Hauck S. 2001. Genes that prolong life: relationships of growth hormone and growth to aging and life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 56:B340-9.
- Bartolini L, Casamenti F, Pepeu G. 1996. Aniracetam restores object recognition impaired by age, scopolamine, and nucleus basalis lesions. *Pharmacol Biochem Behav*. 53:277–283.
- Bastin C, Simon J, Kurth S. 2013. Variabilité individuelle dans le fonctionnement de la mémoire épisodique au cours du vieillissement normal et pathologique: le rôle de la réserve cognitive. *Rev Neuropsychol*. 5:235–242.
- Bath KG, Akins MR, Lee FS. 2012. BDNF control of adult SVZ neurogenesis. *Dev Psychobiol*. 54:578–589.
- Beard JR, Officer A, De Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd-Sherlock P, Epping-Jordan JE, Peeters GME, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. 2016. The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 387:2145–2154.
- Begega A, Cienfuegos S, Rubio S, Santín JL, Miranda R, Arias JL. 2001. Effects of ageing on allocentric and egocentric spatial strategies in the Wistar rat. *Behav Processes*. 53:75–85.
- Bekinschtein P, Cammarota M, Igaz LM, Bevilaqua LRM, Izquierdo I, Medina JH. 2007. Persistence of long-term memory storage requires a late protein synthesis- and BDNF- dependent phase in the hippocampus. *Neuron*. 53:261–277.
- Bekkers JM, Stevens CF. 1989. NMDA and non-NMDA receptors are co-localized at individual excitatory synapses in cultured rat hippocampus. *Nature*. 341:230–233.
- Belluzzi O, Benedusi M, Ackman J, LoTurco JJ. 2003. Electrophysiological differentiation of new neurons in the olfactory bulb. *J Neurosci*. 23:10411–10418.
- Belviranlı M, Okudan N. 2018. Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway. *Neuromolecular Med*. 20:386–400.
- Ben Abdallah NMB, Slomianka L, Vyssotski AL, Lipp H-P. 2010. Early age-related changes in adult hippocampal neurogenesis in C57 mice. *Neurobiol Aging*. 31:151–161.
- Bergado JA, Almaguer W, Rojas Y, Capdevila V, Frey JU. 2011. Spatial and emotional memory in aged rats: A behavioral-statistical analysis. *Neuroscience*. 172:256–269.
- Bertoglio LJ, Carobrez AP. 2002. Behavioral profile of rats submitted to session 1-session 2 in the elevated plus-maze during diurnal/nocturnal phases and under different illumination conditions. *Behav Brain Res*. 132:135–143.

- Beuk J, Beninger RJ, Paré M. 2016. Lifespan Changes in the Countermanding Performance of Young and Middle Aged Adult Rats. *Front Aging Neurosci.* 08:1–13.
- Bibel M, Hoppe E, Barde Y-A. 1999. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75 NTR. *EMBO J.* 18:616–622.
- Bidelman GM, Alain C. 2015. Musical Training Orchestrates Coordinated Neuroplasticity in Auditory Brainstem and Cortex to Counteract Age-Related Declines in Categorical Vowel Perception. *J Neurosci.* 35:1240–1249.
- Binder DK, Scharfman HE. 2004. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors.* 22:123–131.
- Bishop NA, Lu T, Yankner BA. 2010. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 464:529–535.
- Bitencourt RM, Guerra de Souza AC, Bicca MA, Pamplona FA, de Mello N, Passos GF, Medeiros R, Takahashi RN, Calixto JB, Prediger RD. 2017. Blockade of hippocampal bradykinin B1 receptors improves spatial learning and memory deficits in middle-aged rats. *Behav Brain Res.* 316:74–81.
- Bizon JL, Foster TC, Alexander GE, Glisky EL. 2012. Characterizing cognitive aging of working memory and executive function in animal models. *Front Aging Neurosci.* 4:19.
- Bizon JL, LaSarge CL, Montgomery KS, McDermott AN, Setlow B, Griffith WH. 2009. Spatial reference and working memory across the lifespan of male Fischer 344 rats. *Neurobiol Aging.* 30:646–655.
- Bliss TVP, Collingridge GL. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 361:31–39.
- Bliss T V, Lomo T. 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 232:331–356.
- Blumberg MS, Efimova I V., Alberts JR. 1992. Ultrasonic vocalizations by rat pups: the primary importance of ambient temperature and the thermal significance of contact comfort. *Dev Psychobiol.* 25:229–250.
- Bohbot VD, Iaria G, Petrides M. 2004. Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections. *Neuropsychology.* 18:418–425.
- Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AJ, Hen R, Mann JJ. 2018. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell.* 22:589–599.e5.
- Bonner MF, Grossman M. 2012. Gray matter density of auditory association cortex relates to knowledge of sound concepts in primary progressive aphasia. *J Neurosci.* 32:7986–7991.
- Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L, Arenaza-Urquijo EM, Fernández-Espejo D, Junqué C, Solé-Padullés C, Sánchez-Valle R, Bargalló N, Falcón C, Molinuevo JL. 2010. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex.* 46:451–461.
- Botterill JJ, Brymer KJ, Caruncho HJ, Kalynchuk LE. 2015. Aberrant hippocampal neurogenesis after limbic kindling: Relationship to BDNF and hippocampal-dependent memory. *Epilepsy Behav.* 47:83–92.
- Bottiroli S, Rosi A, Russo R, Vecchi T, Cavallini E. 2014. The cognitive effects of listening to

- background music on older adults: processing speed improves with upbeat music, while memory seems to benefit from both upbeat and downbeat music. *Front Aging Neurosci.* 6:284.
- Bouet V, Freret T, Ankri S, Bezault M, Renolleau S, Boulouard M, Jacotot E, Chauvier D, Schumann-Bard P. 2010. Predicting sensorimotor and memory deficits after neonatal ischemic stroke with reperfusion in the rat. *Behav Brain Res.* 212:56–63.
- Bouet V, Freret T, Dutar P, Billard J-M, Boulouard M. 2011. Continuous enriched environment improves learning and memory in adult NMRI mice through theta burst-related-LTP independent mechanisms but is not efficient in advanced aged animals. *Mech Ageing Dev.* 132:240–248.
- Bouet V, Klomp A, Freret T, Wylezinska-Arridge M, Lopez-Tremoleda J, Dauphin F, Boulouard M, Booij J, Gsell W, Reneman L. 2012. Age-dependent effects of chronic fluoxetine treatment on the serotonergic system one week following treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 221:329–339.
- Bretsky P, Guralnik JM, Launer L, Albert M, Seeman TE. 2003. The role of APOE- 4 in longitudinal cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Neurology.* 60:1077–1081.
- Brickman AM, Stern Y. 2009. Aging and Memory in Humans. In: *Encyclopedia of Neuroscience.* Elsevier. p. 175–180.
- Brigadski T, Hartmann M, Lessmann V. 2005. Differential vesicular targeting and time course of synaptic secretion of the mammalian neurotrophins. *J Neurosci.* 25:7601–7614.
- Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. 2004. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci.* 101:14515–14520.
- Buckner RL and, Wheeler ME. 2001. The cognitive neuroscience of remembering. *Nat Rev Neurosci.* 2:624–634.
- Bucur B, Madden DJ. 2010. Effects of Adult Age and Blood Pressure on Executive Function and Speed of Processing. *Exp Aging Res.* 36:153–168.
- Bugos JA, Kochar S, Maxfield N. 2016. Intense piano training on self-efficacy and physiological stress in aging. *Psychol Music.* 44:611–624.
- Bugos JA, Perlstein WM, McCrae CS, Brophy TS, Bedenbaugh PH. 2007. Individualized piano instruction enhances executive functioning and working memory in older adults. *Aging Ment Health.* 11:464–471.
- Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, Morgan A, Telesford Q, Vechlekar CD, Hayasaka S, Jennings JM, Katula JA, Kraft RA, Rejeski WJ. 2010. Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2:23.
- Burwell RD, Witter MP, Amaral DG. 1995. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus.* 5:390–408.
- Burzynska AZ, Jiao Y, Knecht AM, Fanning J, Awick EA, Chen T, Gothe N, Voss MW, McAuley E, Kramer AF. 2017. White matter integrity declined over 6-months, but dance intervention improved integrity of the Fornix of older adults. *Front Aging Neurosci.* 9:1–15.
- Cabeza R. 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychol Aging.* 17:85–100.

- Calabrese F, Guidotti G, Racagni G, Riva MA. 2013a. Reduced neuroplasticity in aged rats : a role for the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor. *Neurobiol Aging*. 34:2768–2776.
- Calabrese F, Guidotti G, Racagni G, Riva MA. 2013b. Reduced neuroplasticity in aged rats: A role for the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor. *Neurobiol Aging*. 34:2768–2776.
- Calabrese F, Guidotti G, Racagni G, Riva MA. 2013c. Reduced neuroplasticity in aged rats: a role for the neurotrophin brain-derived neurotrophic factor. *Neurobiol Aging*. 34:2768–2776.
- Car H, Stefaniuk R, Wiśniewska RJ. 2007. Effect of MPEP in Morris water maze in adult and old rats. *Pharmacol Rep*. 59:88–93.
- Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo P-M. 2003. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci*. 6:507–518.
- Carter CS, Leeuwenburgh C, Daniels M, Foster TC. 2009. Influence of calorie restriction on measures of age-related cognitive decline: Role of increased physical activity. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 64:850–859.
- Caruso C, Candore G, Romano GC, Lio D, Bonafè M, Valensin S, Franceschi C. 2001. Immunogenetics of longevity. Is major histocompatibility complex polymorphism relevant to the control of human longevity? A review of literature data. *Mech Ageing Dev*. 122:445–462.
- Caspary DM, Ling L, Turner JG, Hughes LF. 2008a. Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J Exp Biol*. 211:1781–1791.
- Caspary DM, Ling L, Turner JG, Hughes LF. 2008b. Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J Exp Biol*. 211:1781–1791.
- Castellano JF, Fletcher BR, Kelley-Bell B, Kim DH, Gallagher M, Rapp PR. 2012. Age-related memory impairment is associated with disrupted multivariate epigenetic coordination in the hippocampus. *PLoS One*. 7.
- Cavarsan CF, Queiroz CM, Dos Santos JG, Xavier GF, Mello LE, Covolan L. 2013. Reduced hippocampal dentate cell proliferation and impaired spatial memory performance in aged-epileptic rats. *Front Neurol*. 4:106.
- Cavoy A, Delacour J. 1993. Spatial but not object recognition is impaired by aging in rats. *Physiol Behav*. 53:527–530.
- Cechinel LR, Basso CG, Bertoldi K, Schallenger B, de Meireles LCF, Siqueira IR. 2016. Treadmill exercise induces age and protocol-dependent epigenetic changes in prefrontal cortex of Wistar rats. *Behav Brain Res*. 313:82–87.
- Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P. 2001. Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci*. 13:1071–1077.
- Chan RCK, Shum D, Touloupoulou T, Chen EYH. 2008. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*. 23:201–216.
- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. 2006. Neurotrophin signalling in health and disease: Figure 1. *Clin Sci*. 110:167–173.
- Chao M V. 2003. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 4:299–309.

