



HAL
open science

**L'enrichissement olfactif au cours du vieillissement :
implication de la Noradrénaline et modèle de réserve
cognitive**

Claire Terrier

► **To cite this version:**

Claire Terrier. L'enrichissement olfactif au cours du vieillissement : implication de la Noradrénaline et modèle de réserve cognitive. Neurosciences. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1267 . tel-02006807

HAL Id: tel-02006807

<https://theses.hal.science/tel-02006807>

Submitted on 4 Feb 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.



N°d'ordre NNT : xxx

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale Neurosciences et Cognition (ED 476 - NSCo)

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 27/11/2018, par :

Claire TERRIER

**L'enrichissement olfactif au cours du
vieillessement :
implication de la Noradrénaline et
modèle de réserve cognitive**

Devant le jury composé de :

Dr. MATHIS, Chantal (Directrice de Recherche HDR CNRS)

Rapporteuse

Pr. MOYSE Emmanuel (Professeur des Universités, Université de Tours)

Rapporteur

Pr. TREMBLEAU Alain (Professeur des Universités, Université de la Sorbonne Paris)

Examineur

Pr. MACALUSO Emiliano (Professeur des Universités, Université Claude Bernard Lyon1)

Examineur

Pr. DIDIER Anne (Professeur des Université, Université Claude Bernard Lyon1)

Directrice de thèse

Dr. RICHARD Marion (Maître de Conférences, Université Claude Bernard Lyon1)

Co-directrice de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme C. FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y.VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. le Professeur E.PERRIN

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Tout d'abord je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury qui a accepté d'évaluer mon travail de thèse. Je remercie le Dr. Chantal Mathis et le Pr. Emmanuel Moyse pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse et d'avoir consacré du temps à la lecture de mon travail. Je remercie également le Pr. Alain Trembleau et le Pr. Emiliano Macaluso d'avoir consenti à être examinateurs.

Je voudrais remercier grandement ma directrice de thèse, le Pr. Anne Didier, et ma co-directrice de thèse, le Dr. Marion Richard pour toute leur aide. Après avoir essuyé quelques échecs, vous avez cru en moi et vous m'avez permis de réaliser une thèse. Je suis ravie d'avoir travaillé en votre compagnie car outre votre appui scientifique, vous avez toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

Je voudrais également remercier les membres de mon équipe pour leur bonne humeur et leur soutien. Merci Jérémy et Maëllie pour les raclettes clandestines du samedi midi qui, j'en suis sûre, ont participé à notre bien-être physique et mental! En tout cas, cela nous a permis au moins d'endurer les week-ends de manips. Même si je n'ai pas eu beaucoup l'occasion de travailler avec toi, Nathalie, les petits moments partagés lors du repas de midi ou pendant le congrès de l'AchemS m'ont permis de décompresser, alors, merci beaucoup! Merci aussi à Cédric, pour les « after work » et nos longues discussions sur le sens de la vie et notre amour commun de la recherche.

Je remercie aussi ma famille, mon chéri et mes amis. Merci Stéphane tu as été juste parfait. Tu m'as soutenu tout au long de ma thèse et reboosté quand il le fallait. Merci à ma sœur, mon beau-frère et mon père pour les week-ends à la campagne à me cocooner et me redonner les forces nécessaires. Merci à mes amis et plus particulièrement à Anne, Francesca et Mylène qui m'ont permis de souffler et décompresser quand j'en avais le plus besoin. Je vous aime !

L'enrichissement olfactif au cours du vieillissement :
implication de la Noradrénaline et modèle de réserve cognitive

Résumé	5
Summary.....	6
Liste des abréviations	7
Introduction	9
I. Vieillessement cérébral.....	11
A. Chez l'Homme	11
a. Les déficits cognitifs liés à l'âge	11
i. Fonctions exécutives	11
ii. Mémoire de travail et mémoire épisodique	12
iii. Mémoire spatiale	13
iv. Flexibilité.....	14
b. Compensation et dédifférenciation des réseaux neuronaux au cours du vieillissement	16
c. Les déficits sensoriels liés à l'âge.....	17
i. Déficiets visuels et auditifs	18
ii. Déficiets olfactifs	18
B. Chez le rongeur	21
a. Les déficits cognitifs liés à l'âge	21
i. Mémoire de travail et mémoire épisodique	22
ii. Mémoire spatiale	23
iii. Flexibilité.....	26
b. Les déficits olfactifs.....	29
i. Détection olfactive.....	29
ii. Discrimination olfactive	29
iii. Mémoire olfactive	30
iv. Altérations périphériques du système olfactif.....	31
c. Plasticité cellulaire et synaptique au cours du vieillissement	32
i. Altérations structurelles et fonctionnelles du cortex frontal.....	32
ii. Altérations structurelles et fonctionnelles de l'hippocampe.....	33
C. Les stratégies de lutte contre le vieillissement cérébral.....	35
a. La réserve cognitive.....	36

i.	Origine du concept de réserve cognitive	36
ii.	Bases neurales de la réserve cognitive	37
b.	La Noradrénaline, un support de la réserve cognitive?	40
i.	Anatomie du système noradrénergique cérébral	40
ii.	Activité électrique des neurones noradrénergiques.....	41
iii.	Rôles physiologiques du système noradrénergique.....	42
iv.	Mécanismes d'action de la Noradrénaline.....	44
v.	Théorie noradrénergique de la réserve cognitive	45
II.	Le bulbe olfactif comme outil pour étudier la théorie noradrénergique de la réserve cognitive.....	49
A.	Organisation anatomo-fonctionnelle.....	49
a.	Structure du bulbe olfactif.....	49
b.	Traitement de l'information au sein du bulbe olfactif.....	50
c.	Transmission de l'information olfactive vers les centres supérieurs.....	51
B.	Influence de la Noradrénaline sur le fonctionnement du bulbe olfactif ...	52
a.	Le bulbe olfactif, une région richement innervée par les fibres noradrénergiques.....	52
b.	La Noradrénaline, neuromodulateur important pour le traitement de l'information olfactive .	53
c.	Les effets comportementaux de la Noradrénaline	54
d.	La Noradrénaline, modulateur de la neurogenèse	55
i.	La neurogenèse bulbaire adulte	55
ii.	Neurogenèse adulte et apprentissage	57
C.	Le bulbe olfactif et le vieillissement normal	59
III.	Hypothèses de travail et objectifs de la thèse	60
	Etude 1.....	63
	Etude 2.....	87
	Discussion.....	123
I.	Rôle de la NA dans le maintien des capacités de discrimination olfactive et la plasticité structurale au cours du vieillissement.....	125
A.	Quel neurotransmetteur est mis en jeu par la stimulation optogénétique des fibres du LC ?.....	126
B.	Bases cellulaires de l'amélioration de la discrimination olfactive.....	127
II.	Effet d'un enrichissement olfactif tout au long de la vie sur les performances cognitives de la souris	129

A.	Dégradation des performances cognitives au cours du vieillissement ...	129
B.	Effets bénéfiques de l'enrichissement olfactif tout au long de la vie.....	130
III.	Bases neurales de la réserve cognitive.....	131
A.	La Noradrénaline, médiateur des effets de l'enrichissement olfactif répété tout au long de la vie ?	131
B.	Actions possibles de la Noradrénaline sur les différents réseaux neuronaux	132
IV.	Conclusion générale et perspectives	134
	Bibliographie	137

Résumé

Le vieillissement est un phénomène biologique complexe et inévitable associé à un déclin progressif des fonctions cognitives, sensorielles et motrices qui affecte la qualité de vie et la santé des sujets âgés. Le vieillissement normal s'accompagne de changements structuraux et fonctionnels, conduisant au déclin cognitif. Parmi ces changements, les altérations du système noradrénergique semblent contribuer de façon significative aux déficits cognitifs. Inversement, le maintien de l'intégrité du *Locus Coeruleus* semble participer à la préservation des performances. Par ailleurs, une stratégie pour promouvoir le bien vieillir propose de booster la réserve cognitive associée à un haut niveau de stimulation cérébrale et à des modulations de l'activation et de la connectivité cérébrales chez l'humain. Chez les rongeurs, l'enrichissement environnemental promouvant les stimulations sensorielles, l'activité motrice et les interactions sociales, mime les conditions de mise en place de la réserve cognitive chez l'homme et a largement montré ses effets bénéfiques sur la cognition.

Les objectifs de cette thèse sont premièrement, d'étudier le rôle de la NA dans le maintien de la plasticité structurale et des capacités de discrimination olfactive chez la souris âgée, puis dans un second temps de tester l'enrichissement olfactif comme modèle de construction de la réserve cognitive.

Dans une première étude, nous avons utilisé le modèle d'apprentissage perceptif olfactif pour étudier la contribution de la Noradrénaline au maintien de la plasticité structurale et des performances cognitives au cours du vieillissement chez la souris. Cet apprentissage consiste en une amélioration de la discrimination entre deux odorants proches sur le plan perceptif après une exposition répétée à ces odorants. Nos résultats suggèrent que la libération de Noradrénaline dans le bulbe olfactif via une stimulation optogénétique des fibres issues du *Locus Coeruleus* maintient les capacités de discrimination au cours du vieillissement. Nos données révèlent aussi une forme de plasticité du réseau noradrénergique dans le bulbe olfactif âgé. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'une contribution importante de la Noradrénaline au bien vieillir cérébral.

Dans une deuxième étude, nous avons utilisé une stratégie basée sur un enrichissement olfactif, manipulation capable de mobiliser la Noradrénaline, proposé tout au long de la vie de l'animal, dans le but de permettre le développement d'une réserve cognitive. Nos résultats montrent qu'un tel enrichissement améliore les capacités de discrimination olfactive même à un âge avancé. De façon intéressante, les performances non olfactives de mémoire spatiale et de flexibilité sont aussi améliorées. Ces résultats indiquent que les effets bénéfiques de l'enrichissement s'étendent au-delà de la sphère olfactive et incluent des bénéfices sur différentes performances cognitives sensibles à l'âge.

Nous proposons donc l'enrichissement olfactif comme un modèle de la construction d'une réserve cognitive qui nous permettra par la suite d'identifier les bases cellulaires du bien vieillir et de tester la contribution de la Noradrénaline dans la construction de la réserve cognitive.

Summary

Aging is an inevitable and complex biological phenomenon associated with a progressive decline of sensory, motor and cognitive functions with time, affecting life quality and health. Normal brain aging is accompanied by functional and structural changes, leading to cognitive decline. Among these changes, age-related alterations of the noradrenergic system seem to contribute significantly to cognitive deficits. Conversely, the integrity of the *Locus Coeruleus* seems to allow healthy cognitive aging. A potentially powerful tool to achieve successful brain aging is to boost the cognitive reserve, associated with higher level of brain stimulation and modulations in brain activation and connectivity in humans. In rodents, environmental enrichment, increasing sensory stimulations, motor activity and social interactions, mimics the conditions leading to constitution of the cognitive reserve in humans and has largely proven cognitive benefits.

The goals of this thesis are, in the first place, to study the role of Noradrenaline in the maintenance of structural plasticity and olfactory discrimination abilities in aged mice, then secondly, to test the olfactory enrichment as a model of the cognitive reserve build-up.

In the first study, we used the olfactory perceptual learning paradigm to investigate the contribution of Noradrenaline to the maintenance of structural plasticity and cognitive abilities during aging in mice. This learning consists in an improvement of the discrimination between perceptually close odorants after repeated exposure to these odorants. Our results suggest that the local release of Noradrenaline in the olfactory bulb, by optogenetic stimulation of *Locus Coeruleus* fibers allows the maintenance of discrimination abilities during aging. Our data also reveal a form of structural plasticity of the noradrenergic innervation in the aged olfactory bulb. The overall work supports a contribution of Noradrenaline to healthy brain aging.

In a second study, we used a strategy based on repeated olfactory enrichment during the whole life of the animal in order to enable the cognitive reserve buildup. Such enrichment maintained olfactory discrimination performances at late ages. Interestingly, mice's performances in spatial memory and cognitive flexibility improved too. This result indicates that the benefits of an odor-based enrichment extend beyond the olfactory sphere and include broader cognitive benefits on age-sensitive functions.

We thus propose lifelong olfactory enrichment as model of the cognitive reserve build-up to further identify its cellular basis and test the contribution of Noradrenaline to cognitive reserve build-up and healthy brain aging.

Liste des abréviations

BDNF= Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

BO= Bulbe olfactif

CRUNCH= Hypothèse de l'utilisation des circuits neuronaux reliée à la compensation (Compensation Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis)

DBH= Dopamine beta hydroxylase

DLPFC= Cortex Préfrontal Dorso-Latéral

EE= Environnement Enrichi

EO= Epithélium olfactif

GD= Gyrus denté

Gr= Cellule granulaire

IRM= Imagerie par résonance magnétique

IRMf= Imagerie fonctionnelle par résonance magnétique

LC= *Locus Coeruleus*

LTP= Potentialisation à Long-Terme

Mi= Cellule mitrale

NA= Noradrénaline

NET= Transporteur présynaptique de la Noradrénaline (Norepinephrine transporter)

NSO= Neurone Sensoriel Olfactif

OLT= Test de Localisation d'Objets

PFC= Cortex Préfrontal

PG= Cellule périglomérulaire

RC= Réserve Cognitive

STAC= "The Scaffolding theory of Aging and Cognition"; Théorie de l'échaffaudage

Tf= Cellule à panache (Tufted cell)

TPL= apprentissage du lieu et du temps (time-place learning)

SVZ= Zone Sous-Ventriculaire

Introduction

I. Vieillesse cérébrale

A. Chez l'Homme

a. Les déficits cognitifs liés à l'âge

Le déclin cognitif chez la personne âgée est souvent associé aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Toutefois, des changements cognitifs sont également observés chez des personnes âgées saines (Toepper, 2017). Au cours du vieillissement normal, des changements structuraux et fonctionnels apparaissent dans le cerveau conduisant à des altérations de son intégrité anatomique et du traitement des informations. Ces changements peuvent affecter l'ensemble des fonctions cognitives (Buckner, 2004; Nyberg et al., 1996), motrices et sensorielles (*e.g* Davis et al., 2016; Doty and Kamath, 2014; Owsley, 2016).

i. Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives peuvent être définies comme l'ensemble des processus cognitifs de haut niveau permettant d'effectuer des activités telles que la planification, l'organisation et l'élaboration de stratégies (Jurado and Rosselli, 2007). Elles font appel à de nombreuses fonctions cognitives telles que l'inhibition, la mémoire ou la flexibilité mentale. Elles s'appuient sur plusieurs régions et réseaux cérébraux qui incluent les régions fronto-pariétales et des régions sous-corticales (Gunning-Dixon and Raz, 2003). Sans entrer dans les détails d'une littérature abondante mais surtout centrée sur le vieillissement pathologique, un déclin des fonctions inhibitrices, qui permettent l'élaboration de réponses comportementales adéquates et justes, a été rapporté au cours du vieillissement normal (Braver and Barch, 2002; Gunning-Dixon and Raz, 2003; Hasher et al., 1991; Jennings and Jacoby, 1993; Shao et al., 2015; Verhaeghen and Cerella, 2002).

Le déclin exécutif s'accompagne de changements structuraux dans les circuits fronto-striataux. Des études utilisant l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) ont révélé des altérations de l'intégrité de la substance blanche frontale chez des personnes âgées par rapport à des jeunes adultes (Madden et al., 2004; O'Sullivan et al., 2001). De plus, l'épaisseur de l'écorce corticale de nombreuses régions, notamment celle du cortex frontal et du cortex temporal, s'est révélée être un indicateur fiable de la performance dans des tests évaluant les fonctions exécutives (Burzynska et al., 2012).

ii. Mémoire de travail et mémoire épisodique

Alors que certaines formes de mémoire comme la mémoire sémantique (Nyberg et al. 2003) semblent peu altérées par le vieillissement, d'autres comme la mémoire épisodique et la mémoire de travail, sont plus touchées (Figure 1). La mémoire épisodique est la mémoire, à court ou long terme, d'évènements autobiographiques qui peuvent être re-situés dans le temps et l'espace (Nyberg et al., 2012). Elle est considérée comme la mémoire la plus fortement altérée par l'âge (Nyberg et al., 2003; Rönnlund et al., 2005). La mémoire de travail, mémoire à court terme permettant le maintien, le stockage et l'actualisation temporaire d'informations, est également réduite chez les sujets âgés (Hultsch et al., 1992; Park et al., 2002). Des études transversales et longitudinales ont montré que le déclin de ces deux types de mémoire débutait dès l'âge de 40 ans (Nyberg et al. 2003, 2012; Rönnlund et al. 2005; Hultsch et al. 1992).

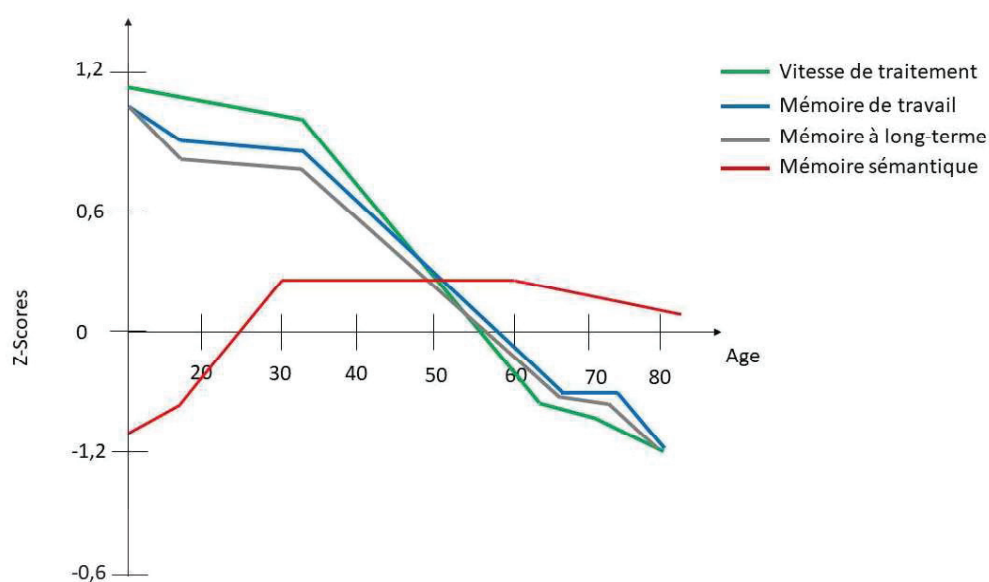


Figure 1 : Evolution avec l'âge des performances comportementales au cours de tâches évaluant la vitesse de traitement, la mémoire de travail, la mémoire à long terme et la mémoire sémantique. La plupart des fonctions cognitives déclinent avec l'âge exceptée la mémoire sémantique. D'après Park et al. 2002.

Des études utilisant l'imagerie par résonance magnétiques (IRM) ont mis en évidence des changements structuraux pouvant expliquer en partie l'apparition de ces altérations mnésiques (Fjell et al. 2013). L'étude longitudinale sur une année d'une cohorte de sujets âgés sains, a révélé une atrophie progressive des régions fronto-temporales ainsi que d'une partie de l'aire pariétale (Fjell et al., 2013). Ce pattern d'atrophie est en accord avec les résultats d'autres études,

montrant des changements de même ampleur dans les régions frontales et dans l'hippocampe (Du et al., 2006; Raz et al., 2010). Ces changements structuraux sont concomitants avec l'apparition des troubles de la mémoire à court et long terme au cours du vieillissement (Fjell et al., 2013; Nyberg et al., 2012; Park et al., 2002).

Des études d'IRM fonctionnelle (IRMf) ont également révélé des disparités d'activation dans les structures clés de la mémoire à court terme et long terme entre jeunes adultes et sujets âgés sains durant des tâches évaluant ces deux types de mémoire (Nagel et al., 2011, 2009; Persson et al., 2012). En effet, l'augmentation progressive du signal BOLD dans le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), normalement observée durant des tâches de mémoire de travail de complexité croissante, est moins prononcée chez les sujets âgés sains (Nagel et al., 2009). Néanmoins, lorsque les sujets sont triés en fonction de leurs performances, on note que les sujets âgés qui ont de bonnes performances présentent l'accroissement de l'activation du DLPFC avec la complexité de la tâche, comme les jeunes adultes. Une autre étude longitudinale a également pu corrélérer une diminution globale des performances dans une tâche de mémoire épisodique chez un groupe de sujets âgés sains avec une diminution du signal BOLD dans l'hippocampe (Persson et al., 2012). Cette diminution de l'activation de l'hippocampe n'a pas été observée chez un sous-groupe de sujets âgés ayant conservé de bonnes performances dans cette tâche. L'ensemble de ces données d'une part illustre la variabilité inter-individuelle qui existe au cours du vieillissement et d'autre part suggère que le déclin mnésique pourrait être lié à des défauts d'activation des régions cérébrales impliquées dans la mémoire de travail et la mémoire épisodique.

iii. Mémoire spatiale

Une diminution progressive des capacités à s'orienter et se déplacer dans l'espace chez les sujets âgés est maintenant bien établie (Lester et al., 2017; Moffat, 2009). Au cours du vieillissement, des troubles de la navigation apparaissent tels que des modifications dans la stratégie de navigation (Harris and Wolbers, 2014; Lester et al., 2017; Rodgers et al., 2012), dans l'intégration d'informations spatiales issues de signaux sensoriels externes et internes (Bates and Wolbers, 2014; Lalonde-Parsi and Lamontagne, 2015; Roditi and Crane, 2012) ou encore dans la formation de traces mnésiques stables et distinctes des informations spatiales et dans la récupération des cartes mentales précédemment encodées (Vieweg et al. 2015). La navigation spatiale fait donc intervenir plusieurs opérations cognitives complexes et les troubles observés pourraient être dus à des altérations à différents niveaux du traitement des informations spatiales (Lester et al., 2017).

Par exemple, des études se sont intéressées aux choix de stratégies de navigation spatiale (Harris and Wolbers, 2014; Lester et al., 2017; Rodgers et al., 2012). Cette stratégie peut être allocentrique (basée sur des indices sensoriels distaux présents dans l'environnement) ou égocentrique (basée sur des informations provenant des signaux internes résultant des mouvements de l'individu). Les auteurs ont montré que les sujets âgés, contrairement aux jeunes adultes, choisissent spontanément une stratégie égocentrique plutôt qu'allocentrique. Ce choix de stratégie ne permettait pas d'optimiser le trajet et engendrait des erreurs de navigation. Ces résultats montrent que les sujets âgés présentent plus de difficultés à utiliser les informations spatiales environnementales, ce qui affecte leur processus de navigation.

Une autre étude s'est quant à elle intéressée au rappel des traces mnésiques à partir de réactivation partielle de la trace, un mécanisme hippocampique appelé la complétion de pattern (Vieweg et al. 2015). Ce mécanisme est essentiel pour une récupération réussie des souvenirs à partir de signaux environnementaux partiels ou dégradés. Les auteurs ont évalué les performances de sujets âgés sains dans une tâche de reconnaissance de scènes où les participants devaient d'abord mémoriser différentes scènes et les identifier plus tard parmi de nouvelles scènes. Lors de la phase de reconnaissance, l'information contenue dans les scènes était graduellement réduite, conduisant à des images plus ou moins complètes. Ces données partielles avaient pour but de déclencher la complétion de pattern. Les sujets âgés commettaient plus d'erreurs en identifiant plus souvent que les sujets jeunes les nouvelles scènes comme des scènes familières. Ces résultats soutiendraient l'hypothèse d'un changement dans la balance des traitements mnésiques en faveur de la récupération d'informations déjà stockées en mémoire, au détriment de l'encodage récent de nouvelles informations. Ce constat est également fait dans une autre étude basée sur l'identification d'une série d'objets comme étant nouveaux, familiers ou similaires aux objets familiers (Yassa et al., 2011). De plus, cette étude a établi un lien entre cette altération comportementale et une hyperactivité de la région hippocampique de CA3. Ces observations suggèrent un rôle de CA3 dans la complétion de pattern et confirme une altération de ce processus mnésique chez les sujets âgés.

iv. Flexibilité

La flexibilité cognitive désigne la capacité à passer d'une tâche cognitive à une autre en fonction des exigences, à réfléchir simultanément à plusieurs possibilités pour résoudre des problèmes et à fournir une réponse comportementale adéquate. La flexibilité requiert donc des capacités de contrôle adaptatives.

Un des tests les plus utilisés pour évaluer la flexibilité cognitive est le Test du Tri des Cartes de Wisconsin (WCST, the Wisconsin Card Sorting Test) (Rhodes, 2004). Dans ce test, des séries de

cartes portant des symboles dont la forme et la couleur varient, sont présentées aux participants. Les sujets doivent trier les cartes selon un critère qui ne leur est pas révélé. Le tri est basé sur une des caractéristiques des cartes. C'est ce qu'on appelle la discrimination initiale. Dès que les participants identifient la bonne règle de tri, cette dernière change et les participants doivent trouver la nouvelle règle de tri.

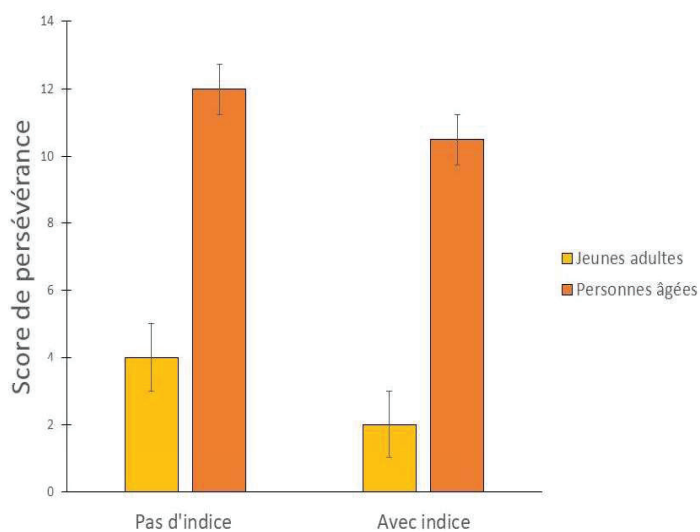


Figure 2 : Score de persévérance dans une tâche de changement de règle avec indice ou sans indice du changement de règle. Le nombre d'essais pendant lequel le participant applique l'ancienne règle de tri permet de calculer un score de persévérance. Lorsque la règle de tri des cartes change, les sujets âgés (65-83 ans) continuent d'appliquer la règle de tri précédente, contrairement aux jeunes adultes (moyenne d'âge de 25 ans). D'après Ridderinkhof et al. 2002.

A partir de l'âge de 60 ans, la flexibilité cognitive se détériore (Head et al., 2009; Ridderinkhof et al., 2002; Sorel and Pennequin, 2008; West, 1996). En effet, des études montrent que les sujets âgés persistent beaucoup plus que de jeunes adultes à utiliser l'ancienne règle de tri (Fristoe et al., 1997; Ridderinkhof et al., 2002), et ce malgré la présence d'indices suggérant le changement de règle (Figure 2). Des altérations du cortex frontal semblent être à l'origine de cette baisse de la flexibilité mentale chez les sujets âgés. En effet, des résultats comportementaux similaires ont été observés chez des patients présentant des lésions du DLPFC (Drewe, 1974; Ridderinkhof et al., 2002; Shamy-Tsoory et al., 2004). De plus, des études IRMf chez des sujets jeunes ont révélé l'activation des structures préfrontales lors du test de tri de cartes du Wisconsin (Konishi et al., 1998; Omori et al., 1999; Rogers et al., 2000), démontrant l'implication de ces structures dans la flexibilité cognitive. La similitude des déficits présents chez les sujets âgés et chez les patients ayant des lésions du lobe frontal, dans les tâches évaluant la flexibilité cognitive suggère l'apparition de troubles du fonctionnement du cortex frontal au cours du vieillissement.

b. Compensation et dédifférenciation des réseaux neuronaux au cours du vieillissement

De nombreuses études d'IRMf ont montré des différences d'activité cérébrale entre le sujet âgé et le sujet jeune adulte lors de tâches comportementales variées. Toutefois, l'interprétation de ces résultats est difficile car il a été montré, selon les régions et les conditions expérimentales, des diminutions et/ou des augmentations de l'activité cérébrale chez le sujet âgé par rapport au jeune adulte. De manière générale, la diminution de l'activité cérébrale a été interprétée comme sous-tendant les déficits cognitifs (Grady and McIntosh, 1995) et son augmentation a été associée à des phénomènes compensatoires (Grady et al., 1994). Cependant, certains éléments de la littérature suggèrent que l'augmentation d'activité cérébrale peut aussi représenter un manque de sélectivité des réponses cérébrales, appelé phénomène de dédifférenciation (Grady, 2008).

De nombreuses études appuient l'hypothèse de processus compensatoires dans le cerveau âgé (Grady, 2012; Park and Reuter-Lorenz, 2009). L'une d'entre elles a montré que lors d'une tâche d'inhibition de réponses, les sujets âgés présentaient de meilleures performances que les jeunes adultes (Vallesi, 2011). Dans une tâche de reconnaissance de visages, les meilleures performances des sujets âgés ont été corrélées à une augmentation de l'activité du cortex pré-frontal (PFC) droit suggérant un recrutement des circuits neuronaux de haut niveau du PFC dans des tâches qui les sollicitent moins chez le sujet plus jeune (Lee et al., 2011).

Le sur-recrutement ne conduit pas nécessairement à une meilleure performance. Ainsi, l'augmentation de l'activité du PFC durant une tâche d'encodage ou de récupération de la mémoire n'est pas toujours associée à de bonnes performances dans ces tâches (Persson et al., 2012). Il a été rapporté aussi qu'un surcroît d'activation dans le PFC serait corrélé à des temps de réaction plus importants dans des tâches visuelles (Grady et al., 2010). Ainsi, le recrutement de circuits neuronaux supplémentaires soulignerait plutôt un phénomène de compensation, pouvant conduire à des temps de traitement plus longs. L'efficacité de ce recrutement à maintenir le niveau de performances dépendrait aussi de la complexité de la tâche demandée (Figure 3). En accord avec cette hypothèse, une sur-activation du DLPFC est observée chez les sujets âgés comparativement aux jeunes adultes lors d'une tâche de mémoire verbale peu complexe. Puis, quand le niveau de complexité de la tâche augmente, l'activation du DLPFC se stabilise chez les sujets âgés alors qu'elle augmente chez les jeunes adultes (Cappell et al., 2010).

L'analyse détaillée des données, en lien avec la nature des tâches demandées a permis de faire émerger une hypothèse globale concernant l'utilisation des circuits neuronaux liée à la compensation, l'hypothèse « CRUNCH » (Compensation Related Utilization of Neural Circuits

Hypothesis) (Grady, 2008; Reuter-Lorenz and Cappell, 2008). Dans le cadre de cette hypothèse, lors d'une tâche cognitive de bas niveau, l'utilisation des ressources neuronales serait plus importante (étendue) chez les sujets âgés que chez les jeunes adultes, qui eux n'ont pas besoin de mobiliser autant de ressources neuronales pour résoudre la tâche. Par contre, lorsque la complexité de la tâche cognitive augmente, on observe chez les sujets âgés une activation moins importante des structures impliquées dans la tâche, comparée aux jeunes adultes, ainsi que des performances diminuées (Spaniol and Grady, 2012) (Figure 3).