- Charles DP. 2004. Impaired Recency Judgments and Intact Novelty Judgments after Fornix Transection in Monkeys. *J Neurosci*. 24:2037–2044.
- Chaytor N, Schmitter-edgecombe M. 2018. Working memory and aging : A cross-sectional and longitudinal analysis using a self-ordered pointing task. 489–503.
- Chen WG, Chang Q, Lin Y, Meissner A, West AE, Griffith EC, Jaenisch R, Greenberg ME. 2003. Derepression of BDNF transcription involves calcium-dependent phosphorylation of MeCP2. *Science*. 302:885–889.
- Chen Z-Y, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao C-J, Herrera DG, Toth M, Yang C, McEwen BS, Hempstead BL, Lee FS. 2006. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*. 314:140–143.
- Chepulis LM, Starkey NJ, Waas JR, Molan PC. 2009. The effects of long-term honey, sucrose or sugar-free diets on memory and anxiety in rats. *Physiol Behav*. 97:359–368.
- Chikahisa S, Sei H, Morishima M, Sano A, Kitaoka K, Nakaya Y, Morita Y. 2006. Exposure to music in the perinatal period enhances learning performance and alters BDNF/TrkB signaling in mice as adults. *Behav Brain Res*. 169:312–319.
- Christensen H, Mackinnon AJ, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Jacomb P, Rodgers B. 1999. An analysis of diversity in the cognitive performance of elderly community dwellers: Individual differences in change scores as a function of age. *Psychol Aging*. 14:365–379.
- Churchill JD, Stanis JJ, Press C, Kushelev M, Greenough WT. 2003. Is procedural memory relatively spared from age effects? *Neurobiol Aging*. 24:883–892.
- Cirulli F, Berry A, Chiarotti F, Alleva E. 2004. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. *Hippocampus*. 14:802–807.
- Colcombe S, Kramer AF. 2003. Fitness effects on the cognitive function of older adults. *Psychol Sci*. 14:125.
- Collier TJ, Greene JG, Felten DL, Stevens SY, Collier KS. 2004. Reduced cortical noradrenergic neurotransmission is associated with increased neophobia and impaired spatial memory in aged rats. *Neurobiol Aging*. 25:209–221.
- Cooper B. 2001. Nature, nurture and mental disorder: old concepts in the new millennium. *Br J Psychiatry Suppl*. 40:s91-101.
- Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL. 2002. Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cogn Neurosci*. 14:508–523.
- Cortese GP, Olin A, O’Riordan K, Hullinger R, Burger C. 2018. Environmental enrichment improves hippocampal function in aged rats by enhancing learning and memory, LTP, and mGluR5-Homer1c activity. *Neurobiol Aging*. 63:1–11.
- Costa MS, Ardais AP, Fioreze GT, Mioranza S, Botton PHS, Souza DO, Rocha JBT, Porciúncula LO. 2012. The impact of the frequency of moderate exercise on memory and brain-derived neurotrophic factor signaling in young adult and middle-aged rats. *Neuroscience*. 222:100–109.
- Cournil A, Kirkwood TB. 2001. If you would live long, choose your parents well. *Trends Genet*. 17:233–235.

- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby J V. 1997. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*. 386:608–611.
- Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, Wiegand SJ. 1998. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. *Brain Res*. 812:200–208.
- Cross I. 2012. Cognitive Science and the Cultural Nature of Music. *Top Cogn Sci*. 4:668–677.
- Cunha. 2010. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci*. 3:1–14.
- D’Amato MR, Salmon DP. 1982. Tune discrimination in monkeys (*Cebus apella*) and in rats. *Anim Learn Behav*. 10:126–134.
- D’Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M. 1995. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*. 378:279–281.
- da Cruz JN, de Lima DD, Dal Magro DD, da Cruz JGP. 2011. The power of classic music to reduce anxiety in rats treated with simvastatin. *Basic Clin Neurosci*. 2:5–11.
- Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. 2004. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 28:771–784.
- de Benedictis G, Carrieri G, Varcasia O, Bonafè M, Franceschi C. 2000. Inherited variability of the mitochondrial genome and successful aging in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 908:208–218.
- De Roo M, Klauser P, Garcia PM, Poglia L, Muller D. 2008. Spine dynamics and synapse remodeling during LTP and memory processes. *Prog Brain Res*. 169:199–207.
- De Roo M, Klauser P, Mendez P, Poglia L, Muller D. 2008. Activity-dependent PSD formation and stabilization of newly formed spines in hippocampal slice cultures. *Cereb Cortex*. 18:151–161.
- Degé F, Kerkovius K. 2018. The effects of drumming on working memory in older adults. *Ann N Y Acad Sci*. 1423:242–250.
- Delatour B, Gisquet-Verrier P. 1996. Prelimbic cortex specific lesions disrupt delayed-variable response tasks in the rat. *Behav Neurosci*. 110:1282–1298.
- Delatour B, Witter MP. 2002. Projections from the parahippocampal region to the prefrontal cortex in the rat: evidence of multiple pathways. *Eur J Neurosci*. 15:1400–1407.
- Dellu F, Fauchey M, Le Moal M, Simon H. 1997. Extension of a New Two-Trial Memory Task in the Rat : Influence of Environmental Context on Recognition Processes Extension of a New Two-Trial Memory Task in the Rat : Influence of Environmental Context on Recognition Processes. *Neurobiol Learn Mem*. 67:112–120.
- Dellu F, Mayo W, Vallee M, Le Moal M, Simon H. 1997. Facilitation of cognitive performance in aged rats by past experience depends on the type of information processing involved: a combined cross-sectional and longitudinal study. *Neurobiol Learn Mem*. 67:121–128.
- Demas GE, Nelson RJ, Krueger BK, Yarowsky PJ. 1996. Spatial memory deficits in segmental trisomic Ts65Dn mice. *Behav Brain Res*. 82:85–92.
- Deng W, Aimone JB, Gage FH. 2010. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci*. 11:339–350.
- Desmond NL, Levy WB. 1988. Synaptic interface surface area increases with long-term potentiation in

- the hippocampal dentate gyrus. *Brain Res.* 453:308–314.
- Deun P Le, Gentric A. 2007. Mise au point Vieillesse réussie. 13:3–16.
- Devan BD, Goad EH, Petri HL. 1996. Dissociation of hippocampal and striatal contributions to spatial navigation in the water maze. *Neurobiol Learn Mem.* 66:305–323.
- Diamond C, Krech D, Rosenzweig MR. 1964. THE EFFECTS OF AN ENRICHED ENVIRONMENT ON THE HISTOLOGY OF THE RAT CEREBRAL CORTEX. *J Comp Neurol.* 123:111–120.
- Doremus-Fitzwater TL, Varlinskaya EI, Spear LP. 2009. Effects of pretest manipulation on elevated plus-maze behavior in adolescent and adult male and female Sprague–Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 92:413–423.
- Douglas RM, Goddard G V. 1975. Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus. *Brain Res.* 86:205–215.
- Drapeau E, Mayo W, Aurousseau C, Le Moal M, Piazza P-V, Abrous DN. 2003. Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:14385–14390.
- Driscoll I, Howard SR, Stone JC, Monfils MH, Tomanek B, Brooks WM, Sutherland RJ. 2006. The aging hippocampus: a multi-level analysis in the rat. *Neuroscience.* 139:1173–1185.
- Dror IE, Kosslyn SM. 1994. Mental imagery and aging. *Psychol Aging.* 9:90–102.
- Dubeau S, Ferland G, Gaudreau P, Beaumont E, Lesage F. 2011. Cerebrovascular hemodynamic correlates of aging in the Lou/c rat: a model of healthy aging. *Neuroimage.* 56:1892–1901.
- Dudai Y. 2004. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol.* 55:51–86.
- Dudchenko PA. 2004. An overview of the tasks used to test working memory in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 28:699–709.
- Dunlosky J, Hertzog C. 2001. Measuring strategy production during associative learning: the relative utility of concurrent versus retrospective reports. *Mem Cognit.* 29:247–253.
- Dupont Rocher S, Bessot N, Sesboué B, Bulla J, Davenne D. 2016. Circadian Characteristics of Older Adults and Aerobic Capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 71:817–822.
- Eichenbaum H. 2001. The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behav Brain Res.* 127:199–207.
- Ennaceur A, Delacour J. 1988a. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res.* 31:47–59.
- Ennaceur A, Delacour J. 1988b. A new one - trial test for neurobiological studies of memory in rats . 1 " Behavioral data. *Behav Brain Res.* 31:47–59.
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, Pence BD, Martin SA, Vieira VJ, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. 2010. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci.* 30:5368–5375.
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. 2011.

- Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci.* 108:3017–3022.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 4:1313–1317.
- Etchamendy N, Konishi K, Pike GB, Marighetto A, Bohbot VD. 2012. Evidence for a virtual human analog of a rodent relational memory task: A study of aging and fMRI in young adults. *Hippocampus.* 22:869–880.
- Eysenck MW. 1974. Age differences in incidental learning. *Dev Psychol.* 10:936–941.
- Farovik A, Dupont LM, Eichenbaum H. 2010. Distinct roles for dorsal CA3 and CA1 in memory for sequential nonspatial events. *Learn Mem.* 17:12–17.
- Fauvel B, Groussard M, Chételat G, Fouquet M, Landeau B, Eustache F, Desgranges B, Platel H. 2014. Morphological brain plasticity induced by musical expertise is accompanied by modulation of functional connectivity at rest. *Neuroimage.* 90:179–188.
- Fauvel B, Groussard M, Eustache F, Desgranges B, Platel H. 2013. Neural implementation of musical expertise and cognitive transfers: could they be promising in the framework of normal cognitive aging? *Front Hum Neurosci.* 7:1–7.
- Fay RR. 1988. Comparative psychoacoustics. *Hear Res.* 34:295–305.
- Ferguson SA, Gray EP. 2005. Aging effects on elevated plus maze behavior in spontaneously hypertensive, Wistar–Kyoto and Sprague–Dawley male and female rats. *Physiol Behav.* 85:621–628.
- Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. 2008. Epidemiology of Aging. *Radiol Clin North Am.* 46:643–652.
- Fillit HM, Butler RN, O’Connell AW, Albert MS, Birren JE, Cotman CW, Greenough WT, Gold PE, Kramer AF, Kuller LH, Perls TT, Sahagan BG, Tully T. 2002. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc.* 77:681–696.
- Fitch WT. 2009. Biology of music: another one bites the dust. *Curr Biol.* 19:R403–4.
- Fortin NJ, Agster KL, Eichenbaum HB. 2002. Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat Neurosci.* 5:458–462.
- Foster TC. 1999. Involvement of hippocampal synaptic plasticity in age-related memory decline. *Brain Res Rev.* 30:236–249.
- Foster TC. 2012. Dissecting the age-related decline on spatial learning and memory tasks in rodent models: N-methyl-D-aspartate receptors and voltage-dependent Ca²⁺ channels in senescent synaptic plasticity. *Prog Neurobiol.* 96:283–303.
- Foster TC, Defazio RA, Bizon JL. 2012. Characterizing cognitive aging of spatial and contextual memory in animal models. *Front Aging Neurosci.* 4:12.
- Foster TC, Kumar A. 2007. Susceptibility to induction of long-term depression is associated with impaired memory in aged Fischer 344 rats. *Neurobiol Learn Mem.* 87:522–535.
- Foster TC, Sharrow KM, Kumar A, Masse J. 2003. Interaction of age and chronic estradiol replacement on memory and markers of brain aging. *Neurobiol Aging.* 24:839–852.

- Frankland PW, Bontempi B. 2005. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci.* 6:119–130.
- Freret T, Billard J-M, Schumann-Bard P, Dutar P, Dauphin F, Boulouard M, Bouet V. 2012. Rescue of cognitive aging by long-lasting environmental enrichment exposure initiated before median lifespan. *Neurobiol Aging.* 33:1005.e1-10.
- Frick KM, Baxter MG, Markowska AL, Olton DS, Price DL. 1993. Age-related spatial reference and working memory deficits assessed in the water maze. *Neurobiol Aging.* 16:149–160.
- Friedman D. 2013. The cognitive aging of episodic memory: a view based on the event-related brain potential. *Front Behav Neurosci.* 7:111.
- Fuchs F, Cosquer B, Penazzi L, Mathis C, Kelche C, Majchrzak M, Barbelivien A. 2016. Exposure to an enriched environment up to middle age allows preservation of spatial memory capabilities in old age. *Behav Brain Res.* 299:1–5.
- Fuchs F, Herbeaux K, Aufrere N, Kelche C, Mathis C, Barbelivien A, Majchrzak M. 2016. Late enrichment maintains accurate recent and remote spatial memory only in aged rats that were unimpaired when middle aged. *Learn Mem.* 23:303–312.
- Fujimura H. 2002. Brain-derived Neurotrophic Factor Is Stored in Human Platelets and Released by Agonist Stimulation. *Thromb Haemost.* 87.
- Gage FH, Dunnett SB, Björklund A. 1984. Spatial learning and motor deficits in aged rats. *Neurobiol Aging.* 5:43–48.
- Gallagher M, Burwell R, Burchinal M. 1993. Severity of spatial learning impairment in aging: development of a learning index for performance in the Morris water maze. *Behav Neurosci.* 107:618–626.
- Gallagher M, Rapp PR. 1997. The Use of Animal Models To Study the Effects of Aging on Cognition. *Annu Rev Psychol.* 48:339–370.
- Gamiz F, Gallo M. 2012. Spontaneous object recognition memory in aged rats: Complexity versus similarity. *Learn Mem.* 19:444–448.
- Garraux G, Salmon E, Degueldre C, Lemaire C, Laureys S, Franck G. 1999. Comparison of impaired subcortico-frontal metabolic networks in normal aging, subcortico-frontal dementia, and cortical frontal dementia. *Neuroimage.* 10:149–162.
- Garthe A, Behr J, Kempermann G. 2009. Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies. *PLoS One.* 4:e5464.
- Gärtner A, Polnau DG, Staiger V, Sciarretta C, Minichiello L, Thoenen H, Bonhoeffer T, Korte M. 2006. Hippocampal long-term potentiation is supported by presynaptic and postsynaptic tyrosine receptor kinase B-mediated phospholipase C γ signaling. *J Neurosci.* 26:3496–3504.
- Gazova I, Laczó J, Rubinova E, Mokrisova I, Hyncicova E, Andel R, Vyhnaek M, Sheardova K, Coulson EJ, Hort J. 2013. Spatial navigation in young versus older adults. *Front Aging Neurosci.* 5:94.
- Gebicke-Haerter PJ. 2001. Microglia in neurodegeneration: molecular aspects. *Microsc Res Tech.* 54:47–58.
- George O, Vallée M, Vitiello S, Le Moal M, Piazza P-V, Mayo W. 2010. Low Brain Allopregnanolone Levels Mediate Flattened Circadian Activity Associated with Memory Impairments in Aged Rats.

- Biol Psychiatry. 68:956–963.
- Gershberg F. 1995. Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*. 33:1305–1333.
- Gibson EM, Wang C, Tjho S, Khattar N, Kriegsfeld LJ. 2010. Experimental “jet lag” inhibits adult neurogenesis and produces long-term cognitive deficits in female hamsters. *PLoS One*. 5:e15267.
- Gisquet-Verrier P. 2006. Bases structurales et anatomiques de la mémoire. *Epilepsies*. 18:21–29.
- Glatt SJ, Chayavichitsilp P, Depp C, Schork NJ, Jeste D V. 2007. Successful aging: from phenotype to genotype. *Biol Psychiatry*. 62:282–293.
- Gocmez SS, Gacar N, Utkan T, Gacar G, Scarpace PJ, Tumer N. 2016. Protective effects of resveratrol on aging-induced cognitive impairment in rats. *Neurobiol Learn Mem*. 131:131–136.
- Gómez Gallego M, Gómez García J. 2017. Music therapy and Alzheimer’s disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. *Neurologia*. 32:300–308.
- Goodman T, Trouche S, Massou I, Verret L, Zerwas M, Rouillet P, Rampon C. 2010. Young hippocampal neurons are critical for recent and remote spatial memory in adult mice. *Neuroscience*. 171:769–778.
- Gooney M, Messaoudi E, Maher FO, Bramham CR, Lynch MA. 2004. BDNF-induced LTP in dentate gyrus is impaired with age: analysis of changes in cell signaling events. *Neurobiol Aging*. 25:1323–1331.
- Gosselin N, Peretz I, Johnsen E, Adolphs R. 2007. Amygdala damage impairs emotion recognition from music. *Neuropsychologia*. 45:236–244.
- Grassi M, Meneghetti C, Toffalini E, Borella E. 2017. Auditory and cognitive performance in elderly musicians and nonmusicians. *PLoS One*. 12:e0187881.
- Gratzner HG. 1982. Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. *Science*. 218:474–475.
- Grau-Sánchez J, Foley M, Hlavová R, Muukkonen I, Ojinaga-Alfageme O, Radukic A, Spindler M, Hundevad B. 2017. Exploring musical activities and their relationship to emotional well-being in elderly people across Europe: A study protocol. *Front Psychol*. 8:1–9.
- Gray EG. 1959. Electron microscopy of synaptic contacts on dendrite spines of the cerebral cortex. *Nature*. 183:1592–1593.
- Gros A, Wang S-H. 2018. Behavioral tagging and capture: long-term memory decline in middle-aged rats. *Neurobiol Aging*. 67:31–41.
- Grossman M, Anderson C, Khan A, Avants B, Elman L, McCluskey L. 2008. Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 71:1396–1401.
- Groussard M, La Joie R, Rauchs G, Landeau B, Chételat G, Viader F, Desgranges B, Eustache F, Platel H. 2010. When music and long-term memory interact: effects of musical expertise on functional and structural plasticity in the hippocampus. *PLoS One*. 5:1–8.
- Gu Y, Arruda-Carvalho M, Wang J, Janoschka SR, Josselyn SA, Frankland PW, Ge S. 2012. Optical controlling reveals time-dependent roles for adult-born dentate granule cells. *Nat Neurosci*.

- 15:1700–1706.
- Guidi M, Kumar A, Rani A, Foster TC. 2014. Assessing the emergence and reliability of cognitive decline over the life span in Fisher 344 rats using the spatial water maze. *Front Aging Neurosci.* 6:2.
- Gulia KK, Kumar VM. 2018. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Psychogeriatrics.* 18:155–165.
- Gurland BJ, Page WF, Plassman BL. 2004. A twin study of the genetic contribution to age-related functional impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 59:859–863.
- Haffen E. 2009. Mesure des rythmes circadiens. *Encephale.* 35:S63–S67.
- Hale S, Myerson J, Smith GA, Poon LW. 1988. Age, variability, and speed: between-subjects diversity. *Psychol Aging.* 3:407–410.
- Hale S, Rose NS, Myerson J, Strube MJ, Sommers M, Tye-Murray N, Spehar B. 2011. The structure of working memory abilities across the adult life span. *Psychol Aging.* 26:92–110.
- Hampson RE, Jarrard LE, Deadwyler SA. 1999. Effects of ibotenate hippocampal and extrahippocampal destruction on delayed-match and -nonmatch-to-sample behavior in rats. *J Neurosci.* 19:1492–1507.
- Hanna-Pladdy B, Gajewski B. 2012. Recent and past musical activity predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle activities. *Front Hum Neurosci.* 6:198.
- Hanna-Pladdy B, MacKay A. 2011. The relation between instrumental musical activity and cognitive aging. *Neuropsychology.* 25:378–386.
- Harati H, Barbelivien A, Herbeaux K, Muller M-A, Engeln M, Kelche C, Cassel J-C, Majchrzak M. 2013. Lifelong environmental enrichment in rats: impact on emotional behavior, spatial memory vividness, and cholinergic neurons over the lifespan. *Age (Dordr).* 35:1027–1043.
- Harati H, Majchrzak M, Cosquer B, Galani R, Kelche C, Cassel J-C, Barbelivien A. 2011. Attention and memory in aged rats: Impact of lifelong environmental enrichment. *Neurobiol Aging.* 32:718–736.
- Hartley T, Bird CM, Chan D, Cipolotti L, Husain M, Vargha-Khadem F, Burgess N. 2007. The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus.* 17:34–48.
- Hattiangady B, Rao MS, Shetty GA, Shetty AK. 2005. Brain-derived neurotrophic factor, phosphorylated cyclic AMP response element binding protein and neuropeptide Y decline as early as middle age in the dentate gyrus and CA1 and CA3 subfields of the hippocampus. *Exp Neurol.* 195:353–371.
- Hedden T, Gabrieli JDE. 2004. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 5:87–96.
- Heffner HE, Heffner RS. 2007a. Hearing ranges of laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 46:20–22.
- Heffner HE, Heffner RS. 2007b. Hearing ranges of laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 46:20–22.

- Heffner R, Heffner H, Masterton B. 1971. Behavioral Measurements of Absolute and Frequency-Difference Thresholds in Guinea Pig. *J Acoust Soc Am.* 49:1888–1895.
- Heijmans BT, Westendorp RGJ, Slagboom PE. 2000. Common gene variants, mortality and extreme longevity in humans. *Exp Gerontol.* 35:865–877.
- Heine VM, Maslam S, Joëls M, Lucassen PJ. 2004. Prominent decline of newborn cell proliferation, differentiation, and apoptosis in the aging dentate gyrus, in absence of an age-related hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation. *Neurobiol Aging.* 25:361–375.
- Hempstead BL, Martin-Zanca D, Kaplan DR, Parada LF, Chao M V. 1991. High-affinity NGF binding requires coexpression of the trk proto-oncogene and the low-affinity NGF receptor. *Nature.* 350:678–683.
- Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. 1992. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain.* 115 (Pt 6:1783–1806.
- Hoeller AA, de Carvalho CR, Franco PLC, Formolo DA, Imthon AK, Dos Santos HR, Eidt I, Souza GR, Constantino LC, Ferreira CL, Prediger RD, Bainy Leal R, Walz R. 2017. Behavioral and Neurochemical Consequences of Pentylene-tetrazol-Induced Kindling in Young and Middle-Aged Rats. *Pharmaceuticals (Basel).* 10.
- Hofer SM, Sliwinski MJ. 2001. Understanding Ageing. *Gerontology.* 47:341–352.
- Holdstock JS, Mayes AR, Cezayirli E, Isaac CL, Aggleton JP, Roberts N. 2000. A comparison of egocentric and allocentric spatial memory in a patient with selective hippocampal damage. *Neuropsychologia.* 38:410–425.
- Holm S. 1979. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand J Stat.* 6:085201.
- Honing H, Ladinig O, Háden GP, Winkler I. 2009. Is beat induction innate or learned: Probing emergent meter perception in adults and newborns using event-related brain potentials. *Ann N Y Acad Sci.* 1169:93–96.
- Honing H, Merchant H, Háden GP, Prado L, Bartolo R. 2012. Rhesus Monkeys (Macaca mulatta) Detect Rhythmic Groups in Music, but Not the Beat. *PLoS One.* 7.
- Hood S, Amir S. 2017. The aging clock: circadian rhythms and later life. *J Clin Invest.* 127:437–446.
- Horch HW, Katz LC. 2002. BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci.* 5:1177–1184.
- Huang Z, Zhang JX, Yang Z, Dong G, Wu J, Chan AS, Weng X. 2010. Verbal memory retrieval engages visual cortex in musicians. *Neuroscience.* 168:179–189.
- Hughes RN. 2004. The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory. *Neurosci Biobehav Rev.* 28:497–505.
- Hullinger R, Burger C. 2015. Learning impairments identified early in life are predictive of future impairments associated with aging. *Behav Brain Res.* 294:224–233.
- Hultsch DF, MacDonald SWS, Dixon RA. 2002. Variability in reaction time performance of younger and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 57:P101-15.
- Hutchison RM, Mirsattari SM, Jones CK, Gati JS, Leung LS. 2010. Functional Networks in the Anesthetized Rat Brain Revealed by Independent Component Analysis of Resting-State fMRI.