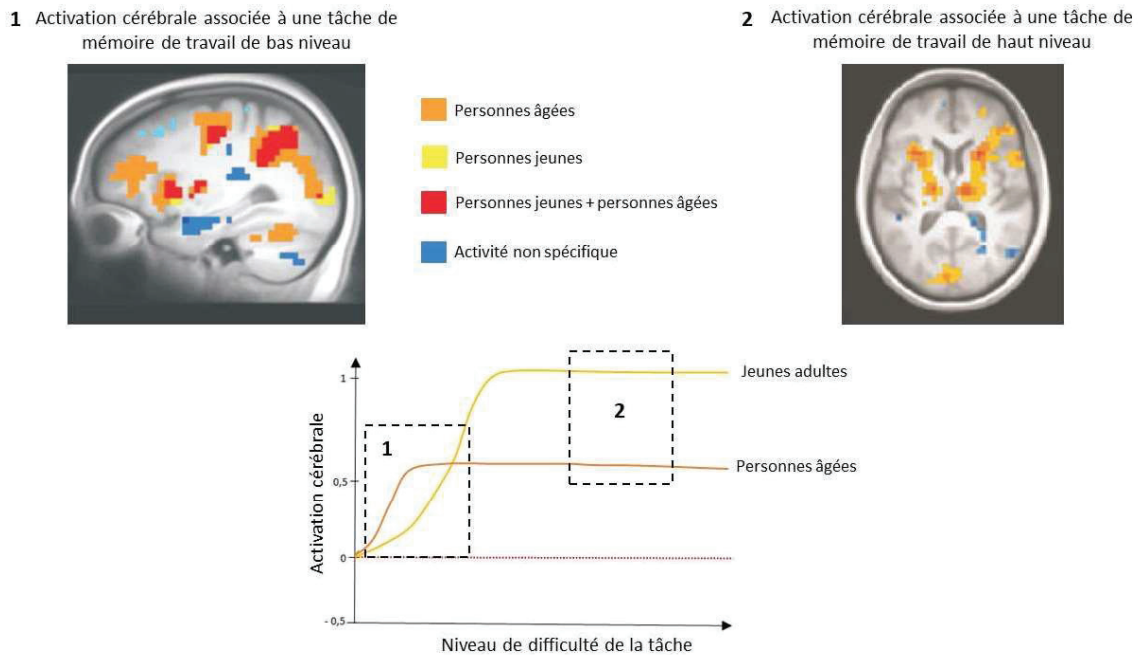


Figure 3 : Activation cérébrale associée à une tâche de mémoire chez des sujets âgés et de jeunes adultes. Avec l'âge, des phénomènes compensatoires se mettent en place, avec notamment un recrutement de réseaux neuronaux supplémentaires afin de pouvoir répondre aux demandes (situation n°1). Toutefois ce phénomène compensatoire montre ses limites lorsque le niveau de difficulté de la tâche augmente (situation n°2). En effet, lors d'une tâche de mémoire de travail de bas niveau, les sujets âgés font appel à plus d'aires cérébrales pour résoudre la tâche que les jeunes adultes. Plus le niveau de difficulté de la tâche augmente (nombre de lettres à retenir plus grand), plus l'activation cérébrale des jeunes adultes augmente. Ce phénomène ne se produit pas chez les sujets âgés. D'après Grady et al. 2010.

c. Les déficits sensoriels liés à l'âge

L'ensemble de la littérature s'accorde sur la survenue d'un déclin général des fonctions sensorielles au cours du vieillissement. La plupart des études fait état d'une altération de la vision, de l'audition ainsi que de troubles de l'olfaction et de la gustation. La littérature existante sur l'état du système somatosensoriel au cours du vieillissement ne permet pas encore de conclure sur une altération des sens somatiques tels que la mécanoreception ou encore la

thermorception. Nous décrirons brièvement les déficits visuels et auditifs pour nous concentrer sur les déficits olfactifs au cœur de notre travail de thèse.

i. Déficits visuels et auditifs

De nombreuses revues recensent trois principales altérations de la vision liées à l'âge : un déficit de la sensibilité aux contrastes dû à une augmentation progressive de l'opacité du cristallin (Adamsons et al., 1992; Owsley, 2016), des troubles visuels la nuit ou dans des conditions de faible luminosité révélés par une augmentation du délai d'adaptation à l'obscurité et une diminution de la sensibilité à la lumière dans l'obscurité (Jackson et al., 2002) ainsi qu'une diminution de la vitesse de traitement des informations visuelles (Cosman and Vecera, 2011). Certaines de ces altérations visuelles peuvent être compensées au moins partiellement par le port de lunettes mais ces déficits affectent malgré tout la qualité de vie des personnes âgées en perturbant la reconnaissance d'objets, la lecture ou encore la conduite.

L'audition est également altérée par l'âge : les seuils de détection augmentent à raison d'un décibel par an conduisant à une perte de plus de 25 dB chez 60% des personnes âgées de plus de 70 ans (Desai et al., 2001) particulièrement pour les fréquences élevées (Allen and Eddins, 2010; Robinson and Sutton, 1979). Cette perte auditive liée à l'âge, ou presbyacousie, peut trouver son origine en périphérie dans l'altération de l'oreille moyenne qui transfère moins bien la vibration et/ou dans l'oreille interne au moment de la conversion du signal vibratoire en potentiel électrique au niveau de la cochlée (Yueh et al., 2003), en raison principalement de la perte de cellules ciliées. Il y a aussi une baisse des seuils de discrimination fréquentielle (Barsz et al., 2002) qui concoure à une perception altérée dans la gamme de fréquence des sons de la parole (1-4 kHz), rendant la compréhension des mots difficiles lors de conversations (baisse de l'intelligibilité du langage).

ii. Déficits olfactifs

L'apparition progressive de troubles olfactifs au cours du vieillissement, ou presbyosmie, est très fréquente. Plus de 50% des personnes de 65 à 80 ans en sont atteintes et ce pourcentage augmente avec l'âge puisque que plus de 80% des personnes âgées de plus de 80 ans présentent des troubles de l'olfaction (Doty and Kamath, 2014; Hummel et al., 2007; Larsson et al., 2009; Seubert et al., 2017). Ces troubles de l'odorat peuvent aller de l'hyposmie qui est une diminution partielle de l'odorat, à l'anosmie, qui est une perte complète de l'odorat. Les dysosmies, troubles de nature qualitative, peuvent également apparaître. Parmi elles, nous trouvons la cacosmie qui correspond à une perception erronée de la qualité des odeurs qui semblent toutes désagréables. Une étude menée dans notre équipe a par exemple révélé que l'appréciation hédonique d'odeurs

plaisantes était diminuée chez les personnes âgées comparées aux jeunes adultes (Joussain et al., 2013).

Les déficits olfactifs sont mesurés par de nombreux tests qui permettent d'évaluer la détection, l'identification, la discrimination et la mémoire des odeurs. Au cours du vieillissement, ces différents paramètres sont altérés (Figure 4).

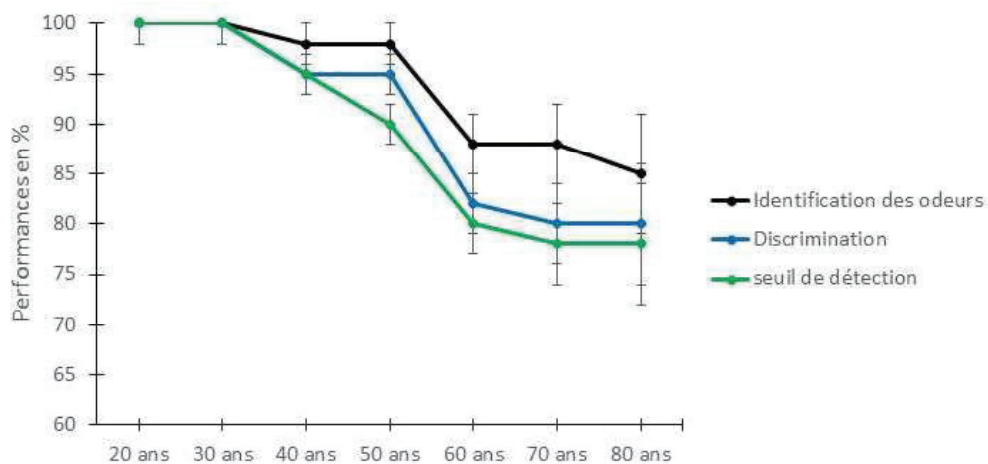


Figure 4 : Performances d'identification, de discrimination et de détection des odeurs au cours de la vie. Les performances des jeunes adultes sont considérées comme optimales et sont ramenées à 100%. A partir de 60 ans, les performances olfactives sont déjà diminuées de près de 20%. D'après Hummel et al. 2007.

Les tests de détection des odeurs, qui permettent de mesurer la plus petite concentration d'une odeur qui peut être détectée (mesure de seuil), révèlent des altérations significatives liées à l'âge. En effet, les seuils de détection augmentent fortement avec l'âge (Cain and Gent, 1991; Stevens and Cain, 1987), pour les odeurs alimentaires (Griep et al., 1996, 1995; Murphy, 1983; Schiffman et al., 1976) ou non alimentaires (Larsson et al., 2009; Stevens and Cain, 1987; Stuck et al., 2006).

Les tests de discrimination olfactive, qui évaluent la capacité à différencier deux odorants l'un de l'autre, montrent des performances de discrimination altérées chez les sujets âgés, de façon plus marquée pour les odeurs alimentaires (Kaneda et al., 2000; Schiffman and Pasternak, 1979).

Enfin, les tests d'identification des odeurs, tels que le test UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) ou l'ETOC, test élaboré pour effectuer des études transculturelles (Thomas-Danguin et al., 2003), révèlent aussi une chute des performances d'identification à partir de 60 ans chez les sujets âgés (Figure 4) (Doty et al., 1984; Larsson, 2004; Larsson and Bäckman, 1998; Nordin and Murphy, 1998; Ship et al., 1996). Toutefois, il est important de noter que les déficits observés dans l'identification d'odeurs pourraient refléter des difficultés dans le

rappel des connaissances sémantiques liées aux odeurs plutôt qu'une limitation sensorielle (Larsson et al., 2006; Larsson and Bäckman, 1998; Nordin and Murphy, 1998; Wehling et al., 2010).

Ce déclin olfactif lié à l'âge peut s'expliquer par la présence de changements structuraux dans le système olfactif au niveau de la structure réceptrice, l'épithélium olfactif (EO), ou dans les différentes régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'information olfactive, le bulbe olfactif (BO) et les centres supérieurs de l'olfaction. Les altérations périphériques dans l'EO sont nombreuses et ont été assez bien décrites. Une diminution de plus de la moitié des neurones sensoriels olfactifs (NSO) a été observée chez les personnes âgées de plus de 50 ans (Kalmey et al., 1998; Krmpotić-Nemanić, 1969). Plusieurs causes à ce déclin ont été évoquées : la baisse de la neurogenèse qui diminue le taux de renouvellement des NSO (Child et al., 2018; Nakashima et al., 1984) ou la diminution de la taille et du nombre des orifices de la lame criblée de l'ethmoïde qui provoque l'élimination des axones olfactifs qui pénètrent dans le cerveau depuis l'épithélium (Kalmey et al., 1998; Krmpotić-Nemanić, 1969). D'autres facteurs comme la diminution des défenses immunitaires et enzymatiques, critiques pour le maintien de l'intégrité de l'épithélium olfactif (EO), et l'accumulation tout au long de la vie d'agents toxiques présents dans l'air peuvent également conduire à une diminution du nombre de NSO (Hirai et al., 1996; Rawson et al., 1998), les seuls neurones de l'organisme directement exposés à l'extérieur.

En plus des altérations périphériques, des atteintes centrales ont également été rapportées. L'analyse *post-mortem* du BO de sujets âgés de 25 à 102 ans a révélé une diminution globale de la taille du BO due à une réduction des couches contenant les afférences en provenance de l'EO (couche des nerfs olfactifs et couche glomérulaire) et à une réduction du nombre de cellules mitrales (Mi), les cellules principales (relai) du BO (Voir partie II. A. a. pour une description du BO) (Bhatnagar et al., 1987; Yousem et al., 1998). La diminution de l'épaisseur de la couche des nerfs olfactifs est visible à partir de 50 ans, un déclin corrélé à celui des performances d'identification des odeurs (Smith, 1942). Ces données histologiques sont corroborées par une étude IRM anatomique qui montre que le volume du BO reste stable jusqu'à l'âge de 40 ans puis diminue progressivement jusqu'à l'âge de 80 ans (Buschhüter et al., 2008). L'apparition de dégénérescences neurofibrillaires dans le noyau olfactif antérieur, cible synaptique du BO, a également été rapportée à partir de 50 ans au cours du vieillissement normal (Kishikawa et al., 1990). Toutefois, l'impact fonctionnel de ces altérations liées à l'âge n'est pas encore connu.

Sur le plan fonctionnel, quelques études d'IRMf ont révélé des changements liés à l'âge dans le traitement des informations olfactives. De façon générale, ces études ont montré une diminution de l'activité dans les régions impliquées dans le traitement des informations olfactives, telles que

le cortex orbitofrontal (Suzuki et al., 2001) et le cortex piriforme (Cerf-Ducastel and Murphy, 2003; Kareken et al., 2003).

En résumé, les troubles olfactifs sont nombreux chez l'homme (détection, discrimination, mémorisation, identification) et leurs origines sont potentiellement multiples et pas toujours clairement identifiées. Les conséquences de ces dysfonctionnements olfactifs sont très handicapantes pour les personnes âgées et affectent fortement leur qualité de vie. En plus d'une perte de la flaveur des aliments responsable de troubles alimentaires, la détection de produits toxiques comme le gaz et la fumée est fortement altérée pouvant mettre les individus dans des situations dangereuses. Les troubles de l'olfaction génèrent aussi de l'anxiété vis-à-vis de l'odeur corporelle et des troubles des interactions sociales. La perte de l'odorat est un important facteur de risque de dépression (Miwa et al., 2001; Rochet et al., 2018).

En conclusion, un grand nombre d'études a décrit les effets de l'âge sur les performances cognitives et sensorielles chez l'homme et mis en évidence des corrélats complexes de ces déficits cognitifs liés à l'âge avec des altérations de l'activité de certaines régions cérébrales mesurées en IRMf. Cependant, les mécanismes neuronaux sous-jacents, dont la révélation permettrait de mieux comprendre les modulations avec l'âge de l'activité cérébrale et ses conséquences comportementales, restent peu connus.

Il est donc nécessaire d'avoir recours à un modèle animal pour étudier les processus de vieillissement à l'échelle neuronale. Sachant que les rongeurs montrent des déficits cognitifs liés à l'âge comparables pour certains à ceux décrits chez l'homme, et qu'il existe de grandes similitudes anatomiques et fonctionnelles entre le système nerveux du rongeur et celui de l'homme, le modèle des rongeurs apparaît comme un bon modèle pour étudier les bases cellulaires du vieillissement cérébral. Une littérature riche utilisant le rat ou la souris tente donc de modéliser les processus de vieillissement cognitif ou sensoriel et d'étudier leurs bases neuronales.

B. Chez le rongeur

a. Les déficits cognitifs liés à l'âge

Dans le but d'appréhender les mécanismes neuronaux sous-tendant le vieillissement, il a fallu développer et adapter les tests pour évaluer chez l'animal certaines des fonctions cognitives altérées chez l'homme, et accéder aux performances d'apprentissage et de mémoire du rongeur.

i. Mémoire de travail et mémoire épisodique

- Mémoire de travail

Pour tester la mémoire de travail, plusieurs tests ont été développés chez le rongeur, notamment le test de type « delayed-match-to-sample » ou appariement retardé. Dans un exemple de cette tâche (Dunnett, 1985), le rat doit associer une combinaison de deux stimuli lumineux présentés au cours de deux essais successifs, à l'obtention d'une récompense délivrée par l'action d'appuyer sur un levier (Winocur, 1992). Si le premier stimulus lumineux est différent du deuxième, le rongeur ne doit pas appuyer sur le levier. Dans un premier temps, la tâche est acquise alors que les deux essais se succèdent sans délai. Les animaux âgés sont capables d'apprendre mais de manière moins rapide que de jeunes rats. Cette tâche d'apprentissage de la règle est réputée s'appuyer sur l'activité frontale, suggérant une atteinte de cette région chez le rat âgé (Wang et al., 2011; Winocur, 1991). Puis lorsqu'un délai est appliqué entre les deux essais, on peut mesurer la capacité du rat à garder en mémoire le stimulus présenté lors du premier essai, stimulus dont il a besoin de se souvenir pour réaliser un choix correct au deuxième essai. On observe un déclin du nombre de choix corrects chez tous les animaux. Les performances des rats jeunes retrouvent ensuite rapidement le niveau enregistré lors de la tâche sans délai. Par contre, les performances des animaux âgés restent en-dessous de celles qui avaient été obtenues durant la tâche sans délai. Ces données suggèrent un déclin de la mémoire (testée à court terme dans ces études) chez les animaux âgés. Des résultats similaires ont été observés dans une autre étude du même type (Dunnett et al., 1988).