- 3398–3406.
- Isingrini M, Taconnat L. 2008. [Episodic memory, frontal functioning, and aging]. *Rev Neurol (Paris)*. 164 Suppl:S91-5.
- Javitt DC, Sweet RA. 2015. Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci*. 16:535–550.
- Jay TM. 2008. Effets des antipsychotiques sur la neuroplasticité : données animales. *Encephale*. 34:S194–S200.
- Joel D, Weiner I, Feldon J. 1997. Electrolytic lesions of the medial prefrontal cortex in rats disrupt performance on an analog of the Wisconsin Card Sorting Test, but do not disrupt latent inhibition: implications for animal models of schizophrenia. *Behav Brain Res*. 85:187–201.
- Jung CKE, Herms J. 2014. Structural dynamics of dendritic spines are influenced by an environmental enrichment: an in vivo imaging study. *Cereb Cortex*. 24:377–384.
- Kafitz KW, Rose CR, Thoenen H, Konnerth A. 1999. Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature*. 401:918–921.
- Kalpouzos G, Chételat G, Baron JC, Landeau B, Mevel K, Godeau C, Barré L, Constans JM, Viader F, Eustache F, Desgranges B. 2009. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*. 30:112–124.
- Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. 2008. [Cognitive reserve and neural networks in normal aging and Alzheimer's disease]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 6:97–105.
- Kaplan DR, Matsumoto K, Lucarelli E, Thielet CJ. 1993. Induction of TrkB by retinoic acid mediates biologic responsiveness to BDNF and differentiation of human neuroblastoma cells. *Neuron*. 11:321–331.
- Kaplan MS, Hinds JW. 1977. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science*. 197:1092–1094.
- Katoh-Semba R, Takeuchi IK, Semba R, Kato K. 1997. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J Neurochem*. 69:34–42.
- Katzman R. 1994. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 4:703–707.
- Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, Frishman W, Gidez L, Eder H, Ooi WL. 1989. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 25:317–324.
- Kawamoto Y, Nakamura S, Nakano S, Oka N, Akiguchi I, Kimura J. 1996. Immunohistochemical localization of brain-derived neurotrophic factor in adult rat brain. *Neuroscience*. 74:1209–1226.
- Kealy J, Diviney M, Kehoe E, McGonagle V, O'Shea A, Harvey D, Commins S. 2008. The effects of overtraining in the Morris water maze on allocentric and egocentric learning strategies in rats. *Behav Brain Res*. 192:259–263.
- Kesner RP, Hunt ME, Williams JM, Long JM. 1996. Prefrontal cortex and working memory for spatial response, spatial location, and visual object information in the rat. *Cereb Cortex*. 6:311–318.
- Kiang NY, Pfeiffer RR, Warr WB, Backus AS. 1965. Stimulus coding in the cochlear nucleus. *Trans Am*

- Otol Soc. 53:35–58.
- Kim C-H, Lee S-C, Shin JW, Chung K-J, Lee S-H, Shin M-S, Baek S-B, Sung Y-H, Kim C-J, Kim K-H. 2013. Exposure to music and noise during pregnancy influences neurogenesis and thickness in motor and somatosensory cortex of rat pups. *Int Neurobiol J.* 17:107–113.
- Kim H, Lee M-H, Chang H-K, Lee T-H, Lee H-H, Shin M-C, Shin M-S, Won R, Shin H-S, Kim C-J. 2006. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rats. *Brain Dev.* 28:109–114.
- Kim S-E, Ko I-G, Kim B-K, Shin M-S, Cho S, Kim C-J, Kim S-H, Baek S-S, Lee E-K, Jee Y-S. 2010. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Exp Gerontol.* 45:357–365.
- Kim SJ, Benloucif S, Reid KJ, Weintraub S, Kennedy N, Wolfe LF, Zee PC. 2014. Phase-shifting response to light in older adults. *J Physiol.* 592:189–202.
- Kim YS, Shin SK, Hong SB, Kim HJ. 2017. The effects of strength exercise on hippocampus volume and functional fitness of older women. *Exp Gerontol.* 97:22–28.
- King JA, Burgess N, Hartley T, Vargha-Khadem F, O’Keefe J. 2002. Human hippocampus and viewpoint dependence in spatial memory. *Hippocampus.* 12:811–820.
- King JA, Trinkler I, Hartley T, Vargha-Khadem F, Burgess N. 2004. The hippocampal role in spatial memory and the familiarity–recollection distinction: a case study. *Neuropsychology.* 18:405–417.
- Kirste I, Nicola Z, Kronenberg G, Walker TL, Liu RC, Kempermann G. 2015. Is silence golden? Effects of auditory stimuli and their absence on adult hippocampal neurogenesis. *Brain Struct Funct.* 220:1221–1228.
- Kiss A, Delattre AM, Pereira SIR, Carolino RG, Szawka RE, Anselmo-Franci JA, Zanata SM, Ferraz AC. 2012. 17 β -estradiol replacement in young, adult and middle-aged female ovariectomized rats promotes improvement of spatial reference memory and an antidepressant effect and alters monoamines and BDNF levels in memory- and depression-related brain areas. *Behav Brain Res.* 227:100–108.
- Kleim JA, Hogg TM, VandenBerg PM, Cooper NR, Bruneau R, Rempel M. 2004. Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *J Neurosci.* 24:628–633.
- Koen JD, Yonelinas AP. 2014. The effects of healthy aging, amnesic mild cognitive impairment, and Alzheimer’s disease on recollection and familiarity: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev.* 24:332–354.
- Kolb B, Teskey GC, Gibb R. 2010. Factors influencing cerebral plasticity in the normal and injured brain. *Front Hum Neurosci.* 4:204.
- Kollen M, Stéphan A, Faivre-Bauman A, Loudes C, Sinet P-M, Alliot J, Billard JM, Epelbaum J, Dutar P, Jouvenceau A. 2010a. Preserved memory capacities in aged Lou/C/Jall rats. *Neurobiol Aging.* 31:129–142.
- Kollen M, Stéphan A, Faivre-Bauman A, Loudes C, Sinet PM, Alliot J, Billard JM, Epelbaum J, Dutar P, Jouvenceau A. 2010b. Preserved memory capacities in aged Lou/C/Jall rats. *Neurobiol Aging.* 31:129–142.

- Korsós G, Horváth K, Lukács A, Vezér T, Glávits R, Fodor K, Fekete SG. 2018. Effects of accelerated human music on learning and memory performance of rats. *Appl Anim Behav Sci.* 202:94–99.
- Kreitzer AC, Malenka RC. 2008. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron.* 60:543–554.
- Krohn TC, Salling B, Hansen AK. 2011. How do rats respond to playing radio in the animal facility? *Lab Anim.* 45:141–144.
- Kuga GK, Muñoz VR, Gaspar RC, Nakandakari SCBR, da Silva ASR, Botezelli JD, Leme JAC de A, Gomes RJ, de Moura LP, Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. 2018. Impaired insulin signaling and spatial learning in middle-aged rats: The role of PTP1B. *Exp Gerontol.* 104:66–71.
- Kuhlmann BG, Touron DR. 2012. Mediator-based encoding strategies in source monitoring in young and older adults. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 38:1352–1364.
- Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. 1996. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci.* 16:2027–2033.
- Kukekov VG, Laywell ED, Suslov O, Davies K, Scheffler B, Thomas LB, O’Brien TF, Kusakabe M, Steindler DA. 1999. Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain. *Exp Neurol.* 156:333–344.
- Kumaran D, Maguire EA. 2005. The human hippocampus: cognitive maps or relational memory? *J Neurosci.* 25:7254–7259.
- La Joie R, Fouquet M, Mézenge F, Landeau B, Villain N, Mevel K, Pélerin A, Eustache F, Desgranges B, Chételat G. 2010. Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *Neuroimage.* 53:506–514.
- Lacoste MG, Ponce IT, Golini RL, Delgado SM, Anzulovich AC. 2017. Aging modifies daily variation of antioxidant enzymes and oxidative status in the hippocampus. *Exp Gerontol.* 88:42–50.
- Lamprecht R, LeDoux J. 2004. Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci.* 5:45–54.
- Latini-Corazzini L, Nesa MP, Ceccaldi M, Guedj E, Thinus-Blanc C, Cauda F, Dagata F, Péruch P. 2010. Route and survey processing of topographical memory during navigation. *Psychol Res.* 74:545–559.
- Laukka P. 2007. Uses of music and psychological well-being among the elderly. *J Happiness Stud.* 8:215–241.
- Leal-Galicia P, Castañeda-Bueno M, Quiroz-Baez R, Arias C. 2008. Long-term exposure to environmental enrichment since youth prevents recognition memory decline and increases synaptic plasticity markers in aging. *Neurobiol Learn Mem.* 90:511–518.
- Leal G, Comprido D, Duarte CB. 2014. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 76:639–656.
- Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L, Phillips SM, Gothe NP, Mailey E, Vieira-Potter VJ, Martin SA, Pence BD, Lin M, Parasuraman R, Greenwood PM, Fryxell KJ, Woods JA, McAuley E, Kramer AF, Erickson KI. 2014. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci.* 8:985.
- Lee H-K, Min SS, Gallagher M, Kirkwood A. 2005. NMDA receptor-independent long-term depression correlates with successful aging in rats. *Nat Neurosci.* 8:1657–1659.

- Lee I, Kesner RP. 2003. Time-dependent relationship between the dorsal hippocampus and the prefrontal cortex in spatial memory. *J Neurosci.* 23:1517–1523.
- Lee J, Duan W, Mattson MP. 2002. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem.* 82:1367–1375.
- Lee KS, Schottler F, Oliver M, Lynch G. 1980. Brief bursts of high-frequency stimulation produce two types of structural change in rat hippocampus. *J Neurophysiol.* 44:247–258.
- Lee R, Kermani P, Teng K, Hempsted B. 2001. Regulation of Cell Survival by Secreted Proneurotrophins.pdf. *Science* (80-). 294:1945–1948.
- Lee S, Kim B-K, Kim T, Ji E, Choi H. 2016. Music application alleviates short-term memory impairments through increasing cell proliferation in the hippocampus of valproic acid-induced autistic rat pups. *J Exerc Rehabil.* 12:148–155.
- Leger M, Paizanis E, Dzahini K, Quiedeville A, Bouet V, Cassel J-C, Freret T, Schumann-Bard P, Boulouard M. 2015. Environmental Enrichment Duration Differentially Affects Behavior and Neuroplasticity in Adult Mice. *Cereb Cortex.* 25:4048–4061.
- Leite MR, Wilhelm EA, Jesse CR, Brandão R, Nogueira CW. 2011. Protective effect of caffeine and a selective A2A receptor antagonist on impairment of memory and oxidative stress of aged rats. *Exp Gerontol.* 46:309–315.
- Lessmann V, Gottmann K, Malsangio M. 2003. Neurotrophin secretion: Current facts and future prospects. *Prog Neurobiol.* 69:341–374.
- Li C-Y, Wu SC, Sung F-C. 2002. Lifetime principal occupation and risk of cognitive impairment among the elderly. *Ind Health.* 40:7–13.
- Li W-J, Yu H, Yang J-M, Gao J, Jiang H, Feng M, Zhao Y-X, Chen Z-Y. 2010. Anxiolytic effect of music exposure on BDNF^{Met/Met} transgenic mice. *Brain Res.* 1347:71–79.
- Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming G, Gage FH. 2004. Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 44:399–421.
- Linden DEJ. 2007. The working memory networks of the human brain. *Neuroscientist.* 13:257–267.
- Linden M, Brédart S, Beerten A. 1994. Age-related differences in updating working memory. *Br J Psychol.* 85:145–152.
- Lindner MD. 1997. Reliability, distribution, and validity of age-related cognitive deficits in the Morris water maze. *Neurobiol Learn Mem.* 68:203–220.
- Lindner MD, Gribkoff VK. 1991. Relationship between performance in the morris water task, visual acuity, and thermoregulatory function in aged F-344 rats. *Behav Brain Res.* 45:45–55.
- Lithfous S, Dufour A, Després O. 2013. Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev.* 12:201–213.
- Liu PZ, Nusslock R. 2018a. Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Front Neurosci.* 12:52.
- Liu PZ, Nusslock R. 2018b. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci.* 12:1–6.