- Mémoire épisodique

Chez le rongeur, la mémoire à long terme, notamment la mémoire épisodique, présente aussi des altérations au cours du vieillissement. Un test, appelé apprentissage du lieu et du temps (time-place learning, TPL), permet d'évaluer la capacité à encoder des événements spatiotemporels récurrents et d'exploiter ces informations pour fournir un comportement adapté (Mulder et al., 2013).

Dans le paradigme du TPL, l'animal doit retrouver une récompense alimentaire dans un labyrinthe dans lequel un stimulus aversif (un choc électrique sur les pattes) est délivré dans un des bras du labyrinthe à un moment précis de la journée. Cet apprentissage reproduit une situation naturelle dans laquelle l'animal doit rechercher de la nourriture dans différents endroits (les trois bras du labyrinthe) qui peuvent être visités en toute sécurité ou pas selon le moment de la journée (choc électrique à un endroit et moment précis). Les composantes de la mémoire épisodique « quoi » (la récompense alimentaire ou le stimulus aversif), « où » (l'un des

trois bras du labyrinthe) et « quand » (le moment de la journée qui prédit quel bras peut être visité sans recevoir de stimulus aversif) sont réunies dans ce test, ce qui en fait un test permettant d'évaluer la mémoire épisodique chez le rongeur. Les performances des rats âgés dans cette tâche sont fortement altérées, démontrant donc un déficit lié à l'âge de la mémoire épisodique (Mulder et al., 2015). Toutefois, lorsque les rats sont entraînés à cette tâche à plusieurs reprises tout au long de leur vie, leurs performances se maintiennent.

Comme chez l'homme, les rongeurs présentent donc des altérations de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique.

ii. Mémoire spatiale

Le déclin de la mémoire spatiale avec l'âge documenté chez l'homme est également observé chez le rongeur. De nombreux tests comportementaux permettent d'évaluer les performances de mémoire spatiale chez le rongeur, tels que le labyrinthe radial, la piscine de Morris ou le test de localisation d'objets (object location test, OLT).

Dans la tâche du labyrinthe radial, l'animal doit, dans un temps limité, retrouver une récompense alimentaire, déposée préalablement dans chacun des bras du labyrinthe. La stratégie optimale pour récolter l'ensemble de la nourriture est de visiter chacun des bras du labyrinthe sans retourner dans un bras déjà visité, en s'aidant des indices externes. Chaque entrée dans un bras qui n'a pas encore été visité est considérée comme un choix correct (Olton, 1987). Ce test montre des performances altérées chez le rat âgé de 24 mois. Le nombre de choix corrects est plus faible comparé à celui des jeunes adultes, ce qui suggère une altération de la mémoire spatiale à court terme et donc une difficulté à réutiliser des informations précédemment encodées (Figure 5A) (Caprioli et al., 1991, 1990; Luine et al., 1990).

Dans le test de la piscine de Morris, l'animal doit apprendre à localiser une plateforme dissimulée sous l'eau opaque (Morris, 1984) en générant une carte interne de son environnement à l'aide d'indices spatiaux externes à sa disposition. On peut établir une courbe d'apprentissage en mesurant la latence à trouver la plate-forme (ou la distance parcourue jusqu'à la plateforme). On peut aussi mesurer la rétention et la force de l'apprentissage lors d'un essai test, alors que la plateforme a été enlevée. Le temps passé dans l'endroit où la plateforme avait été placée est alors mesuré comme indice de la mémoire qu'a l'animal de l'endroit où était la plateforme. De nombreuses études utilisant ce test ont été menées pour étudier l'effet du vieillissement sur la mémoire spatiale (*e.g.* Bergado et al., 2011; Gage et al., 1984; Gallagher et al., 1990). L'ensemble des résultats s'accorde à montrer une détérioration des performances avec l'âge, notamment une acquisition plus lente de l'apprentissage et une rétention mnésique

dégradée (Figure 5B). Si une grande partie des déficits mnésiques a été rapportée chez des rats âgés de plus de 24 mois (Bergado et al., 2011; Gallagher et al., 1990), des troubles dans l'acquisition de la tâche ont été également observés dès l'âge de 11 mois (Gage et al., 1984).

Les résultats obtenus dans le test de la piscine de Morris sont en accord avec ceux obtenus dans le test de localisation d'objets (OLT). Dans ce test, l'animal doit détecter le déplacement de l'un des objets présentés précédemment dans une configuration spatiale donnée. Le délai entre la première et la deuxième présentation varie selon si c'est la mémoire à court terme qui est testée (délai de quelques minutes) ou la mémoire à long terme (délai plus long, de quelques heures à quelques jours). Le temps d'exploration de chacun des objets est utilisé pour estimer si l'animal détecte ou non le déplacement de l'objet.

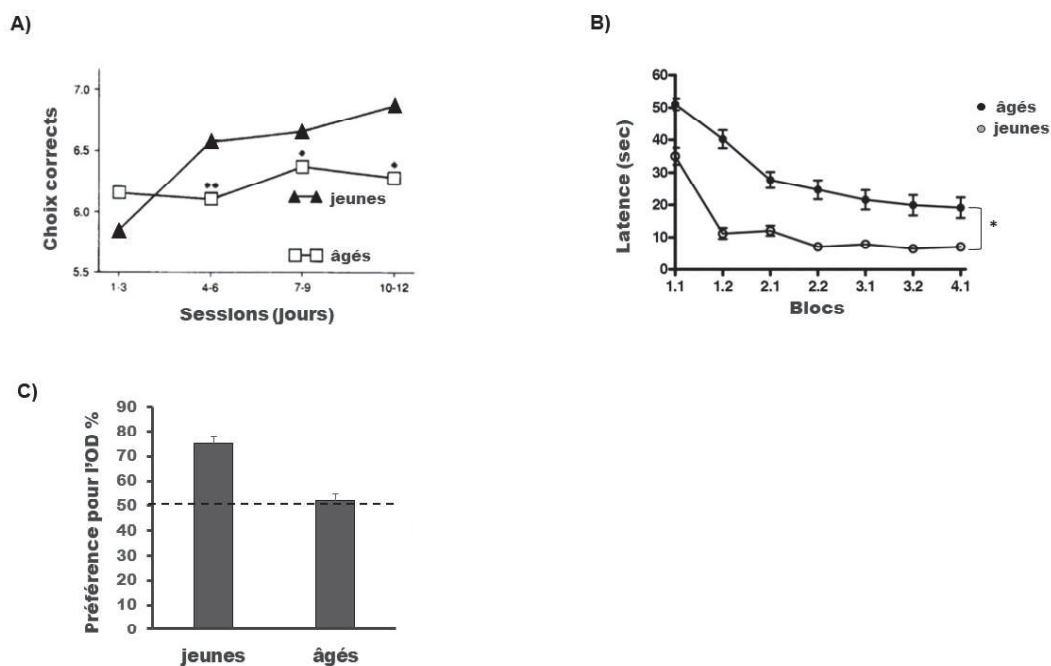


Figure 5 : Performances de mémoire spatiale chez le rat dans le labyrinthe radial (A), la piscine de Morris (B) et le test de localisation d'objets (OLT) (C). (A) Le nombre de choix corrects est plus faible chez les animaux âgés comparé à celui des jeunes adultes (test de Student, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$ par rapport aux jeunes). D'après Caprioli et al. 1991. (B) Dans le test de la piscine de Morris, les rats âgés parcourent plus de distance pour atteindre la plateforme que les jeunes rats. D'après Bergado et al. 2011. (C) Dans l'OLT, 24h après l'essai d'acquisition, les rats âgés explorent de la même façon l'objet qui a été déplacé et celui qui n'a pas été déplacé, suggérant une altération de la mémoire à long terme. D'après Wimmer et al. 2012.

L'augmentation du temps d'exploration pour l'objet déplacé par rapport à l'objet non déplacé signifie que l'animal a détecté le changement de configuration spatiale. Pour les souris âgées (20 à 23 mois), la détection d'une nouvelle configuration spatiale est altérée lorsque le délai entre les deux présentations dépasse 1h (tests à 1h, 2h et 24h) (Gray et al., 2018; Murai et al., 2007; Wimmer et al., 2012), ce qui suggère une altération de la mémoire spatiale à long terme (Figure 5C). Ces résultats sont confirmés dans une étude utilisant un modèle murin de vieillissement accéléré (souris traitées au d-galactose) pour un délai de 4h (Wang et al., 2009). Toutefois, lorsque le délai entre les deux présentations est réduit à 3 min, la détection de la nouvelle configuration est préservée chez les souris âgées, suggérant une conservation de la mémoire spatiale à court terme (Wang et al., 2009).

Les auteurs ont aussi développé des tests plus sensibles pour évaluer si, comme chez l'homme, les capacités à détecter des changements subtils dans l'agencement d'objets présents dans une scène étaient altérées avec l'âge chez le rongeur. Dans une variante de l'OLT, la distance de déplacement peut être modulée. Les performances de rétention des souris commencent à diminuer vers l'âge de 11 mois (Cès et al., 2018; Li et al., 2015). A partir de 20 mois, les souris ne détectent plus le déplacement lorsque celui-ci est inférieur à 20 cm, contrairement aux souris âgées de 6 mois (Cès et al., 2018). Dans cette même étude, les auteurs ont aussi montré des performances altérées pour les souris âgées de 18 mois, comparées aux jeunes souris, lorsque la similarité entre les objets était forte. Ces deux tâches permettent d'évaluer la capacité à distinguer deux scènes proches. Cette capacité repose sur le processus neural de séparation de pattern. La séparation de pattern est un processus hippocampique qui permet de générer et de stocker des représentations distinctes, sans chevauchement, de scènes très ressemblantes, afin d'éviter le phénomène d'interférence. Ce processus serait sous-tendu par une différenciation des patterns d'activité entre le gyrus denté (GD) et la région de CA3 (Aimone et al., 2011) passant par une raréfaction (sparsening) de l'activité dans CA3, permettant d'augmenter la spécificité des représentations. Les performances moindres des animaux âgés comparées à celles des jeunes révéleraient des altérations dans le processus de séparation de pattern (Stark et al., 2013; Vieweg et al., 2015; Yassa et al., 2011). D'autre part, une hypoactivité du gyrus denté (Barnes, 1994; Small et al., 2004; Smith et al., 2000; Wilson et al., 2006) et une diminution du nombre d'interneurones inhibiteurs dans la région de CA3 (Cadiacio et al., 2003; Vela et al., 2003) pourraient contribuer à une hyperactivité des cellules de la région CA3 et ainsi perturber le processus de séparation de pattern (Wilson, 2005). Ces données sont en accord avec celles obtenues dans les études qui s'intéressent à la morphologie neuronale et synaptique, qui seront développées plus tard (partie B.c.).

Une diminution drastique des entrées provenant de la couche II du cortex entorhinal provoquerait par ailleurs une diminution de l'arrivée d'informations externes dans la région de CA3 (Barnes and McNaughton, 1980; Smith et al., 2000; Yang et al., 2008). La valeur des entrées codant pour les nouvelles informations, provenant du GD et du cortex entorhinal vers la région CA3, ne serait plus assez forte conduisant à un échec dans l'encodage des nouvelles mémoires chez les animaux âgés (Oler and Markus, 2000; Tanila et al., 1997; Wilson, 2005). De plus, l'augmentation d'activité du CA3 conduirait à la restauration de représentations spatiales déjà stockées. L'ensemble de ces altérations favoriserait donc la complétion de pattern au détriment de la séparation de pattern, et générerait l'encodage de nouvelles informations spatiales (Wilson et al., 2006).

Il est important de noter que les performances mnésiques des rongeurs âgés dans des tâches de mémoire spatiale détaillées plus haut, sont hétérogènes. En effet, de nombreuses études ont montré qu'une partie des rongeurs âgés ne présentait pas d'altération des performances (Bergado et al., 2011; Fischer et al., 1991; Rowe et al., 1998; Tombaugh et al., 2002).

Enfin, comme chez l'homme, les rats âgés présentent des déficits de performance sévères dans des tâches de navigation allocentrique et une préférence spontanée pour une stratégie de navigation égocentrique après avoir été entraînés avec succès dans des tâches de navigation allocentrique et égocentrique (Barnes et al., 1980; Nicolle et al., 2003; Rosenzweig et al., 2003). La difficulté de basculer d'une stratégie de navigation à une autre chez les rats âgés révèle une altération de la flexibilité, qui a été évaluée plus précisément par des tâches spécifiques.

iii. Flexibilité

Comme chez l'homme, la flexibilité cognitive chez le rongeur peut être définie comme la capacité à faire évoluer rapidement le comportement face à des situations changeantes (Bissonette and Roesch, 2017; Hamilton and Brigman, 2015). Au cours du vieillissement, ce processus cognitif est altéré (Barense et al., 2002; Beas et al., 2017; Gilbert et al., 2009; Schoenbaum et al., 2002).

Il existe plusieurs tâches pour étudier la flexibilité comportementale comme celles faisant intervenir une inversion de règle d'apprentissage ou un changement de ces règles (set-shifting) (Bissonette et al., 2013; Hamilton and Brigman, 2015). De nombreuses recherches ont montré que le cortex frontal était impliqué dans la flexibilité comportementale chez l'animal (Birrell and Brown, 2000; Bissonette et al., 2008; Bissonette and Roesch, 2017; Floresco et al., 2008; Hamilton and Brigman, 2015; Schoenbaum et al., 2009).

Dans la tâche d'inversion de règle, l'animal est entraîné à discriminer deux stimuli sensoriels ou indices spatiaux, dont l'un est récompensé à chaque fois qu'il est choisi et l'autre non. Une fois

l'apprentissage terminé, le stimulus qui n'était pas renforcé dans le premier apprentissage le devient dans le second apprentissage, et le stimulus anciennement récompensé ne l'est plus (Izquierdo et al., 2017). L'étude de Schoenbaum en 2002 a montré une altération liée à l'âge dans une tâche de discrimination olfactive où les rongeurs devaient apprendre à associer une odeur parmi deux à une récompense alimentaire avant une inversion de l'odeur renforcée. Les performances finales atteintes par les rats jeunes adultes et âgés étaient similaires pour chaque apprentissage. Toutefois, lors de l'inversion de la règle, les rats âgés persistaient à associer la récompense avec l'odeur anciennement renforcée contrairement aux jeunes adultes, qui arrivaient à associer la récompense avec la nouvelle odeur après seulement quelques essais (Schoenbaum et al., 2002). Des résultats similaires ont été observés dans une étude utilisant des indices visuels (Gilbert et al., 2009). Ces résultats suggèrent donc une difficulté des animaux âgés à modifier leur comportement.

Une autre catégorie de tests permet de mesurer la flexibilité cognitive, celle des tâches de set-shifting (Barense et al., 2002; Beas et al., 2017). Le design de ces tâches varie, mais comme dans les expériences présentées plus haut, les animaux doivent apprendre une première règle puis, dans un second temps, la règle change et l'animal doit être capable d'inhiber les réponses comportementales liées à la règle initiale pour donner des réponses comportementales en accord avec la seconde règle (Bissonette et al., 2013). Deux types de stimuli sensoriels (par exemple des stimuli olfactifs et tactiles) sont utilisés, mais une seule modalité sensorielle est renforcée. L'animal doit porter son attention seulement sur le stimulus olfactif, qui est récompensé et ignorer l'autre stimulus. Ensuite, différentes paires de stimuli olfactifs et tactiles sont utilisées à chaque nouvelle session (changement intra dimensionnel) afin de renforcer l'apprentissage de la 1^{ère} règle. Une fois l'acquisition de la règle généralisée faite, un changement de règle s'opère : c'est alors l'autre modalité sensorielle qui est renforcée (changement extra-dimensionnel) (Figure 6).