- Logan S, Owen D, Chen S, Chen W-J, Ungvari Z, Farley J, Csiszar A, Sharpe A, Loos M, Koopmans B, Richardson A, Sonntag WE. 2018. Simultaneous assessment of cognitive function, circadian rhythm, and spontaneous activity in aging mice. *GeroScience*. 40:123–137.
- Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. 2005. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*. 26:115–123.
- Lu B, Pang PT, Woo NH. 2005. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci*. 6:603–614.
- Lu H, Zou Q, Gu H, Raichle ME, Stein EA, Yang Y. 2012. Rat brains also have a default mode network. *Proc Natl Acad Sci*. 109:3979–3984.
- Lugert S, Basak O, Knuckles P, Haussler U, Fabel K, Götz M, Haas CA, Kempermann G, Taylor V, Giachino C. 2010. Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. *Cell Stem Cell*. 6:445–456.
- Luine V, Bowling D, Hearn M. 1990. Spatial memory deficits in aged rats: contributions of monoaminergic systems. *Brain Res*. 537:271–278.
- Lukaszewska I, Radulska A. 1994. Object recognition is not impaired in old rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 54:143–150.
- Lyketsos CG, Chen L-S, Anthony JC. 1999. Cognitive Decline in Adulthood: An 11.5-Year Follow-Up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *Am J Psychiatry*. 156:58–65.
- Mabry TR, McCarty R, Gold PE, Foster TC. 1996. Age and stress history effects on spatial performance in a swim task in Fischer-344 rats. *Neurobiol Learn Mem*. 66:1–10.
- Maguire E a., Burke T, Phillips J, Staunton H. 1996. Topographical disorientation following unilateral temporal lobe lesions in humans. *Neuropsychologia*. 34:993–1001.
- Maguire E a, Frackowiak RS, Frith CD. 1997. Recalling routes around london: activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci*. 17:7103–7110.
- Maletic-Savatic M, Malinow R, Svoboda K. 1999. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science*. 283:1923–1927.
- Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V. 2009. Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva. *Arch Oral Biol*. 54:689–695.
- Mandler G. 1980. Recognizing: The Judgement of Previous Occurrence. *Psychol Rev*. 87:252–271.
- Manns JR, Hopkins RO, Squire LR. 2003. Semantic Memory and the Human Hippocampus. *Neuron*. 38:127–133.
- Manton KG, Gu X, Lamb VL. 2006. Change in chronic disability from 1982 to 2004/2005 as measured by long-term changes in function and health in the U.S. elderly population. *Proc Natl Acad Sci*. 103:18374–18379.
- Maragno H, Rodella P, Da Silva Freitas J, Takase LF. 2015. The effects of acute and chronic administration of phosphatidylserine on cell proliferation and survival in the dentate gyrus of adult and middle-aged rats. *Brain Res*. 1609:72–81.
- Maragno H, Rodella P, Silva Freitas J da, Fernando Takase L. 2015. The effects of acute and chronic

- administration of phosphatidylserine on cell proliferation and survival in the dentate gyrus of adult and middle-aged rats. *Brain Res.* 1609:72–81.
- Marcus GF. 2012. Musicality: Instinct or Acquired Skill? *Top Cogn Sci.* 4:498–512.
- Marosi K, Mattson MP. 2014. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab.* 25:89–98.
- Marr D. 1971. Simple Memory: A Theory for Archicortex. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 262:23–81.
- Martin M, Hofer SM. 2004. Intraindividual variability, change, and aging: Conceptual and analytical issues. *Gerontology.* 50:7–11.
- Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, Fan G, Sun YE. 2003. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science.* 302:890–893.
- Masoro EJ. 1991. Use of rodents as models for the study of “normal aging”: Conceptual and practical issues. *Neurobiol Aging.* 12:639–643.
- Mattam U, Jagota A. 2014. Differential role of melatonin in restoration of age-induced alterations in daily rhythms of expression of various clock genes in suprachiasmatic nucleus of male Wistar rats. *Biogerontology.* 15:257–268.
- Mattson MP, Chan SL, Duan W. 2002. Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiol Rev.* 82:637–672.
- McGauran A-MT, Harvey D, Cunningham L, Craig S, Commins S. 2004. Retention of cue-based associations in the water maze is time-dependent and sensitive to disruption by rotating the starting position. *Behav Brain Res.* 151:255–266.
- McGuffin P. 2008. *The Quantitative and Molecular Genetics of Human Intelligence.* p. 243–259.
- McKay R. 1997. Stem cells in the central nervous system. *Science.* 276:66–71.
- McQuail JA, Frazier CJ, Bizon JL. 2015. Molecular aspects of age-related cognitive decline: the role of GABA signaling. *Trends Mol Med.* 21:450–460.
- Mella N, Grob E, Döll S, Ghisletta P, de Ribaupierre A. 2017. Leisure Activities and Change in Cognitive Stability: A Multivariate Approach. *Brain Sci.* 7:8–11.
- Ménard C, Quirion R. 2012. Successful cognitive aging in rats: a role for mGluR5 glutamate receptors, homer 1 proteins and downstream signaling pathways. *PLoS One.* 7:e28666.
- Meng B, Zhu S, Li S, Zeng Q, Mei B. 2009. Global view of the mechanisms of improved learning and memory capability in mice with music-exposure by microarray. *Brain Res Bull.* 80:36–44.
- Menon V, Levitin DJ. 2005. The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage.* 28:175–184.
- Metsis M, Timmusk T, Arenas E, Persson H. 1993. Differential usage of multiple brain-derived neurotrophic factor promoters in the rat brain following neuronal activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90:8802–8806.
- Mevel K, Grassiot B, Chételat G, Defer G, Desgranges B, Eustache F. 2010. Le réseau cérébral par défaut: Rôle cognitif et perturbations dans la pathologie. *Rev Neurol (Paris).* 166:859–872.

- Mikels JA, Larkin GR, Reuter-Lorenz PA, Carstensen LL. 2005. Divergent trajectories in the aging mind: Changes in working memory for affective versus visual information with age. *Psychol Aging*. 20:542–553.
- Ming G, Song H. 2005. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 28:223–250.
- Ming G, Song H. 2011. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron*. 70:687–702.
- Mitchell KJ, Johnson MK, Raye CL, Mather M, D’Esposito M. 2000. Aging and reflective processes of working memory: binding and test load deficits. *Psychol Aging*. 15:527–541.
- Mitchelmore C, Gede L. 2014. Brain Derived Neurotrophic Factor: epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Res*. 1586:162–172.
- Miyagawa H, Hasegawa M, Fukuta T, Amano M, Yamada K, Nabeshima T. 1998. Dissociation of impairment between spatial memory, and motor function and emotional behavior in aged rats. *Behav Brain Res*. 91:73–81.
- Mizoguchi K, Shoji H, Tanaka Y, Maruyama W, Tabira T. 2009. Age-related spatial working memory impairment is caused by prefrontal cortical dopaminergic dysfunction in rats. *Neuroscience*. 162:1192–1201.
- Moffat S. 2001. Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. *Neurobiol Aging*. 22:787–796.
- Mollenauer S, Bryson R, Robison M, Phillips C. 1992. Noise avoidance in the C57BL/6J mouse. *Anim Learn Behav*. 20:25–32.
- Morris R. 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 11:47–60.
- Morris RG. 2001. Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 356:1453–1465.
- Morse S, Butler A, Davis R, Soller I, Lubin F. 2015. Environmental Enrichment Reverses Histone Methylation Changes in the Aged Hippocampus and Restores Age-Related Memory Deficits. *Biology (Basel)*. 4:298–313.
- Mortera P, Herculano-Houzel S. 2012. Age-related neuronal loss in the rat brain starts at the end of adolescence. *Front Neuroanat*. 6:45.
- Moser MB, Moser EI, Forrest E, Andersen P, Morris RG. 1995. Spatial learning with a minislab in the dorsal hippocampus. *Proc Natl Acad Sci*. 92:9697–9701.
- Mott D, Lewis D. 1991. Facilitation of the induction of long-term potentiation by GABAB receptors. *Science (80-)*. 252:1718–1720.
- Moussard A, Bermudez P, Alain C, Tays W, Moreno S. 2016. Life-long music practice and executive control in older adults: An event-related potential study. *Brain Res*. 1642:146–153.
- Moy G, Millet P, Haller S, Baudois S, de Bilbao F, Weber K, Lövblad K, Lazeyras F, Giannakopoulos P, Delaloye C. 2011. Magnetic resonance imaging determinants of intraindividual variability in the elderly: Combined analysis of grey and white matter. *Neuroscience*. 186:88–93.

- Mu JS, Li WP, Yao ZB, Zhou XF. 1999. Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res.* 835:259–265.
- Munro CAM, Walling SG, Evans JH, Harley CW. 2001. β -adrenergic blockade in the dentate gyrus in vivo prevents high frequency-induced long-term potentiation of EPSP slope, but not long-term potentiation of population spike amplitude. *Hippocampus.* 11:322–328.
- Murphy BL, Arnsten AF, Goldman-Rakic PS, Roth RH. 1996. Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working memory performance in rats and monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:1325–1329.
- Musumeci G, Castrogiovanni P, Castorina S, Imbesi R, Szychlinska MA, Scuderi S, Loreto C, Giunta S. 2015. Changes in serotonin (5-HT) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in frontal cortex and hippocampus of aged rat treated with high tryptophan diet. *Brain Res Bull.* 119:12–18.
- Myerson J, Hale S, Rhee SH, Jenkins L. 1999. Selective interference with verbal and spatial working memory in young and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 54:P161-4.
- Myhrer T. 2003. Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: A meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res Rev.* 41:268–287.
- Nadel L, Moscovitch M. 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol.* 7:217–227.
- Nadel L, Ryan L, Hayes SM, Gilboa A, Moscovitch M. 2003. The role of the hippocampal complex in long-term episodic memory. *Int Congr Ser.* 1250:215–234.
- Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, Block GD. 2011. Age-Related Decline in Circadian Output. *J Neurosci.* 31:10201–10205.
- Nakashiba T, Cushman JD, Pelkey KA, Renaudineau S, Buhl DL, McHugh TJ, Barrera VR, Chittajallu R, Iwamoto KS, McBain CJ, Fanselow MS, Tonegawa S. 2012. Young Dentate Granule Cells Mediate Pattern Separation, whereas Old Granule Cells Facilitate Pattern Completion. *Cell.* 149:188–201.
- Naqshbandi M, Feeney MC, McKenzie TLB, Roberts WA. 2007. Testing for episodic-like memory in rats in the absence of time of day cues: Replication of Babb and Crystal. *Behav Processes.* 74:217–225.
- Neidl R, Schneider A, Bousiges O, Majchrzak M, Barbelivien A, de Vasconcelos AP, Dorgans K, Doussau F, Loeffler J-P, Cassel J-C, Boutillier A-L. 2016. Late-Life Environmental Enrichment Induces Acetylation Events and Nuclear Factor B-Dependent Regulations in the Hippocampus of Aged Rats Showing Improved Plasticity and Learning. *J Neurosci.* 36:4351–4361.
- Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. 1979. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia.* 6:305–323.
- Newman MC, Kaszniak AW. 2010. Spatial Memory and Aging: Performance on a Human Analog of the Morris Water Maze. *Aging, Neuropsychol Cogn (Neuropsychology, Dev Cogn Sect B).* 7:86–93.
- Newson RS, Kemps EB. 2005. General lifestyle activities as a predictor of current cognition and cognitive change in older adults: a cross-sectional and longitudinal examination. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 60:P113-20.
- Niell CM, Meyer MP, Smith SJ. 2004. In vivo imaging of synapse formation on a growing dendritic

- arbor. *Nat Neurosci.* 7:254–260.
- Nilsson L-G. 2003. Memory function in normal aging. *Acta Neurol Scand Suppl.* 179:7–13.
- Nithianantharajah J, Hannan AJ. 2006. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 7:697–709.
- Norris CM, Foster TC. 1999. MK-801 improves retention in aged rats: Implications for altered neural plasticity in age-related memory deficits. *Neurobiol Learn Mem.* 71:194–206.
- Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. 2012. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci.* 16:292–305.
- Nyberg L, Rönnlund M, Dixon RA, Maitland SB, Bäckman L, Wahlin Å, Nilsson LG. 2003. Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychol Aging.* 18:149–160.
- O’Callaghan RM, Griffin É W, Kelly Á M. 2009. Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus. *Hippocampus.* 19:1019–1029.
- O’Keefe J. 1999. Do hippocampal pyramidal cells signal non-spatial as well as spatial information? *Hippocampus.* 9:352–364.
- O’Keefe J, Nadel L. 1979. The hippocampus as a cognitive map. In: Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. *Behavioral and Brain Sciences.* Cambridge: Cambridge University Press. p. 487–494.
- O’Rourke NA, Cline HT, Fraser SE. 1994. Rapid remodeling of retinal arbors in the tectum with and without blockade of synaptic transmission. *Neuron.* 12:921–934.
- Ogura K, Ogawa M, Yoshida M. 1994. Effects of ageing on microglia in the normal rat brain: immunohistochemical observations. *Neuroreport.* 5:1224–1226.
- Ohashi S, Matsumoto M, Otani H, Mori K, Togashi H, Ueno K, Kaku A, Yoshioka M. 2002. Changes in synaptic plasticity in the rat hippocampo-medial prefrontal cortex pathway induced by repeated treatments with uvoxamine. *Anim Res.* i:131–138.
- Ohta H, Ni X-H, Matsumoto K, Watanabe H. 1991. Working Memory Deficit in Aged Rats in Delayed Nonmatching to Position Task and Effect of Physostigmine on Performance of Young and Aged Rats. *Jpn J Pharmacol.* 56:303–309.
- Oikkonen J, Onkamo P, Järvelä I, Kanduri C. 2016. Convergent evidence for the molecular basis of musical traits. *Sci Rep.* 6:39707.
- Oler JA, Markus EJ. 1998. Age-related deficits on the radial maze and in fear conditioning: Hippocampal processing and consolidation. *Hippocampus.* 8:402–415.
- Olton DS. 1979. Mazes, maps, and memory. *Am Psychol.* 34:583–596.
- Olton DS, Samuelson RJ. 1976. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J Exp Psychol Anim Behav Process.* 2:97–116.
- Otto T, Eichenbaum H. 1992. Complementary roles of the orbital prefrontal cortex and the perirhinal-entorhinal cortices in an odor-guided delayed-nonmatching-to-sample task. *Behav Neurosci.* 106:762–775.

- Owren MJ, Amoss RT, Rendall D. 2011. Two organizing principles of vocal production: Implications for nonhuman and human primates. *Am J Primatol.* 73:530–544.
- Ozawa T. 1997. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging. *Physiol Rev.* 77:425–464.
- Özçelik T, Rosenthal A, Francke U. 1991. Chromosomal mapping of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 genes in man and mouse. *Genomics.* 10:569–575.
- Paban V, Billard J-M, Bouet V, Freret T, Boulouard M, Chambon C, Loriod B, Alescio-Lautier B. 2013. Genomic transcriptional profiling in LOU/C/Jall rats identifies genes for successful aging. *Brain Struct Funct.* 218:1501–1512.
- Packard MG, McGaugh JL. 1996. Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol Learn Mem.* 65:65–72.
- Patapoutian A, Reichardt LF. 2001. Trk receptors: Mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol.* 11:272–280.
- Patel AD, Iversen JR, Bregman MR, Schulz I. 2009. Experimental Evidence for Synchronization to a Musical Beat in a Nonhuman Animal. *Curr Biol.* 19:827–830.
- Pattabiraman PP, Tropea D, Chiaruttini C, Tongiorgi E, Cattaneo A, Domenici L. 2005. Neuronal activity regulates the developmental expression and subcellular localization of cortical BDNF mRNA isoforms in vivo. *Mol Cell Neurosci.* 28:556–570.
- Pawela CP, Biswal BB, Cho YR, Kao DS, Li R, Jones SR, Schulte ML, Matloub HS, Hudetz AG, Hyde JS. 2008. Resting-state functional connectivity of the rat brain. *Magn Reson Med.* 59:1021–1029.
- Paxinos G, Watson C. 1986. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (2nd edn.). San Diego, Acad Press. 2.
- Peiffer AM, Shi L, Olson J, Brunso-Bechtold JK. 2010. Differential effects of radiation and age on diffusion tensor imaging in rats. *Brain Res.* 1351:23–31.
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. 1985. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods.* 14:149–167.
- Peng M-T, Jiang M-J, Hsü H-K. 1980. Changes in running-wheel activity, eating and drinking and their day/night distributions throughout the life span of the rat. *J Gerontol.* 35:339–347.
- Peretz I, Zatorre RJ. 2005. Brain Organization for Music Processing. *Annu Rev Psychol.* 56:89–114.
- Pérez-González D, Malmierca MS. 2014. Adaptation in the auditory system: an overview. *Front Integr Neurosci.* 8:1–10.
- Perovic M, Tesic V, Mladenovic Djordjevic A, Smiljanic K, Loncarevic-Vasiljkovic N, Ruzdijic S, Kanazir S. 2013. BDNF transcripts, proBDNF and proNGF, in the cortex and hippocampus throughout the life span of the rat. *Age (Dordr).* 35:2057–2070.
- Petzoldt AG, Sigrist SJ. 2014. Synaptogenesis. *Curr Biol.* 24:R1076–80.
- Phillips-Silver J, Trainor LJ. 2005. Psychology: Feeling the beat: Movement influences infant rhythm perception. *Science (80-).* 308:1430.

- Pisarska M, Mulchahey JJ, Welge JA, Geraciotti TD, Kasckow JW. 2000. Age-related alterations in emotional behaviors and amygdalar corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF-binding protein expression in aged Fischer 344 rats. *Brain Res.* 877:184–190.
- Platano D, Fattoretti P, Baliotti M, Bertoni-Freddari C, Aicardi G. 2008. Long-term visual object recognition memory in aged rats. *Rejuvenation Res.* 11:333–339.
- Poltyrev T, Keshet GI, Kay G, Weinstock M. 1996. Role of experimental conditions in determining differences in exploratory behavior of prenatally stressed rats. *Dev Psychobiol.* 29:453–462.
- Pomplun M, Silva EJ, Ronda JM, Cain SW, Münch MY, Czeisler CA, Duffy JF. 2012. The effects of circadian phase, time awake, and imposed sleep restriction on performing complex visual tasks: evidence from comparative visual search. *J Vis.* 12:14–14.
- Pooters T, Van der Jeugd A, Callaerts-Vegh Z, D’Hooge R. 2015. Telencephalic neurocircuitry and synaptic plasticity in rodent spatial learning and memory. *Brain Res.* 1621:294–308.
- Potter GG, Helms MJ, Plassman BL. 2008. Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life. *Neurology.* 70:1803–1808.
- Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, Boldogh I. 2010. Exercise plays a preventive role against Alzheimer’s disease. *J Alzheimer’s Dis.* 20:777–783.
- Radiske A, Rossato JI, Köhler CA, Gonzalez MC, Medina JH, Cammarota M. 2015. Requirement for BDNF in the reconsolidation of fear extinction. *J Neurosci.* 35:6570–6574.
- Rapp PR, Amaral DG. 1992. Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. *Trends Neurosci.* 15:340–345.
- Rapp PR, Rosenberg RA, Gallagher M. 1987. An evaluation of spatial information processing in aged rats. *Behav Neurosci.* 101:3–12.
- Rauscher FH, Robinson KD, Jens JJ. 1998. Improved maze learning through early music exposure in rats. *Neurol Res.* 20:427–432.
- Rawtaer I, Mahendran R, Chan HY, Lei F, Kua EH. 2018. A nonpharmacological approach to improve sleep quality in older adults. *Asia-Pacific Psychiatry.* 10:e12301.
- Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. 2004. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging.* 25:377–396.
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. 2005. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex.* 15:1676–1689.
- Rehfeld K, Müller P, Aye N, Schmicker M, Dordevic M, Kaufmann J, Hökelmann A, Müller NG. 2017. Dancing or Fitness Sport? The Effects of Two Training Programs on Hippocampal Plasticity and Balance Abilities in Healthy Seniors. *Front Hum Neurosci.* 11:1–9.
- Reynolds B a, Weiss S. 1992. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science.* 255:1707–1710.
- Roldan-Valadez E, García-Lázaro H, Lara-Romero R, Ramirez-Carmona R. 2012. Neuroanatomy of episodic and semantic memory in humans: A brief review of neuroimaging studies. *Neurol India.* 60:613.

- Rönnlund M, Nyberg L, Bäckman L, Nilsson L-G. 2005. Stability, Growth, and Decline in Adult Life Span Development of Declarative Memory: Cross-Sectional and Longitudinal Data From a Population-Based Study. *Psychol Aging*. 20:3–18.
- Rossi C, Angelucci A, Costantin L, Braschi C, Mazzantini M, Babbini F, Fabbri ME, Tessarollo L, Maffei L, Berardi N, Caleo M. 2006. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is required for the enhancement of hippocampal neurogenesis following environmental enrichment. *Eur J Neurosci*. 24:1850–1856.
- Roth TL, Sweatt JD. 2009. Regulation of chromatin structure in memory formation. *Curr Opin Neurobiol*. 19:336–342.
- Rouillard M, Audiffren M, Albinet C, Ali Bahri M, Garraux G, Collette F. 2017. Contribution of four lifelong factors of cognitive reserve on late cognition in normal aging and Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 39:142–162.
- Rowe JW, Kahn RL. 1987. Human aging: usual and successful. *Science*. 237:143–149.
- Rowe JW, Kahn RL. 1997. Successful aging. *Gerontologist*. 37:433–440.
- Rowe JW, Kahn RL. 1998. Successful aging. *Aging (Milano)*. 10:142–144.
- Ruby NF, Fernandez F, Garrett A, Klima J, Zhang P, Sapolsky R, Heller HC. 2013. Spatial memory and long-term object recognition are impaired by circadian arrhythmia and restored by the GABA_A antagonist pentylentetrazole. *PLoS One*. 8:e72433.
- Sabolek HR, Bunce JG, Giuliana D, Chrobak JJ. 2004. Within-subject memory decline in middle-aged rats: effects of intraseptal tacrine. *Neurobiol Aging*. 25:1221–1229.
- Saffran JR, Griepentrog GJ. 2001. Absolute pitch in infant auditory learning: evidence for developmental reorganization. *Dev Psychol*. 37:74–85.
- Sahay A, Scobie KN, Hill AS, O'Carroll CM, Kheirbek MA, Burghardt NS, Fenton AA, Dranovsky A, Hen R. 2011. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*. 472:466–470.
- Salami A, Pudas S, Nyberg L. 2014. Elevated hippocampal resting-state connectivity underlies deficient neurocognitive function in aging. *Proc Natl Acad Sci*. 111:17654–17659.
- Sales GD, Wilson KJ, Spencer KEV, Milligan SR. 1988. Environmental ultrasound in laboratories and animal houses: a possible cause for concern in the welfare and use of laboratory animals. *Lab Anim*. 22:369–375.
- Sallaberry C, Nunes F, Costa MS, Fioreze GT, Ardais AP, Botton PHS, Klaudat B, Forte T, Souza DO, Elisabetsky E, Porciúncula LO. 2013. Chronic caffeine prevents changes in inhibitory avoidance memory and hippocampal BDNF immunoccontent in middle-aged rats. *Neuropharmacology*. 64:153–159.
- Salthouse TA. 1994. The aging of working memory. *Neuropsychology*. 8:535–543.
- Salthouse TA. 2016. Aging Cognition Unconfounded by Prior Test Experience. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 71:49–58.
- Sampedro-Piquero P, Arias JL, Begega A. 2014. Behavioral testing-related changes in the expression of Synapsin I and glucocorticoid receptors in standard and enriched aged Wistar rats. *Exp Gerontol*. 58:292–302.