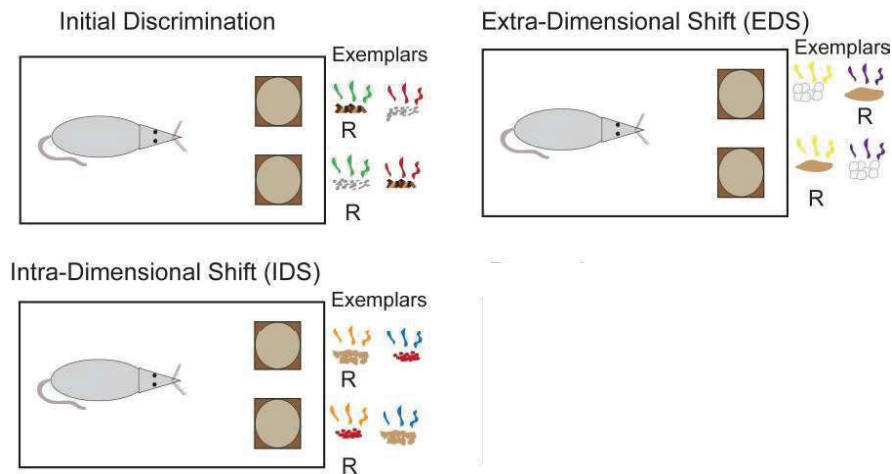


Figure 6 : Une version de la tâche olfacto-tactile de changement de règle (set shifting) chez le rongeur. L'apprentissage débute par une phase initiale de discrimination puis se poursuit par une phase de changement intra-dimensionnel (IDS) et se termine par la phase de changement extra-dimensionnel (EDS). Les « R » correspondent à l'association odeur et type de gravier (stimulus tactile) qui est correcte. Dans cet exemple, l'animal doit suivre la règle « odeur » jusqu'à la phase EDS où la règle est inversée et où le type de gravier devient le choix correct. D'après Bissonette et al. 2013.

Dans l'étude menée par Barense et al. en 2002, dans ce type d'apprentissage, les performances des rats âgés, lors du changement de règle, étaient altérées comparées à celles des jeunes rats (Barense et al., 2002). Une seconde étude utilisant des modalités différentes (visuelle et spatiale) montre que le déficit de flexibilité n'est pas dépendant des modalités sensorielles utilisées et reposerait donc sur l'altération de traitements amodaux de haut niveau (Beas et al., 2017). En accord avec cette conclusion, la lésion du cortex frontal médian chez des rats jeunes induit une baisse des performances dans ce type d'apprentissage (Birrell and Brown, 2000; Bissonette et al., 2008; Floresco et al., 2008).

En conclusion, comme l'homme, le rongeur présente des déficits de flexibilité cognitive au cours du vieillissement. Les animaux âgés sont moins performants lorsqu'il s'agit d'adapter leurs réponses comportementales à des circonstances environnementales changeantes modélisées dans des tâches d'inversion ou de changement de consignes. Ces déficits de flexibilité liés à l'âge seraient dus à des altérations du fonctionnement du cortex frontal.

b. Les déficits olfactifs

Comme chez l'homme, des déficits visuels et auditifs apparaissent avec l'âge chez le rongeur. Cependant, notre étude portant sur le système olfactif, nous nous focaliserons dans cette partie de l'introduction sur les déficits olfactifs.

Les déficits olfactifs chez l'animal ont été essentiellement étudiés chez le rongeur. Ils concernent à la fois la détection des odeurs, la discrimination entre deux odeurs mais également l'apprentissage et la mémoire olfactifs. Pour évaluer la fonction olfactive chez le rongeur, les expérimentateurs utilisent soit des tâches explicites de conditionnement dans lesquelles l'animal doit associer une récompense alimentaire ou hydrique à une odeur (apprentissage olfactif associatif), soit des tâches implicites comme celle de l'habituation/déshabituaton olfactive. Ces tâches peuvent être utilisées pour évaluer les seuils olfactifs, les capacités de mise en mémoire des odeurs ou encore la discrimination.

i. Détection olfactive.

Pour évaluer le seuil olfactif, un apprentissage associatif olfactif peut être utilisé. L'animal apprend à associer une odeur, présentée à une concentration supraliminaire, à une récompense. La réponse comportementale mesurée dépend du dispositif expérimental utilisé mais peut être la visite à un pot ou un trou odorisé par l'odeur renforcée (Kraemer and Apfelbach, 2004; Mandairon et al., 2009; Patel and Larson, 2009; Sultan et al., 2010) *versus* un autre non odorisé et non renforcé. Une fois la tâche acquise, la concentration de l'odeur est diminuée jusqu'à ce que la performance de l'animal reflète une réponse comportementale obéissant au hasard, indiquant que l'animal ne détecte plus l'odeur. Ceci permet alors de définir un seuil de détection pour une odeur donnée et pour chaque animal. Les seuils de détection des odeurs sont plus élevés chez le rongeur âgé comparé au jeune adulte (Bodyak, 1999; Kraemer and Apfelbach, 2004; Patel and Larson, 2009) mais la détection reste possible à des concentrations supraliminaires.

ii. Discrimination olfactive

La tâche dite d'habituation/déshabituaton est souvent utilisée pour évaluer les capacités de discrimination. Une première odeur est présentée plusieurs fois à la suite à l'animal (Cleland et al., 2002; Cleland and Linster, 2002; Linster et al., 2002; Linster and Hasselmo, 1999; Yue et al., 2004). A chaque essai, le temps d'exploration de l'odeur est mesuré. Le temps d'exploration diminue au cours des essais, c'est ce qu'on appelle l'habituation. En effet, au fil des présentations, l'odeur ne représente plus un stimulus nouveau et l'animal s'en désintéresse, ce qui a pour conséquence une diminution du temps d'investigation de l'odeur. Lors du dernier essai, une nouvelle odeur est présentée à l'animal (essai test). Si le temps d'exploration augmente lors de

ce dernier essai, alors cela signifie que l'animal considère bien cette odeur comme nouvelle et donc la discrimine de la première. Dans le cas contraire, la discrimination entre les deux odeurs n'est pas avérée. Quelle que soit la tâche employée, la discrimination entre deux odeurs très différentes au niveau perceptif, ne semble pas altérée chez les rats et souris âgés (Barense et al., 2002; Kraemer and Apfelbach, 2004; Marchetti et al., 2011; Moreno et al., 2014; Rey et al., 2012). Par contre, la discrimination entre deux odeurs proches est moins performante chez l'animal âgé (Mandairon et al., 2011a; Moreno et al., 2014; Yoder et al., 2017)

iii. Mémoire olfactive

Deux grandes familles d'apprentissage sont utilisées pour évaluer la plasticité liée à l'expérience de la perception olfactive, les apprentissages explicites (avec renforcement) et les apprentissages implicites (sans renforcement).

L'apprentissage implicite ou apprentissage perceptif existe dans toutes les modalités sensorielles et est associé à des modifications de la représentation neuronale des stimuli (Gilbert et al., 2001). Dans la version olfactive de l'apprentissage perceptif (Mandairon et al., 2006b), l'animal apprend à discriminer deux odorants similaires au niveau perceptif, autrement dit deux odorants qu'il ne discrimine pas spontanément. Cet apprentissage est possible via une exposition passive (enrichissement pendant 10 jours) à la paire d'odorants à discriminer (Mandairon et al., 2009, 2008a, 2006b; Mandairon and Linster, 2009; Moreno et al., 2009). Avec l'âge, la capacité des animaux à apprendre à discriminer les odorants disparaît. En effet, l'apprentissage perceptif olfactif n'est plus possible chez des souris âgées de 18 mois (Moreno et al. 2014). L'exposition pendant 30-40 jours à de nombreuses odeurs (enrichissement olfactif global) permet aussi d'augmenter les capacités de discrimination entre odorants non discriminés spontanément, mais là encore, uniquement chez les souris jeunes adultes (Rey et al 2012).

La mémoire olfactive peut également être testée dans le cas d'un test de reconnaissance d'odeurs, où l'animal doit reconnaître une odeur nouvelle d'une odeur familière après un temps variable de rétention. Là aussi, des déficits de mémoire à court terme liés à l'âge sont observés. Par exemple, des souris âgées de 23 mois ne sont plus capables de reconnaître une odeur familière, présentée lors d'un premier essai, dès que le délai entre les deux présentations dépasse 5 min, alors que dans ce protocole, les souris jeunes adultes retiennent l'odeur pendant au moins 30 min (Rey et al., 2012).

Concernant l'apprentissage explicite, avec renforcement, la littérature s'accorde sur le fait que la plupart des rats âgés atteint le critère d'apprentissage fixé par les expérimentateurs et réussit

donc à associer une odeur à une récompense (Dardou et al., 2008; Kraemer and Apfelbach, 2004; LaSarge et al., 2007; Roman et al., 1996), au moins dans des versions simples de conditionnement. Toutefois, ces études montrent que la vitesse d'apprentissage des rats âgés est généralement plus lente que celle des jeunes adultes. De plus, des études s'intéressant à la mémoire de ces apprentissages olfactifs ont révélé que suivant la complexité de la tâche, la mémoire de l'apprentissage était plus ou moins altérée chez le rongeur âgé (Dardou, Datiche, et Cattarelli 2008; Roman, Alescio-Lautier, et Soumireu-Mourat 1996). En effet, certains auteurs montrent des déficits mnésiques à long terme (Prediger et al., 2005; Roman et al., 1996). L'étude de Roman et al. montre que, comparée à celle de jeunes animaux, la rétention à 21 jours d'un apprentissage associatif olfactif est altérée chez l'animal âgé (Roman et al., 1996). D'autres auteurs, quant à eux, ne rapportent pas de déficits de rétention d'un apprentissage olfactif associatif, deux semaines après la phase d'apprentissage (Patel and Larson, 2009).

iv. Altérations périphériques du système olfactif

Des altérations à la fois périphériques et centrales peuvent être à l'origine des déficits olfactifs liés à l'âge observés chez les rongeurs (Conley and Kern, 2003; Lee et al., 2009; Loo et al., 1996; Mirich et al., 2002; Mobley et al., 2014; Rey et al., 2012; Richard et al., 2010; Weiler and Farbman, 1997). Les altérations périphériques se situent au niveau de l'EO qui tapisse les cavités nasales. L'EO contient les NSO qui transmettent les informations olfactives au cerveau mais aussi des cellules basales qui permettent le renouvellement des NSO au cours du temps. Au cours du vieillissement, le nombre de NSO présents dans l'EO diminue (Conley and Kern, 2003; Weiler and Farbman, 1997). Cette diminution serait due à une mort cellulaire plus importante (Conley and Kern, 2003) mais également à une diminution du taux de prolifération des cellules basales conduisant à un déficit du renouvellement des NSO (Weiler and Farbman, 1997). Ces altérations seraient plus importantes dans la partie antérieure de l'EO que dans sa partie postérieure (Loo et al., 1996). Toutefois, le fonctionnement des NSO encore présents dans l'EO des animaux âgés semble maintenu. En effet, les réponses aux odeurs des NSO (enregistrées grâce à l'électro-olfactogramme) des animaux âgés sont similaires à celles obtenues chez le jeune suggérant un codage initial des odeurs intact (Lee et al., 2009). Les NSO encore présents dans l'EO resteraient donc fonctionnels, suggérant que les troubles olfactifs dériveraient de dysfonctionnements dans les centres de traitement des informations olfactives qui seront développés plus loin (Voir partie B.c.).

c. Plasticité cellulaire et synaptique au cours du vieillissement

Les animaux âgés présentent des altérations des mécanismes de plasticité neuronale essentiels aux fonctions cognitives. La plasticité neuronale représente la capacité des neurones à modifier leur structure et leur fonctionnement en réponse à l'expérience ou à une lésion (Holman and de Villers-Sidani, 2014; Martin and Morris, 2002). Sur la base des déficits cognitifs observés et de ce que l'on sait de leur substrat cérébral, la plasticité à l'échelle cellulaire a surtout été étudiée dans le cortex frontal et l'hippocampe.

i. Altérations structurelles et fonctionnelles du cortex frontal

Comme expliqué plus haut, les fonctions cognitives dépendantes du cortex frontal (telles que la flexibilité cognitive) sont altérées au cours du vieillissement. Des études histologiques et la reconstruction en trois dimensions des neurones du cortex frontal ont montré des changements importants de la morphologie neuronale mais aussi du nombre de synapses. Les cellules pyramidales du cortex préfrontal de rats âgés présentent une arborisation dendritique apicale et basale moins développée que celle de jeunes adultes (Grill and Riddle, 2002). Une telle diminution de la ramification dendritique a également été observée dans le PFC médian chez l'homme au cours du vieillissement (Brabander et al., 1998). Chez le singe, la régression de l'arborisation dendritique s'accompagne d'une diminution du nombre d'épines dendritiques (-30 à 40%) au niveau des dendrites apicales et basales des cellules pyramidales du PFC médian et d'une perte de synapses (Duan et al., 2003; Kabaso et al., 2009; Page et al., 2002). Des analyses plus approfondies ont révélé que la diminution des épines dendritiques concernait principalement les épines fines, tandis que le nombre d'épines larges de type champignon était stable au cours du vieillissement (Dumitriu et al., 2010). Les épines fines représentent des synapses immatures, hautement plastiques, qui peuvent se stabiliser ou se rétracter (Bourne and Harris, 2007; Holtmaat et al., 2006; Kasai et al., 2003; Matsuzaki et al., 2001; Zuo et al., 2005). La présence d'épines fines est corrélée positivement à la capacité d'apprendre dans des tâches de mémoire de travail, comme la tâche du « delayed non-match-to-sample ». Plus le diamètre de la tête de l'épine est petit, meilleures sont les performances des singes dans ce type de tâche (Dumitriu et al., 2010). Ces données suggèrent donc que la perte des épines fines au cours du vieillissement conduirait à une diminution importante de la plasticité des neurones pyramidaux du PFC, entraînant des déficits de mémoire de travail et de flexibilité cognitive.

La diminution du nombre d'épines fines a des conséquences sur l'activité des neurones pyramidaux. Des enregistrements électrophysiologiques chez le singe âgé qui exécutait une tâche de « delayed non-match-to-sample » ont montré que le taux de décharge des neurones impliqués dans la tâche était beaucoup plus faible que celui enregistré chez de jeunes adultes

(Wang et al., 2011). La capacité de ces neurones à décharger de façon persistante pendant le délai qui précède l'action comportementale, dépend essentiellement de l'inhibition de la voie de signalisation de l'AMP cyclique qui est impliquée dans le phénomène d'hyperpolarisation des neurones (Peters et al., 2008). La machinerie protéique nécessaire à cette inhibition se trouve dans les épines fines (Arnsten et al., 2010). La perte de ce type d'épines avec l'âge affecte donc les cascades de signalisation qui permettent de maintenir une dépolarisation importante du neurone, ce qui expliquerait pourquoi les neurones âgés déchargent beaucoup moins lors de ce type de tâche.

Des études chez le rat âgé ont donné des résultats similaires à ceux obtenus chez le singe. Une perte des épines fines dans la région prélimbique du cortex frontal (Bloss et al., 2011) (région similaire au cortex préfrontal du singe) et des altérations des mêmes cascades de signalisation (Ramos et al., 2003; Taylor et al., 1999) engendrent des déficits de mémoire de travail, mis en évidence dans la tâche du « set-shifting » (Barense et al., 2002).

ii. Altérations structurelles et fonctionnelles de l'hippocampe

Les déficits de mémoire spatiale qui surviennent avec l'âge pourraient être dus à une altération de la plasticité neuronale dans l'hippocampe. L'hippocampe est la région cérébrale qui sous-tend la mémoire spatiale et il a été largement démontré que la plasticité neuronale dans cette région est fortement impliquée dans les processus d'acquisition et de consolidation de la mémoire (Bergado et al., 1988; Bliss and Collingridge, 1993; Martin and Morris, 2002; Matthies et al., 1986; Rioult-Pedotti et al., 1998; Rogan et al., 1997).

Le vieillissement n'est pas associé à une perte neuronale au niveau de l'hippocampe que ce soit chez le rat ou le singe (Gazzaley et al., 1997; Merrill et al., 2001, 2000; Rapp et al., 2002; Rapp and Gallagher, 1996). De plus, contrairement au cortex frontal, les cellules des différentes régions de l'hippocampe ne présentent pas de diminution de la taille de leur arbre dendritique. Au contraire, le nombre d'embranchements des dendrites apicales des neurones de la voie perforante et du GD augmente avec l'âge que ce soit chez l'homme ou le rongeur (Buell and Coleman, 1979, 1981; Flood, 1993; Flood et al., 1987). Aucun changement d'arborisation dendritique n'a été constaté dans les régions CA1 et CA3 au cours du vieillissement chez ces deux espèces (Flood et al., 1987; Hanks and Flood, 1991; Turner and Deupree, 1991). Les données concernant la densité d'épines dans l'hippocampe varient selon les espèces et semblent parfois contradictoires. La densité d'épines dans le GD et CA1 reste inchangée au cours de la vie des rongeurs et des hommes (Curcio and Hinds, 1983; Newton et al., 2008; Shi et al., 2007; Williams and Matthysse, 1986) mais diminue significativement chez le singe entre 7 et 28 ans (l'équivalence en âge humain est estimée à 1:3) (Hara et al., 2012b; Uemura, 1985). Ces données

sont en contradiction avec d'autres études chez le rat qui montrent une diminution du nombre de synapses (synapses axodendritiques) dans la couche moléculaire du GD et de CA3, indiquant une réduction de l'information afférente en provenance du cortex entorhinal (Geinisman et al., 1992, 1986). Ces différences de résultats pourraient venir du fait que l'équipe de Geinisman s'intéresse à un type de synapse en particulier (synapses dite perforées, larges synapses impliquées dans la plasticité reliée aux processus mnésiques et caractérisées par la discontinuité de la densité post-synaptique) alors que les autres équipes prennent en compte l'ensemble des synapses (Curcio and Hinds, 1983; Newton et al., 2008; Shi et al., 2007). Toutefois, des enregistrements électrophysiologiques réalisés dans le GD de rats âgés semblent confirmer la diminution du nombre de synapses dans cette région (Barnes, 1979; Barnes and McNaughton, 1980). Enfin, la diminution du nombre de synapses entre le cortex entorhinal et le GD et le cortex entorhinal et CA3 est corrélée aux déficits de mémoire spatiale (Geinisman et al., 1986; Morrison, 1997; Nicholson et al., 2004).

Enfin, la fonctionnalité de certaines synapses sénescents apparaît altérée. Dans le cas des synapses cortex entorhinal/GD et cortex entorhinal/CA3 chez le rat, la densité post-synaptique est réduite ce qui suggère que ces synapses seraient beaucoup moins fonctionnelles voire silencieuses (Nicholson et al., 2004). Des données électrophysiologiques dans CA1 appuient cette hypothèse et montrent que l'amplitude du potentiel de champ extracellulaire enregistré dans CA1 est fortement diminuée chez le rat âgé par rapport au jeune adulte (Barnes et al., 1992; Deupree et al., 1993).

Chez le singe, un autre type d'altération synaptique se produit avec l'âge dans l'hippocampe. En effet, le nombre de synapses perforées dans le GD reste inchangé dans la couche moléculaire (Hara et al., 2012a), mais le nombre de contacts synaptiques par bouton axonal diminue, conduisant à des altérations de la mémoire spatiale (Hara et al., 2011).

L'altération des processus synaptiques, et plus particulièrement l'altération des mécanismes permettant le renforcement durable de la transmission synaptique, que l'on appelle la potentialisation à long-terme (LTP), pourrait également perturber l'élaboration et la stabilité de la mémoire. De nombreuses études se sont intéressées à la LTP hippocampique dans le cadre du vieillissement et ont montré que le seuil de stimulation permettant de déclencher la LTP dans les neurones du GD (Barnes, 1979; Barnes and McNaughton, 1980), de CA1 (Barnes et al., 2000; Deupree et al., 1991; Moore et al., 1993) et de CA3 (Dieguez and Barea-Rodriguez, 2004) était fortement augmenté chez les rats âgés par rapport aux jeunes adultes. Les déficits d'induction de LTP dans CA1 peuvent s'expliquer par une dépolarisation moins importante de ces neurones en réponse à des stimulations de haute fréquence (Rosenzweig et al., 1997).

L'altération de la plasticité neuronale structurale ou fonctionnelle, à la fois dans le cortex frontal et l'hippocampe, conduit à un dysfonctionnement de ces deux structures qui pourrait expliquer les déficits de la mémoire de travail et de la mémoire spatiale avec l'âge. En revanche, peu de données sont actuellement disponibles concernant d'autres régions cérébrales.

En résumé, la majorité des altérations cognitives et sensorielles liées à l'âge qui ont été décrites chez l'homme sont également observées chez le rongeur et parfois chez le primate non humain. On retrouve chez l'homme et les rongeurs des déficits de la mémoire à court terme et à long terme, notamment des perturbations de la mémoire de travail et de la mémoire spatiale dépendantes ou non de l'hippocampe, mais aussi des altérations de la flexibilité cognitive. Concernant les déficits olfactifs, des altérations de la détection, de la discrimination, des apprentissages et de la mémoire olfactifs ont été décrites à la fois chez l'homme et l'animal. Grâce aux modèles animaux, les mécanismes cellulaires sous-tendant ces déficits ont pu commencer à être étudiés. Ces études ont permis de révéler des altérations structurales, telles que la perte de synapses dans certaines régions cérébrales et des altérations fonctionnelles, comme la perte de plasticité synaptique fonctionnelle au sein des circuits neuronaux qui sont impliqués dans ces processus cognitifs.

Pour pallier au déclin des fonctions cognitives avec l'âge, plusieurs stratégies ont été testées pour promouvoir le bien vieillir.

C. Les stratégies de lutte contre le vieillissement cérébral

Différentes stratégies pour contrecarrer les effets du vieillissement ont été explorées, notamment l'adoption d'une alimentation saine (Gardener and Rainey-Smith, 2018; Klimova et al., 2017; Maliković et al., 2018; Pitsikas et al., 1990; Valls-Pedret et al., 2015), l'entraînement cognitif via des jeux vidéo ou un entraînement perceptif (exposition répétée à des stimuli sensoriels) (Berry et al., 2010; Mahncke et al., 2006; Nacke et al., 2009) et la pratique d'une activité physique. Les bienfaits de l'activité physique ont été démontrés aussi bien chez l'homme âgé (Engeroff et al., 2018; Klimova et al., 2017; Phillips, 2017; Schättin et al., 2018) que chez le rongeur âgé (Aguiar et al., 2011; Barha et al., 2017; Brown et al., 2003; Rea, 2017; van Praag et al., 1999). En effet, les fonctions cognitives telles que les fonctions exécutives, la mémoire épisodique ou la vitesse de traitement des informations sont améliorées chez les sujets âgés après un entraînement physique de plusieurs semaines. Ces améliorations comportementales ont été corrélées à une augmentation de l'expression du facteur neurotrophique BDNF (Brain

Derived Neurotrophic Factor), qui serait lié à la plasticité cérébrale (Cowansage et al., 2006; Huang et al., 2014), mais également à des augmentation du volume de la substance blanche ou grise (Colcombe et al., 2006; Erickson et al., 2014; Miller et al., 2012). Chez le rongeur âgé, des résultats similaires sont observés lorsque les animaux ont accès à une roue dans leur cage (Ang et al., 2006; Berchtold et al., 2010; Nithianantharajah and Hannan, 2009; van Praag et al., 2005). L'amélioration des performances dans des tâches d'apprentissage ou de mémoire spatiale s'accompagne de modifications structurales telles qu'une augmentation de la densité des épines dendritiques ou de la complexité dendritique (Cotman and Berchtold, 2002; Eadie et al., 2005; Molteni et al., 2002; van Praag et al., 1999), de la neurogenèse hippocampique (van Praag et al., 1999) et d'une augmentation de la production du facteur BDNF (Aguiar et al., 2011; Cotman and Berchtold, 2002; Vaynman et al., 2004).

L'activité cognitive a été identifiée comme un facteur clé de la réserve cognitive qui conférerait une résistance au processus de vieillissement. La mise en place ou le renforcement de la réserve cognitive pourrait constituer une stratégie efficace pour maintenir les capacités cognitives au cours du vieillissement.

a. La réserve cognitive

i. Origine du concept de réserve cognitive

La réserve cognitive (RC) est à l'origine un concept cognitif proposé pour expliquer les incongruences entre le niveau de pathologie cérébrale d'un individu et les déficits fonctionnels et cognitifs qui résultent normalement de la pathologie (Stern, 2009). Plusieurs études ont en effet rapporté que plus de 25% des sujets âgés, ayant de bonnes performances au cours de tests neuropsychologiques avant leurs décès, présentaient un large panel des critères histopathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer lors de l'analyse *post-mortem* de leur cerveau (Ince, 2001). Ces études ont donc révélé que le degré d'altération histo-pathologique ne reflète pas forcément la démence clinique. Des études épidémiologiques ont également indiqué que l'ensemble des expériences personnelles vécues tout au long de la vie avait un impact sur le développement ou non d'une démence ou sur le déclin des fonctions cognitives (Barulli and Stern, 2013; Scarmeas et al., 2011; Suchy et al., 2011; Wilson et al., 2013). En effet, le niveau d'éducation (Stern et al., 1994), la réussite professionnelle (Stern et al., 1994), et l'engagement dans des activités sociales et de loisirs (Scarmeas et al., 2011) sont associés à un risque plus faible de développer une démence mais également à un maintien des capacités cognitives au cours du vieillissement (Suchy et al., 2011). Le concept de la RC propose donc que les différences

individuelles dans les processus cognitifs ou les réseaux neuronaux impliqués dans la résolution de tâches, permettent à certains individus de montrer une résilience vis à vis des altérations cérébrales (Stern, 2009).

Des variables descriptives de l'expérience personnelle telles que les mesures du statut socioéconomique, du quotient intellectuel, du niveau d'étude et des activités de loisirs sont communément utilisées comme des indicateurs indirects de la RC (Albert and Teresi, 1999). A partir de ces mesures indirectes, le niveau de la RC peut être établi pour chaque individu. Un haut niveau de RC permettrait à la personne de tolérer plus d'altérations cérébrales qu'une personne ayant une plus faible RC, avant que les signes cliniques du déclin cognitif apparaissent.

ii. Bases neurales de la réserve cognitive

Plusieurs concepts ont été proposés comme bases neurales de la RC. Parmi eux citons la réserve cérébrale et la théorie de l'échafaudage du vieillissement et de la cognition (Scaffolding Theory of Aging and Cognition, STAC).

Succinctement, la réserve cérébrale est définie comme la capacité structurale du cerveau à supporter une certaine quantité de dommages dus à la maladie, avant l'émergence des déficits fonctionnels et de symptômes cliniques qui lui sont associés (Katzman, 1993; Satz et al., 2011; Schofield, 1999). Le maintien des fonctions cérébrales, malgré la maladie, serait dû à des différences quantitatives entre les individus, c'est-à-dire, des différences dans la taille du cerveau ou encore dans le nombre de neurones ou de synapses. Ainsi, un individu avec une large réserve cérébrale posséderait une taille de cerveau et une quantité de neurones plus importantes qu'un individu avec une faible réserve cérébrale. Comme pour la réserve cognitive, les différences de niveau scolaire, de réussite professionnelle et d'engagement dans des activités de loisirs ont été associées à la réserve cérébrale (Valenzuela and Sachdev, 2006). Un haut niveau scolaire et une participation importante à des activités de loisirs permettraient de développer la réserve cérébrale, en stimulant la neurogenèse et donc la production de nouveaux neurones dans l'hippocampe (Gelfo et al., 2018; Phillips, 2017; Valero et al., 2016) ou encore en développant la taille du cerveau (Carreiras et al., 2009; Gaser and Schlaug, 2003; Graves et al., 2001, 2001; Schofield et al., 1997). Un entraînement cognitif, impliquant différents domaines cognitifs, conduit à des changements structuraux tels qu'une conservation de l'intégrité de la substance blanche chez le sujet âgé et une augmentation de la substance grise chez des individus jeunes et âgés (Engvig et al., 2012; Scholz et al., 2009). Ces modifications structurales s'accompagnent d'une amélioration des capacités à raisonner et résoudre de nouveaux problèmes chez les sujets jeunes et âgés (Engvig et al., 2012; Jaeggi et al., 2008). Des études menées chez l'animal ont montré des effets bénéfiques d'un environnement enrichi et de

l'exercice physique sur la neurogenèse et la LTP du GD (Aimone et al., 2014; Brown et al., 2003; Freund et al., 2013; Hüttenrauch et al., 2016; Kempermann et al., 1997; van Praag et al., 1999) ainsi qu'une augmentation de l'expression du BDNF dans l'hippocampe chez des rongeurs âgés (Aguilar et al., 2011; Novkovic et al., 2015; van Praag et al., 2000). Une formulation proche du concept de la réserve cérébrale, la maintenance cérébrale, fait également l'hypothèse que le maintien des compétences cognitives avec l'âge est sous-tendu par des facteurs de protection qui s'opposent aux changements structuraux liés à l'âge (Finkel et al., 2005; Li et al., 2010; Nyberg et al., 2012).

Park and Reuter-Lorenz ont proposé la théorie STAC (Park and Reuter-Lorenz, 2009) qui met l'accent sur les mécanismes compensatoires. Ils reflèteraient la capacité du cerveau à engager une réorganisation de ses réseaux neuronaux, afin de s'adapter aux altérations structurales et fonctionnelles. Des réseaux neuronaux compensatoires se développeraient et relaièrent les réseaux primaires, lorsque ceux-ci ne seraient plus suffisamment efficaces pour exécuter les tâches cognitives. La STAC s'appliquerait aussi bien dans le contexte du vieillissement normal et de la pathologie que dans celui de la cognition chez le sujet jeune par exemple lors de tâches dont le degré de difficulté augmente au cours de la session. La réorganisation compensatoire des réseaux est documentée notamment par des études qui révèlent l'utilisation chez les sujets âgés mais pas chez les jeunes, d'un réseau neuronal secondaire lors de la phase de rétention d'une tâche de reconnaissance (Holtzer et al., 2009; Zarahn et al., 2007). Une analyse morphométrique révèle une atrophie du réseau normalement impliqué dans cette tâche et une augmentation de l'activité du second réseau suggérant la mise en place d'un phénomène compensatoire pour maintenir les performances (quoique moins bonnes) des sujets âgés (Steffener et al., 2009). A un niveau cellulaire, il a été proposé que lorsque le cerveau est confronté à une inadéquation entre la demande en terme de traitement de l'information et sa réserve fonctionnelle (limitée par les contraintes structurales), des mécanismes de plasticité (LTP, neurogenèse, etc) entreraient en jeu dans les réseaux neuronaux, et résulteraient en une amélioration des ressources fonctionnelles et un maintien des performances cognitives (Lövdén et al., 2010).

Pour représenter les différences d'efficacité et de capacité des réseaux, Stern a réalisé une courbe hypothétique mettant en relation l'activation des réseaux neuronaux impliqués dans une tâche en fonction de sa difficulté, chez des sujets jeunes et âgés avec faible ou forte RC (Figure 7).