- Sampedro-Piquero P, De Bartolo P, Petrosini L, Zancada-Menendez C, Arias JL, Begega A. 2014. Astrocytic plasticity as a possible mediator of the cognitive improvements after environmental enrichment in aged rats. *Neurobiol Learn Mem.* 114:16–25.
- Satz P. 1993. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology.* 7:273–295.
- Scali C, Casamenti F, Pazzagli M, Bartolini L, Pepeu G. 1994. Nerve growth factor increases extracellular acetylcholine levels in the parietal cortex and hippocampus of aged rats and restores object recognition. *Neurosci Lett.* 170:117–120.
- Schachner A, Brady TF, Pepperberg IM, Hauser MD. 2009. Spontaneous motor entrainment to music in multiple vocal mimicking species. *Curr Biol.* 19:831–836.
- Schaie KW. 1993. The Seattle Longitudinal Study: a thirty-five-year inquiry of adult intellectual development. *Z Gerontol.* 26:129–137.
- Schoenbaum G, Nugent S, Saddoris MP, Gallagher M. 2002. Teaching old rats new tricks: age-related impairments in olfactory reversal learning. *Neurobiol Aging.* 23:555–564.
- Segovia G, Del Arco A, de Blas M, Garrido P, Mora F. 2008. Effects of an enriched environment on the release of dopamine in the prefrontal cortex produced by stress and on working memory during aging in the awake rat. *Behav Brain Res.* 187:304–311.
- Segovia G, Yagüe AG, García-Verdugo JM, Mora F. 2006. Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats. *Brain Res Bull.* 70:8–14.
- Seib DRM, Corsini NS, Ellwanger K, Plaas C, Mateos A, Pitzer C, Niehrs C, Celikel T, Martin-Villalba A. 2013. Loss of Dickkopf-1 restores neurogenesis in old age and counteracts cognitive decline. *Cell Stem Cell.* 12:204–214.
- Sengupta P. 2013. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med.* 4:624–630.
- Seri B, García-Verdugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. 2001. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci.* 21:7153–7160.
- Sheikhi S, Saboory E. 2015. Neuroplasticity changes of rat brain by musical stimuli during fetal period. *Cell J.* 16:448–455.
- Sherman SM, Mumford JA, Schnyer DM. 2015. Hippocampal activity mediates the relationship between circadian activity rhythms and memory in older adults. *Neuropsychologia.* 75:617–625.
- Shors TJ, Townsend DA, Zhao M, Kozorovitskiy Y, Gould E. 2002. Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus.* 12:578–584.
- Siegel. 1988. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences.* In: *Encyclopedia of Research Design.* 2455 Teller Road, Thousand Oaks California 91320 United States: SAGE Publications, Inc.
- Siette J, Westbrook RF, Cotman C, Sidhu K, Zhu W, Sachdev P, Valenzuela MJ. 2013. Age-Specific Effects of Voluntary Exercise on Memory and the Older Brain. *Biol Psychiatry.* 73:435–442.
- Silhol M, Arancibia S, Maurice T, Tapia-Arancibia L. 2007. Spatial memory training modifies the expression of brain-derived neurotrophic factor tyrosine kinase receptors in young and aged rats. *Neuroscience.* 146:962–973.

- Silhol M, Bonnichon V, Rage F, Tapia-Arancibia L. 2005. Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neuroscience*. 132:613–624.
- Ska B, Joannette Y. 2006. Normal Et Cognition. *Medecine/Sciences*. 22:284–287.
- Skene PJ, Illingworth RS, Webb S, Kerr ARW, James KD, Turner DJ, Andrews R, Bird AP. 2010. Neuronal MeCP2 is expressed at near histone-octamer levels and globally alters the chromatin state. *Mol Cell*. 37:457–468.
- Sloan HL, Good M, Dunnett SB. 2006. Double dissociation between hippocampal and prefrontal lesions on an operant delayed matching task and a water maze reference memory task. *Behav Brain Res*. 171:116–126.
- Smith AD. 1977. Adult age differences in cued recall. *Dev Psychol*. 13:326–331.
- Smith JD. 2000. Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases. *Ann Med*. 32:118–127.
- Smith M Lou. 1988. Recall of spatial location by the amnesic patient H.M. *Brain Cogn*. 7:178–183.
- Smith ML, Milner B. 1981. The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*. 19:781–793.
- Smith ML, Milner B. 1989. Right hippocampal impairment in the recall of spatial location: encoding deficit or rapid forgetting? *Neuropsychologia*. 27:71–81.
- Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Strauman TA, Welsh-bohmer K, Jeffrey N, Sherwood A. 2011. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 72:239–252.
- Snyder JS, Hong NS, McDonald RJ, Wojtowicz JM. 2005. A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience*. 130:843–852.
- Soffié M, Hahn K, Terao E, Eclancher F. 1999. Behavioural and glial changes in old rats following environmental enrichment. *Behav Brain Res*. 101:37–49.
- Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A. 2018. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 555:377–381.
- Souchay C, Moulin CJA, Clarys D, Taconnat L, Isingrini M. 2007. Diminished episodic memory awareness in older adults: Evidence from feeling-of-knowing and recollection. *Conscious Cogn*. 16:769–784.
- Speisman RB, Kumar A, Rani A, Foster TC, Ormerod BK. 2013. Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. *Brain Behav Immun*. 28:25–43.
- Speisman RB, Kumar A, Rani A, Pastoriza JM, Severance JE, Foster TC, Ormerod BK. 2013a. Environmental enrichment restores neurogenesis and rapid acquisition in aged rats. *Neurobiol Aging*. 34:263–274.
- Speisman RB, Kumar A, Rani A, Pastoriza JM, Severance JE, Foster TC, Ormerod BK. 2013b. Environmental enrichment restores neurogenesis and rapid acquisition in aged rats. *Neurobiol Aging*. 34:263–274.

- Squire LR. 1987. *Memory and Brain*, New-York, Oxford University Press.
- Squire LR. 2009. Memory and brain systems: 1969-2009. *J Neurosci.* 29:12711–12716.
- Squire LR, Zola-Morgan S. 1985. The Neuropsychology of Memory: New Links between Humans and Experimental Animals. *Ann N Y Acad Sci.* 444:137–149.
- Squire LR, Zola-Morgan S. 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science.* 253:1380–1386.
- Squire LR, Zola SM. 1998. Episodic Memory , Semantic Memory , and Amnesia. 211:205–211.
- St George-Hyslop PH. 2000. Genetic factors in the genesis of Alzheimer’s disease. *Ann N Y Acad Sci.* 924:1–7.
- Stein LR, O’Dell KA, Funatsu M, Zorumski CF, Izumi Y. 2016. Short-term environmental enrichment enhances synaptic plasticity in hippocampal slices from aged rats. *Neuroscience.* 329:294–305.
- Stern Y. 2002. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 8:448–460.
- Stone WS, Rudd RJ, Gold PE. 1992. Glucose attenuation of deficits in spontaneous alternation behavior and augmentation of relative brain 2-deoxyglucose uptake in old and scopolamine-treated mice. *Psychobiology.* 20:270–279.
- Stouffer EM, Heisey JL. 2013. Latent learning of spatial information is impaired in middle-aged rats. *Dev Psychobiol.* 55:309–315.
- Strong J V, Mast BT. 2018. The cognitive functioning of older adult instrumental musicians and non-musicians. *Aging, Neuropsychol Cogn.* 6:1–20.
- Sutoo D, Akiyama K. 2004. Music improves dopaminergic neurotransmission: demonstration based on the effect of music on blood pressure regulation. *Brain Res.* 1016:255–262.
- Suwabe K, Byun K, Hyodo K, Reagh ZM, Roberts JM, Matsushita A, Saotome K, Ochi G, Fukuie T, Suzuki K, Sankai Y, Yassa MA, Soya H. 2018. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1–6.
- Suzuki WA. 1996. Neuroanatomy of the monkey entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices: Organization of cortical inputs and interconnections with amygdala and striatum. *Semin Neurosci.* 8:3–12.
- Suzuki WA, Amaral DG. 1994. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol.* 350:497–533.
- Taaseh N, Yaron A, Nelken I. 2011. Stimulus-specific adaptation and deviance detection in the rat auditory cortex. *PLoS One.* 6:e23369.
- Taillade M, N’Kaoua B, Pala PA, Sauzéon H. 2014. Cognition spatiale et vieillissement : les nouveaux éclairages offerts par les études utilisant la réalité virtuelle Spatial cognition and aging: new insights provided by virtual reality-based studies. *Rev Neuropsychol.* 6:36–47.
- Taillade M, N’Kaoua B, Sauzéon H. 2016. Age-related differences and cognitive correlates of self-reported and direct navigation performance: The Effect of Real and Virtual Test Conditions Manipulation. *Front Psychol.* 6:1–12.
- Tang H, Wang Y, Xie L, Mao X, Won SJ, Galvan V, Jin K. 2009. Effect of neural precursor proliferation

- level on neurogenesis in rat brain during aging and after focal ischemia. *Neurobiol Aging*. 30:299–308.
- Tao X, Finkbeiner S, Arnold DB, Shaywitz AJ, Greenberg ME. 1998. Ca²⁺ influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron*. 20:709–726.
- Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. 2008. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev*. 59:201–220.
- Teng HK. 2005. ProBDNF Induces Neuronal Apoptosis via Activation of a Receptor Complex of p75NTR and Sortilin. *J Neurosci*. 25:5455–5463.
- Timmusk T, Persson H, Metsis M. 1994. Analysis of transcriptional initiation and translatability of brain-derived neurotrophic factor mRNAs in the rat brain. *Neurosci Lett*. 177:27–31.
- Touyarot K, Bonhomme D, Roux P, Alfos S, Lafenêtre P, Richard E, Higuieret P, Pallet V. 2013a. A mid-life vitamin A supplementation prevents age-related spatial memory deficits and hippocampal neurogenesis alterations through CRABP-I. *PLoS One*. 8:e72101.
- Touyarot K, Bonhomme D, Roux P, Alfos S, Lafenêtre P, Richard E, Higuieret P, Pallet V. 2013b. A mid-life vitamin A supplementation prevents age-related spatial memory deficits and hippocampal neurogenesis alterations through CRABP-I. *PLoS One*. 8:e72101.
- Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW, Feng G, Sanes JR, Welker E, Svoboda K. 2002. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*. 420:788–794.
- Trainor LJ, Tsang CD, Cheung VHW. 2002. Preference for Sensory Consonance in 2- and 4-Month-Old Infants. *Music Percept*. 20:187–194.
- Tran T, Gallagher M, Kirkwood A. 2018. Enhanced postsynaptic inhibitory strength in hippocampal principal cells in high-performing aged rats. *Neurobiol Aging*. 70:92–101.
- Tulving and Donaldson. 1972. *Episodic and semantic memory*, New York: Academic Press.
- Tulving E, Markowitsch HJ. 1998. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*. 8:198–204.
- Turpin FR, Potier B, Dulong JR, Sinet P-M, Alliot J, Olier SHR, Dutar P, Epelbaum J, Mothet J-P, Billard J-M. 2011. Reduced serine racemase expression contributes to age-related deficits in hippocampal cognitive function. *Neurobiol Aging*. 32:1495–1504.
- Uylings HBM, Groenewegen HJ, Kolb B. 2003. Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res*. 146:3–17.
- Valentinuzzi VS, Scarbrough K, Takahashi JS, Turek FW. 1997. Effects of aging on the circadian rhythm of wheel-running activity in C57BL/6 mice. *Am J Physiol*. 273:R1957-64.
- Valero J, Bernardino L, Cardoso FL, Silva AP, Fontes-Ribeiro C, Ambrósio AF, Malva JO. 2017. Impact of Neuroinflammation on Hippocampal Neurogenesis: Relevance to Aging and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 60:S161–S168.
- Van Der Staay FJ, De Jonge M. 1993. Effects of age on water escape behavior and on repeated acquisition in rats. *Behav Neural Biol*. 60:33–41.
- van Groen T, Kadish I, Wyss JM. 2002. Old rats remember old tricks; memories of the water maze persist for 12 months. *Behav Brain Res*. 136:247–255.