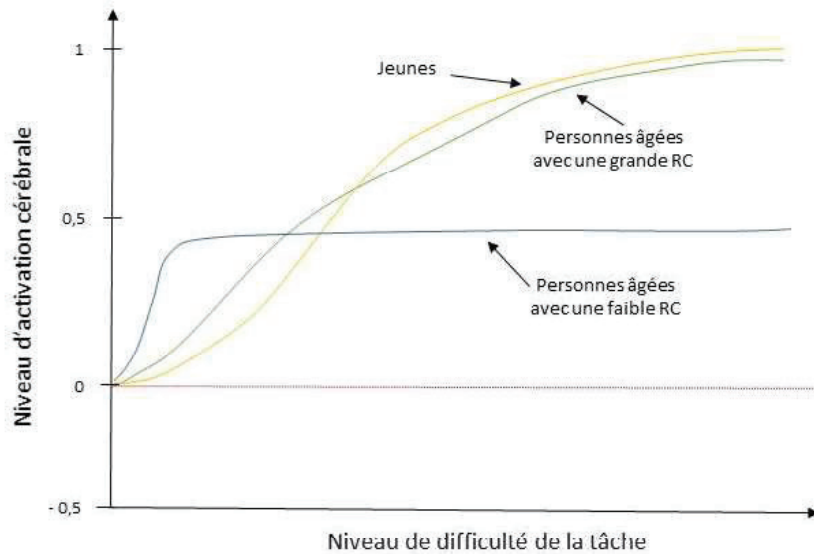


Figure 7 : Relation hypothétique entre le niveau de difficulté de la tâche et l'activation cérébrale chez les jeunes adultes et les sujets âgés avec différents niveaux de RC. La pente de la courbe est un index de l'efficacité du système cérébral. L'asymptote de la courbe indiquerait la capacité maximale du système. Nous pouvons noter que lorsque le niveau de difficulté de la tâche est bas, l'activation cérébrale des sujets âgés avec une faible RC est plus élevée que celle des jeunes adultes ou des sujets âgés présentant une grande RC. Lorsque la tâche devient plus complexe, l'activation cérébrale atteint un plateau correspondant à une activation cérébrale plus faible chez les sujets âgés avec faible RC que chez les jeunes adultes ou les sujets âgés avec une grande RC. D'après Stern 2009.

Dans une tâche facile, les sujets âgés avec RC faible montrent un niveau d'activation des réseaux concernés par la tâche plus fort que chez les jeunes adultes ou les sujets âgés avec forte RC, ce qui suggère que le réseau est plus efficace chez les sujets jeunes et âgés à forte RC. Cette hypothèse est confortée par plusieurs études qui montrent que l'activation des réseaux impliqués dans une tâche facile est plus importante chez les sujets âgés que chez les jeunes adultes mais qu'elle n'est pas corrélée à de meilleures performances (Cappell et al., 2010; Reuter-Lorenz and Cappell, 2008; Schneider-Garces et al., 2010; Spaniol and Grady, 2012). L'asymptote de la courbe indique la capacité des réseaux à s'activer en réponse à la difficulté de la tâche. Ainsi, plus la tâche exige d'effort, plus l'activation des réseaux augmente chez les jeunes adultes. Chez les sujets âgés l'activation maximale des réseaux atteint rapidement un plateau ce qui suggère une incapacité des réseaux à s'activer plus lorsque la tâche devient plus difficile (Habeck et al., 2003; Holtzer et al., 2009; Scarmeas et al., 2003; Stern et al., 2005). Cependant, des sujets âgés avec un haut niveau de RC pourraient voir les réseaux cérébraux s'activer de manière croissante avec la difficulté de la tâche, comme les jeunes. Ces postulats sont confortés par des observations dans le cortex frontal inférieur droit, durant une tâche de mémoire de travail, dont l'activation est plus faible chez des sujets âgés ayant une grande RC (RC évaluée ici

par le quotient intellectuel, le niveau scolaire et la réussite professionnelle), ce qui suggère une meilleure efficacité des réseaux chez ces individus (Bosch et al., 2010; Solé-Padullés et al., 2009).

Néanmoins une question critique se pose : comment l'activité cognitive ou le niveau d'étude protègent-ils les fonctions cérébrales ? Par quels mécanismes biologiques ces facteurs arrivent-ils à compenser ou à prévenir les changements structuraux et fonctionnels liés à l'âge ou aux pathologies et à promouvoir le bien-vieillir ? Les mécanismes biologiques qui permettent l'implémentation des expériences cognitives dans les réseaux neuronaux lors de l'établissement de la RC sont encore inconnus. Des études récentes ont avancé l'hypothèse d'un rôle possible de la Noradrénaline (NA), un neuromédiateur important de la cognition, dans la construction de la réserve cognitive tout au long de la vie de l'individu.

b. La Noradrénaline, un support de la réserve cognitive?

La plasticité neuronale semble être un mécanisme crucial permettant aux réseaux neuronaux d'être efficaces, flexibles ou recrutés si d'autres réseaux neuronaux deviennent insuffisants pour résoudre les tâches. Le système noradrénergique, en raison de son rôle dans la régulation de la plasticité à travers le cerveau et sa grande sensibilité à l'expérience et à l'environnement (Aston-Jones and Waterhouse, 2016; Berridge and Waterhouse, 2003; Sara, 2009; Sara and Bouret, 2012), serait un bon candidat médiateur de la plasticité nécessaire à l'établissement de la RC (Clewett et al., 2016; Robertson, 2013; Wilson et al., 2013).

i. Anatomie du système noradrénergique cérébral

La NA cérébrale provient du *Locus Coeruleus* (LC), qui est un petit noyau bilatéral localisé dans la partie dorsale du tronc cérébral. Le LC contient seulement 1500 neurones chez le rat et 12000 chez l'homme, mais ces neurones possèdent de longs axones pourvus de nombreuses ramifications (Benarroch, 2018; Foote and Morrison, 1987; Sara, 2009; Schwarz and Luo, 2015). Ainsi, le réseau des projections noradrénergiques du LC est vaste et touche de manière diffuse l'ensemble du cerveau et le cortex en particulier (Figure 8). Il innerve à la fois les aires corticales sensorielles et les cortex préfrontal et pariétal, mais également des structures plus profondes comme l'hippocampe, le cortex entorhinal et l'amygdale. Les neurones du LC expriment également une variété de neuropeptides tels que le neuropeptide Y, la somatostatine, la galanine et la cholecystokinine (Berridge and Waterhouse, 2003). Récemment, il a été montré que les neurones du LC peuvent aussi libérer de la dopamine (Kempadoo et al., 2016; Takeuchi et al., 2016). Le LC reçoit de nombreux contacts synaptiques en provenance de nombreuses structures

cérébrales (Schwarz et al., 2015). Ainsi, il intègre des informations provenant de l'ensemble du cerveau ce qui lui permet de moduler de façon adéquate les différents états cérébraux.

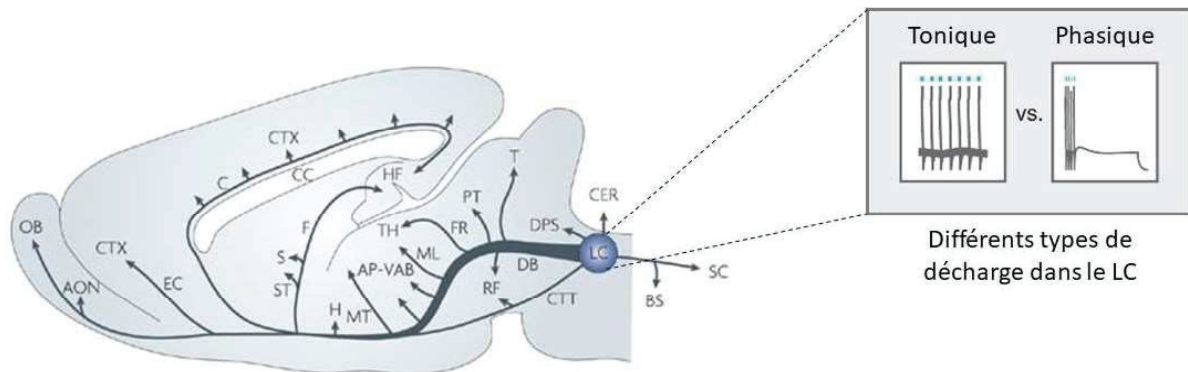


Figure 8 : Le Locus Coeruleus (LC), principal noyau noradrénergique du système nerveux. Les neurones du LC projettent sur l'ensemble du cerveau, notamment sur le bulbe olfactif (BO), le cortex frontal et les structures de la mémoire telles que l'hippocampe (H). Les neurones du LC déchargent selon deux modes d'activité distincts : un mode tonique et un mode phasique (Aston-Jones and Cohen, 2005; Berridge and Waterhouse, 2003). L'activité tonique est caractérisée par une fréquence faible (2 à 5 Hz) et régulière présente durant l'éveil. L'activité phasique est observée en réponse à des stimuli saillants de l'environnement et correspond à de brèves bouffées de 2 ou 3 potentiels d'action qui sont suivies d'une période de suppression d'activité. D'après Sara, 2009 et Schwarz et Luo, 2015.

ii. Activité électrique des neurones noradrénergiques.

Les neurones du LC déchargent selon deux modes d'activité distincts : une activité de type tonique et une autre de type phasique (Aston-Jones and Cohen, 2005; Berridge and Waterhouse, 2003). L'activité tonique est caractérisée par une fréquence faible (2 à 5 Hz) et régulière. Les neurones du LC déchargent de cette façon durant l'état d'éveil. L'activité phasique, quant à elle, est observée en réponse à des stimuli saillants de l'environnement et correspond à de brèves bouffées de 2 ou 3 potentiels d'action qui sont suivies d'une période de suppression d'activité (Figure 8). Le basculement entre ces deux modes régule les différents états de vigilance de l'individu. Une activité tonique trop importante des neurones du LC, par exemple en réponse au stress, conduit à une vigilance accrue de l'individu avec une attention augmentée pour des stimuli non pertinents. La décharge phasique des neurones du LC permet au contraire de se concentrer sur la réalisation de la tâche en filtrant les stimuli pertinents de ceux qui ne le sont pas. Ces deux types d'activité permettent aux neurones du LC d'être impliqués dans différentes fonctions cérébrales.

iii. Rôles physiologiques du système noradrénergique

- Dans les processus d'éveil et d'attention :

Les projections des neurones noradrénergiques du LC sont particulièrement denses dans les cortex préfrontal et pariétal, qui sont des structures impliquées dans les mécanismes attentionnels et de vigilance. La capacité de se concentrer sur des stimuli environnementaux spécifiques est essentielle pour adapter le comportement. Cet état de vigilance est corrélée à l'activité phasique des neurones noradrénergiques du LC (Aston-Jones et al., 1997; Benarroch, 2018; Berridge and Waterhouse, 2003; Bouret and Sara, 2004; Sara, 2009). En effet, des études chez le singe et le rat ont montré que lorsque l'animal détectait un stimulus visuel associé à une récompense parmi une série de stimuli non pertinents, les neurones du LC déchargeaient selon un mode phasique. Réciproquement, lorsque l'animal se trompait car il ne détectait pas le stimulus pertinent, les bouffées d'activité des neurones du LC étaient absentes (Aston-Jones et al., 1997; Bouret and Sara, 2004). La détection des stimuli pertinents est associée à l'activité phasique, mais elle est également dépendante de l'activité tonique puisque que les réponses phasiques des neurones du LC ne sont évoquées que lorsque le taux de décharge tonique de ces mêmes neurones est modérément élevé (Rajkowski et al., 1994; Usher et al., 1999). Cependant, si le taux de décharge tonique est trop élevé alors la capacité à discriminer les stimuli pertinents des distracteurs est perturbée.

La capacité du système noradrénergique à réduire le « bruit » et à faciliter le traitement des signaux pertinents sous-tendrait un bon fonctionnement cognitif. Cette hypothèse est corroborée par des études conduites chez l'animal dont le système noradrénergique est altéré. A titre d'exemple, la déplétion en NA perturbe les performances des rats dans un labyrinthe en T lorsqu'un distracteur visuel est introduit (Oke and Adams, 1978).

Le système noradrénergique est également sensible à la nouveauté (Aston-Jones and Bloom, 1981; Kafkas and Montaldi, 2018). Le taux de décharge des neurones du LC augmente de manière phasique lorsque le rongeur rencontre des stimuli nouveaux (Vankov et al., 1995). La manipulation pharmacologique pour augmenter la libération de NA augmente aussi l'interaction avec un nouvel objet introduit dans un contexte familier (Devauges and Sara, 1990).

La modulation de l'attention et la détection de la nouveauté ou de la saillance d'un stimulus, dépendante du système noradrénergique, pourrait aussi jouer un rôle dans les mécanismes de la mémoire.

- Dans la mémoire hippocampe-dépendante :

Les neurones noradrénergiques du LC projettent massivement sur l'hippocampe (Loughlin et al., 1986), et plus particulièrement dans le GD et les régions CA1 et CA3 (Hansen, 2017; Loy, 1980; Yavich et al., 2005). Des lésions bilatérales du LC conduisent à des altérations de la mémoire spatiale, notamment dans la tâche du labyrinthe en Y (Amaral and Foss, 1975) ou celle de la piscine de Morris (Compton et al., 1995). Le LC agirait à la fois sur l'encodage, la consolidation et le rappel de la mémoire. En effet, la stimulation électrique à haute fréquence ou la photostimulation des neurones du LC faciliterait l'encodage d'un évènement ou d'un apprentissage. Par exemple, dans une tâche de mémoire épisodique nécessitant l'encodage successif de deux contextes différents, la stimulation électrique du LC améliore les performances de reconnaissance (Lemon et al. 2009). Cet effet passe par la libération de NA puisqu'il est bloqué par une injection de propranolol (antagoniste des récepteurs bêta adrénergiques).

Toutefois, l'implication d'un autre neurotransmetteur libéré par le LC dans l'amélioration de l'apprentissage spatial suite à la stimulation optogénétique des fibres du LC a été proposée (Kempadoo et al., 2016). Après photostimulation des fibres du LC présentes dans l'hippocampe dorsal pendant la phase d'acquisition d'une tâche de reconnaissance de la localisation d'objet (OLT), les animaux présentent une rétention améliorée de la position de l'objet. Cette amélioration disparaît lorsque les animaux stimulés reçoivent au préalable un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 et D5, suggérant que la libération de Dopamine (et non de NA) par les fibres du LC, soit responsable de l'amélioration des performances spatiales. Ces résultats sont renforcés par une autre étude qui montre que la destruction des fibres catécholaminergiques dans l'hippocampe dorsal altère les performances dans la tâche d'OLT chez la souris (Moreno-Castilla et al., 2017). Ces données nouvelles incitent à reconsidérer avec prudence l'interprétation noradrénergique faite le plus souvent jusqu'ici des effets de la manipulation de l'activité du LC lorsqu'une manipulation pharmacologique spécifique de l'action de la NA n'a pas été effectuée pour confirmer son implication.

D'autres études se sont intéressées au rôle du LC dans la consolidation de la mémoire (Novitskaya et al., 2016; Takeuchi et al., 2016). Dans l'étude de Takeuchi et al, les auteurs se sont intéressés à l'effet de la photostimulation des neurones du LC sur la consolidation d'un apprentissage dans lequel la souris devait apprendre à retrouver une récompense dont la localisation changeait tous les jours. La stimulation des neurones du LC après l'apprentissage, a permis aux souris de se souvenir de l'endroit où était cachée la récompense après un délai de 24h, ce qui n'a pas été observé chez les souris qui n'ont pas subi de photostimulation. Cette étude a également montré que la stimulation des neurones du LC conduisait à la libération de

dopamine et de noradrénaline. L'amélioration de la mémoire à long terme serait essentiellement due à la dopamine puisque l'application d'antagonistes dopaminergiques bloque les effets bénéfiques de la stimulation du LC alors que l'application d'antagonistes bêta adrénergiques n'a aucun effet (Takeuchi et al. 2016). Enfin, un rôle du LC dans la consolidation mnésique pendant le sommeil a été suggéré via la modulation des Sharp wave Ripples (Novitskaya et al., 2016).

iv. Mécanismes d'action de la Noradrénaline

Il est bien établi que la Noradrénaline participe à la régulation de l'efficacité synaptique, notamment dans l'hippocampe (Hansen, 2017; Hansen and Manahan-Vaughan, 2015). Comme expliqué plus haut, la libération de NA en réponse à une nouvelle expérience conduit à une amélioration de l'apprentissage dépendant de l'hippocampe. Cette amélioration résulterait d'une facilitation de la plasticité synaptique par induction de LTP. En effet, il a été montré à la fois *in vitro* et *in vivo*, que le blocage de l'action de la NA dans le GD, via l'injection d'antagonistes des récepteurs bêta adrénergiques ou la lésion du LC par l'injection de 6-OHDA (6-hydroxydopamine, neurotoxine utilisée pour détruire les neurones dopaminergiques et noradrénergiques), réduisait de moitié l'amplitude de la LTP hippocampique générée par la stimulation électrique de la voie perforante (Bliss et al., 1983; Bramham et al., 1997; Stanton and Sarvey, 1985; Straube et al., 2003; Swanson-Park et al., 1999). Une autre étude plus récente a également montré que l'activation du LC transforme les faibles potentialisations des synapses du GD, produites par une faible stimulation électrique, en dépression à long-terme (LTD) et n'a pas d'effet sur les fortes potentialisations (Hansen and Manahan-Vaughan, 2015). Ces résultats suggèrent un rôle crucial du LC dans la sélection des informations importantes à stocker (Figure 9).