- Van Strien NM, Cappaert NLM, Witter MP. 2009. The anatomy of memory: An interactive overview of the parahippocampal- hippocampal network. *Nat Rev Neurosci.* 10:272–282.
- Vanzella C, Neves JD, Vizuete AF, Aristimunha D, Kolling J, Longoni A, Gonçalves CAS, Wyse ATS, Netto CA. 2017. Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factors and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats. *Behav Brain Res.* 334:78–85.
- Vaquero L, Hartmann K, Ripollés P, Rojo N, Sierpowska J, François C, Càmara E, van Vugt FT, Mohammadi B, Samii A, Münte TF, Rodríguez-Fornells A, Altenmüller E. 2016. Structural neuroplasticity in expert pianists depends on the age of musical training onset. *Neuroimage.* 126:106–119.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. 1997. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science.* 277:376–380.
- Vaughan JR, Davis MB, Wood NW. 2001. Genetics of Parkinsonism: a review. *Ann Hum Genet.* 65:111–126.
- Veena J, Rao BSS, Srikumar BN. 2011. Regulation of adult neurogenesis in the hippocampus by stress, acetylcholine and dopamine. *J Nat Sci Biol Med.* 2:26–37.
- Viana LC, Lima CM, Oliveira MA, Borges RP, Cardoso TT, Almeida INF, Diniz DG, Bento-Torres J, Pereira A, Batista-de-Oliveira M, Lopes AAC, Silva RFM, Abadie-Guedes R, Amâncio dos Santos A, Lima DSC, Vasconcelos PFC, Cunningham C, Guedes RCA, Picanço-Diniz CW. 2013. Litter size, age-related memory impairments, and microglial changes in rat dentate gyrus: Stereological analysis and three dimensional morphometry. *Neuroscience.* 238:280–296.
- Vila-Luna S, Cabrera-Isidoro S, Vila-Luna L, Juárez-Díaz I, Bata-García JL, Alvarez-Cervera FJ, Zapata-Vázquez RE, Arankowsky-Sandoval G, Heredia-López F, Flores G, Góngora-Alfaro JL. 2012. Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience.* 202:384–395.
- Walf AA, Frye CA. 2007. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc.* 2:322–328.
- Wang J, Shou J, Chen X. 2000. Dickkopf-1, an inhibitor of the Wnt signaling pathway, is induced by p53. *Oncogene.* 19:1843–1848.
- Warrington EK. 1975. The Selective Impairment of Semantic Memory. *Q J Exp Psychol.* 27:635–657.
- Warrington EK, Shallice T. 1969. The selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Brain.* 92:885–896.
- Watanabe T, Yagishita S, Kikyo H. 2008. Memory of music: Roles of right hippocampus and left inferior frontal gyrus. *Neuroimage.* 39:483–491.
- Webster MJ, Herman MM, Kleinman JE, Shannon Weickert C. 2006. BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expr Patterns.* 6:941–951.
- West MJ, Gundersen HJG. 1990. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J Comp Neurol.* 296:1–22.

- West R, Murphy KJ, Armilio ML, Craik FIM, Stuss DT. 2002. Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. *Brain Cogn.* 49:402–419.
- Willig F, Palacios A, Monmaur P, M’Harzi M, Laurent J, Delacour J. 1987. Short-term memory, exploration and locomotor activity in aged rats. *Neurobiol Aging.* 8:393–402.
- Wimmer ME, Rising J, Galante RJ, Wyner A, Pack AI, Abel T. 2013. Aging in mice reduces the ability to sustain sleep/wake states. *PLoS One.* 8:e81880.
- Winocur G, Moscovitch M, Bontempi B. 2010. Memory formation and long-term retention in humans and animals: Convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia.* 48:2339–2356.
- Winocur G, Moscovitch M, Rosenbaum RS, Sekeres M. 2010. A study of remote spatial memory in aged rats. *Neurobiol Aging.* 31:143–150.
- Wolbers T, Hegarty M. 2010. What determines our navigational abilities? *Trends Cogn Sci.* 14:138–146.
- Wu L, Wells D, Tay J, Mendis D, Abbott MA, Barnitt A, Quinlan E, Heynen A, Fallon JR, Richter JD. 1998. CPEB-mediated cytoplasmic polyadenylation and the regulation of experience-dependent translation of α -CaMKII mRNA at synapses. *Neuron.* 21:1129–1139.
- Wu P-Y, Huang M-L, Lee W-P, Wang C, Shih W-M. 2017. Effects of music listening on anxiety and physiological responses in patients undergoing awake craniotomy. *Complement Ther Med.* 32:56–60.
- Xing Y, Chen W, Wang Y, Jing W, Gao S, Guo D, Xia Y, Yao D. 2016. Music exposure improves spatial cognition by enhancing the BDNF level of dorsal hippocampal subregions in the developing rats. *Brain Res Bull.* 121:131–137.
- Xing Y, Qin Y, Jing W, Zhang Y, Wang Y, Guo D, Xia Y, Yao D. 2016. Exposure to Mozart music reduces cognitive impairment in pilocarpine-induced status epilepticus rats. *Cogn Neurodyn.* 10:23–30.
- Xing Y, Xia Y, Kendrick K, Liu X, Wang M, Wu D, Yang H, Jing W, Guo D, Yao D. 2016. Mozart, Mozart Rhythm and Retrograde Mozart Effects: Evidences from Behaviours and Neurobiology Bases. *Sci Rep.* 6:18744.
- Yamamoto M, Wada-Isoe K, Yamashita F, Nakashita S, Kishi M, Tanaka K, Yamawaki M, Nakashima K. 2017. Association between exercise habits and subcortical gray matter volumes in healthy elderly people: A population-based study in Japan. *eNeurologicalSci.* 7:1–6.
- Yamazaki Y, Hamaue N, Sumikawa K. 2002. Nicotine compensates for the loss of cholinergic function to enhance long-term potentiation induction. *Brain Res.* 946:148–152.
- Yang S, Megill A, Ardiles AO, Ransom S, Tran T, Koh MT, Lee H-K, Gallagher M, Kirkwood A. 2013. Integrity of mGluR-LTD in the associative/commissural inputs to CA3 correlates with successful aging in rats. *J Neurosci.* 33:12670–12678.
- Yang YJ, Chen HB, Wei B, Wang W, Zhou PL, Zhan JQ, Hu MR, Yan K, Hu B, Yu B. 2015. Cognitive decline is associated with reduced surface GluR1 expression in the hippocampus of aged rats. *Neurosci Lett.* 591:176–181.
- Ylikoski R, Ylikoski A, Keskiavaara P, Tilvis R, Sulkava R, Erkinjuntti T. 1999. Heterogeneity of cognitive

-
- profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risk for cognitive decline. *Eur J Neurol.* 6:645–652.
- Yoon H-G, Chan DW, Reynolds AB, Qin J, Wong J. 2003. N-CoR mediates DNA methylation-dependent repression through a methyl CpG binding protein Kaiso. *Mol Cell.* 12:723–734.
- Yoon T, Okada J, Jung MW, Kim JJ. 2008. Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats. *Learn Mem.* 15:97–105.
- Zatorre RJ, Gandour JT. 2008. Neural specializations for speech and pitch: moving beyond the dichotomies. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 363:1087–1104.
- Zhang Y, Ng HH, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Bird A, Reinberg D. 1999. Analysis of the NuRD subunits reveals a histone deacetylase core complex and a connection with DNA methylation. *Genes Dev.* 13:1924–1935.
- Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung H-D, Anders D, Lang UE, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT, Hellweg R. 2007. Serum neurotrophins—A study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging.* 28:1436–1445.
- Zimmerman JA, Malloy V, Krajcik R, Orentreich N. 2003. Nutritional control of aging. *Exp Gerontol.* 38:47–52.
- Zola-Morgan S, Squire LR. 1993. Neuroanatomy of Memory. *Annu Rev Neurosci.* 16:547–563.

Effets d'une exposition chronique à la musique sur le vieillissement chez le rat Wistar

Le déclin cognitif associé au vieillissement chez l'Homme, impacte fortement la vie quotidienne des personnes âgées. Si la pratique musicale apparaît comme une activité de loisir prometteuse pour le maintien d'un bon fonctionnement cognitif au cours du vieillissement, les mécanismes neurobiologiques sous-jacents sont à l'heure actuelle, mal connus. L'objectif de ce travail a donc été d'étudier les effets d'une exposition tardive et chronique à la musique sur les performances comportementales et certains processus neurobiologiques au cours du vieillissement chez le rat Wistar. Si quelques études rapportent qu'une exposition à la musique améliore les performances d'apprentissage et de mémoire, associé à une augmentation de la neurogenèse hippocampique et du BDNF chez le rongeur jeune adulte, il n'en existe aucune qui se soit intéressée à ces effets chez le rongeur âgé. Des rats d'âge médian ont été répartis dans 2 groupes, l'un exposé à de la musique et l'autre à du bruit blanc, puis inclus dans une étude longitudinale, au cours de laquelle les performances comportementales ont été évaluées jusqu'à l'âge de 24 mois, suivi d'analyses biologiques. Ainsi, nous avons pu montrer qu'une exposition chronique à la musique démarrant à un âge médian, réduit le déclin cognitif associé au vieillissement. En revanche, la neurogenèse hippocampique et le BDNF n'apparaissent pas comme des mécanismes neurobiologiques potentiels impactés par la musique chez le rat âgé.

Effects of chronic music exposure on age-related cognitive decline in Wistar rats

Cognitive decline associated to aging impacts daily life of elderly. While the music practice appears as promising leisure activity to prevent cognitive decline in elder, little is known about the neurobiological mechanisms involved. The aim of this work was to study the effects of music exposure on behavioral performances and some neurobiological processes across aging in rats. Indeed, improved behavioral performances together with an increased hippocampal neurogenesis and a higher BDNF expression were reported after music exposure in both young and adult animals. Yet, no study has so far investigated these effects in aged rats. After a fine appraisal of the cognitive state in middle-aged Wistar rats (15 months), they were divided in two groups, exposed either to classic music or to white noise. Thereafter, a longitudinal follow up of 9 months was performed. We observed for the first time that chronic music exposure alleviated age-related cognitive decline. However, contrary to what was observed in adult animals, we did not reported any differences in age-related changes of hippocampal neurogenesis and BDNF expression. These promising results of a beneficial effect of music exposure in the field of aging still lay open the question about the underlying mechanisms in the context of aging of the beneficial effect of music exposure.

Mots clés : Vieillissement, Rat Wistar, Exposition à la musique, Analyse comportementale, Neurogenèse hippocampique, BDNF

Discipline : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Laboratoire : UMR-S 1075 – Mobilités : vieillissement, pathologie, santé, COMETE
Université de Cane Normandie, UFR des Sciences Pharmaceutiques
Campus Jules Horowitz, Boulevard Becquerel, 14032 Caen.