Le système noradrénergique affecterait également la neurogenèse hippocampique (Jhaveri et al., 2014, 2010; Kulkarni et al., 2002; Masuda et al., 2012). La lésion du LC par injection de N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromo-benzylamine hydrochloride (DSP-4, toxine essentiellement noradrénergique) provoque une diminution de la prolifération des cellules souches présentes dans la couche sous granulaire de l'hippocampe mais ne diminue pas la survie des nouveaux neurones dans le GD (Kulkarni et al., 2002). En accord avec ces données, l'injection d'agonistes du récepteur bêta 3 adrénergique augmente la prolifération cellulaire dans le GD (Jhaveri et al., 2014, 2010).

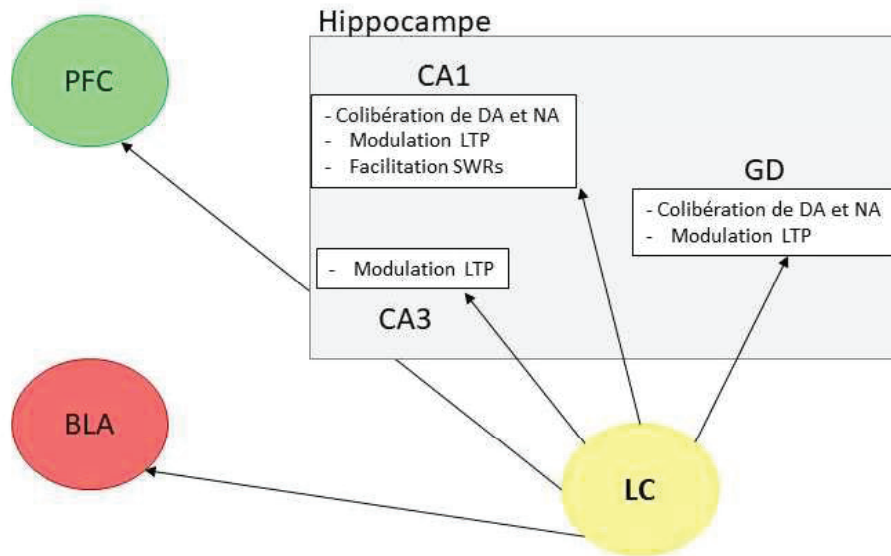


Figure 9 : Implication du Locus Coeruleus dans la mémoire dépendante de l'hippocampe. Après activation du Locus Coeruleus (LC), la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA) sont libérées dans le gyrus denté (GD) et la région CA1 de l'hippocampe (pas montré dans CA3). Les principaux mécanismes influencés par la NA et la DA et impliqués dans les processus mnésiques (ex consolidation) sont indiqués dans les boîtes situées dans chaque région de l'hippocampe. De plus, l'amygdale basolatérale (BLA) et le cortex préfrontal (PFC) reçoivent des projections du LC et participent à la construction de la mémoire via leur activation par la NA et DA. SWRs=sharp wave ripples, LTP= potentialisation à long-terme. D'après Hansen, 2017.

v. Théorie noradrénergique de la réserve cognitive

- Vulnérabilité du système noradrénergique face au vieillissement

Chez l'homme, la majorité des études portant sur l'intégrité du LC est issue de l'analyse histologique *post-mortem*. Certaines études ont montré une réduction du nombre de cellules pigmentées à la neuromélanine, qui est un marqueur des cellules noradrénergiques dans le LC, dès l'âge de 64 ans (German et al., 1988; Grudzien et al., 2007; Manaye et al., 1995), alors que d'autres n'ont observé aucun changement dans la densité des cellules du LC (Kubis et al., 2000; Mouton et al., 1994). La disparité de ces résultats peut s'expliquer par les méthodes d'analyses morphologiques utilisées par les différents auteurs. De récentes études en IRM ont révélé que l'état des fonctions cognitives était relié à l'intégrité du LC (Clewett et al., 2016; Mather et al., 2016; Robertson, 2013; Wilson et al., 2013). Dans une étude longitudinale, la diminution de la densité des neurones du LC chez des sujets âgés (moyenne d'âge 60 ans) a été corrélée à l'apparition d'un déclin cognitif dans l'année précédant le décès (Wilson et al., 2013). Une autre étude a pris en compte la RC des sujets et a montré d'après des analyses de corrélation que les sujets avec une faible RC sont plus vulnérables au déclin cognitif et que le maintien de leurs

performances dans une tâche de mémoire de travail dépendrait du système noradrénergique (Clewett et al., 2016). Ces études soutiennent la théorie noradrénergique de la réserve cognitive qui propose que les éléments impliqués dans la mise en place de la RC (éducation, loisirs, ...) solliciteraient le système noradrénergique et optimiseraient son activité et que la NA ainsi mise en jeu sous-tendrait les modifications du fonctionnement des réseaux (Robertson, 2013).

La dégradation de l'innervation noradrénergique est également observée chez l'animal âgé. En effet, une diminution de la densité des fibres noradrénergiques apparaît à partir de l'âge de 7 mois dans l'hippocampe et le cortex frontal chez le rat (Ishida et al., 2001, 2000), ainsi que tardivement dans le BO chez la souris (Rey et al., 2012). En accord avec ces données, le cortex frontal de rats âgés montre une diminution de l'expression de l'ARNm du transporteur de la NA (Norepinephrine transporter, NET), exprimé majoritairement par les axones des neurones noradrénergiques et permettant la recapture de la NA (Shores et al., 1999) et une réduction de la recapture de la NA (Shirokawa et al., 2003). De plus, il a été montré que la présence de la protéine dopamine bêta-hydroxylase (DBH, qui catalyse l'étape terminale de la synthèse de la NA) est diminuée dans le LC au cours du vieillissement chez la souris (Rey et al., 2012; Zhu et al., 2005), suggérant une réduction de la synthèse de NA.

Parallèlement, des études ont révélé la mise en place de processus compensatoires en réponse à la diminution de l'innervation noradrénergique. En effet, des données électrophysiologiques suggèrent un développement de l'arborisation axonale des neurones du LC (sprouting) dans l'hippocampe et le cortex frontal d'animaux âgés (Ishida et al., 2000). Ce sprouting se mettrait en place dans le but de maintenir la concentration de NA dans l'hippocampe et le cortex frontal. Cette plasticité dont font preuve les axones du LC est également retrouvée après un traitement au DPS-4, après lequel les neurones survivant développent leur arborisation axonale (Fritschy and Grzanna, 1992). Un processus de compensation pourrait également expliquer l'augmentation de l'expression de l'ARNm de la tyrosine hydroxylase, l'enzyme limitante de la synthèse de la NA, dans le LC d'animaux âgés (Shores et al., 1999).

En conclusion, la diminution de la DBH et de la NET pourrait refléter la diminution de l'innervation noradrénergique et/ou de la libération de NA, elle-même à l'origine du développement de l'arborisation axonale dans le but de compenser cette diminution.

Enfin, l'expression des récepteurs adrénergiques dans les régions cibles subit également des changements au cours du vieillissement. L'expression du récepteur alpha 2 adrénergique diminue avec l'âge (Gelbmann and Müller, 1990; Haapalinna et al., 2000; Kalaria and Andorn, 1991). Concernant les récepteurs bêta adrénergiques, la littérature est contradictoire. Quand certains auteurs observent une diminution de leur densité dans les régions corticales (De Blasi

et al., 1982; Viticchi et al., 1994), d'autres ne montrent aucun changement (Maggil et al., 1979; Miller and Zahniser, 1988). Ces différences peuvent être dues à l'âge des rats. En effet, les expérimentateurs qui n'ont trouvé aucun changement dans la densité des récepteurs bêta ont réalisé leurs études sur des rats dont l'âge variait beaucoup alors que ceux qui ont constaté une diminution ont réalisé leurs études sur une population plus homogène de rats très âgés (de 21 à 25 mois). Les modulations d'expression des récepteurs sont aussi altérées au cours du vieillissement. En effet, un traitement par réserpine (qui vide les vésicules synaptiques de leur contenu et appauvrit en neurotransmetteur l'espace synaptique) induit une forte expression réactionnelle des récepteurs adrénérgiques chez le rat jeune, mais beaucoup plus faible chez l'animal âgé (Green and Greenough, 1986; Zaia et al., 1992). Ces données suggèrent que la régulation de l'expression des récepteurs adrénérgiques, qui permet normalement de maintenir la transduction du signal noradrénérgique dans l'élément post-synaptique en réponse à des variations du taux de neurotransmetteur, est altérée avec l'âge.

- Implication de la Noradrénaline dans les effets bénéfiques d'un enrichissement environnemental et d'un entraînement cognitif

Chez l'animal, l'environnement enrichi comprend souvent une roue pour promouvoir l'exercice physique mais également divers objets, renouvelés régulièrement, pour stimuler le comportement exploratoire des animaux et multiplier les stimulations sensorielles et plusieurs congénères pour une stimulation des interactions sociales (Pang and Hannan, 2013). De nombreuses études ont rapporté qu'un tel environnement enrichi favorise la plasticité neuronale et améliore les fonctions cérébrales chez l'animal jeune adulte. En effet, l'enrichissement environnemental (EE) permet d'augmenter la neurogenèse hippocampique, (Neidl et al., 2016; van Praag et al., 2000, 1999), la taille des arborisation dendritiques (van Praag et al., 2000) et la densité des épines des dendrites des neurones pyramidaux du cortex occipital (Globue et al., 1973) et des neurones pyramidaux de la région CA1 de l'hippocampe (Kondo et al., 2012; Malik and Chattarji, 2012; Neidl et al., 2016; Rampon et al., 2000). Enfin, dans la majorité des études s'intéressant à la plasticité synaptique, l'EE semble augmenter le niveau d'excitabilité des neurones dans les régions hippocampiques (Green and Greenough, 1986; Irvine et al., 2006; Malik and Chattarji, 2012; Sharp et al., 1985) et le phénomène de LTP (Feng et al., 2001; Foster et al., 1996; Irvine et al., 2006; Kumar et al., 2012; Maggil et al., 2011; Malik and Chattarji, 2012; Stein et al., 2016).

L'ensemble de ces modifications au niveau cellulaire sous-tend l'amélioration des performances dans diverses tâches d'apprentissage et de mémoire. Les rongeurs exposés à un EE présentent

de meilleures performances dans la tâche de la piscine de Morris, mais également dans la tâche du labyrinthe radial (Galani et al., 2007; Harati et al., 2013; Kumar et al., 2012; Mora-Gallegos et al., 2015). L'EE, qu'il soit précoce ou qu'il débute plus tard au cours de la vie de l'animal, permet de maintenir les capacités de mémoire spatiale des rongeurs âgés (Fuchs et al., 2016; Harati et al., 2013; Kumar et al., 2012; Neidl et al., 2016)

La NA pourrait jouer un rôle crucial dans la médiation des effets de l'EE. En effet, l'EE permet aux animaux d'être exposés de façon répétée à la nouveauté grâce au renouvellement régulier des objets et des jeux présents dans la cage (Li et al., 2013). Une étude précédente de l'équipe a montré dans un modèle d'enrichissement olfactif que l'exposition à la nouveauté était l'élément crucial de l'efficacité de l'enrichissement puisque seul un enrichissement olfactif basé sur la nouveauté (présentation d'une odeur nouvelle chaque jour, plutôt que l'exposition à un grand nombre d'odeurs mais les mêmes tous les jours) permettait une amélioration de la mémoire des odeurs (Veyrac et al., 2009). L'EE augmente la concentration de NA dans l'ensemble du cerveau (Naka et al., 2002) et le GD (Galani et al., 2007). Le rôle de la NA pourrait être relativement spécifique puisque la déplétion de sérotonine (dont le taux augmente aussi avec l'EE) chez des rongeurs vivant dans un EE n'a pas d'impact sur les effets bénéfiques de l'EE (Galani et al., 2007). De plus, l'EE conduit à une augmentation de l'expression des récepteurs NMDA présents sur les fibres noradrénergiques au niveau de l'hippocampe, permettant ainsi une augmentation de la libération de NA dans cette région (Grilli, 2009). Enfin, des études pharmacologiques suggèrent que l'action de la NA au cours de l'EE consisterait en l'activation des récepteurs bêta 2 adrénergiques et la promotion de la LTP hippocampique (Kemp and Manahan-Vaughan, 2008; Li et al., 2013; Straube et al., 2003). Ces données suggèrent donc un rôle clé de la NA dans les effets cognitifs de l'enrichissement.

En résumé, l'enrichissement, et en particulier l'exposition répétée à la nouveauté qu'il permet, entrainerait une libération répétée de NA dans l'ensemble du cerveau. Celle-ci permettrait alors le déclenchement des mécanismes de plasticités synaptique et structurale qui pourraient durablement inscrire l'expérience du sujet dans les réseaux cérébraux et être à l'origine de la construction de la réserve cognitive. Chez l'homme, l'éducation, l'activité cognitive, les interactions sociales apporteraient les stimuli induisant l'activation répétée du système noradrénergique permettant la construction de la RC. L'enjeu des études sur la RC est maintenant de préciser les mécanismes neuronaux qui la sous-tendent. L'identification de ces mécanismes cellulaires requiert l'utilisation d'un modèle animal. Nous proposons dans cette thèse d'utiliser l'entrée olfactive et le BO comme modèles pour étudier les mécanismes neuronaux sous-tendant la RC. Le BO présente en effet une série de caractéristiques qui fait de lui un modèle approprié pour tester l'hypothèse noradrénergique de la RC.

II. Le bulbe olfactif comme outil pour étudier la théorie noradrénergique de la réserve cognitive

A. Organisation anatomo-fonctionnelle

a. Structure du bulbe olfactif

Le BO est une structure ovoïde laminaire dont les couches sont identifiées selon leur composition en cellules et se distinguent morphologiquement les unes des autres. La couche la plus externe contient les axones des NSO qui se regroupent avant de rejoindre la couche glomérulaire sous-jacente. Cette couche contient des structures neuropilaires sphériques, les glomérules, lieux des synapses formées par les afférences sensorielles avec les cellules relais et les cellules periglomérulaires (PG), interneurons inhibiteurs dont les corps cellulaires entourent les glomérules. Plus en profondeur se situe la couche plexiforme externe qui est composée des dendrites primaires des cellules relais, les Mi et des cellules à panache (« tufted cells », Tf). Puis, s'étend la couche des Mi constituée des corps cellulaires des Mi organisés en une monocouche. Leur dendrite primaire se ramifie dans la couche glomérulaire afin de contacter les axones olfactifs. Plus au centre du BO se trouve la couche granulaire constituée principalement des corps cellulaires des interneurons inhibiteurs granulaires (Gr), les plus nombreux des interneurons bulbaires, dont la dendrite apicale se ramifie dans la couche plexiforme externe pour faire synapses avec les dendrites latérales des cellules relais (Mi et Tf) (Figure 10) (Mori, 1999; Mori and Sakano, 2011; Nagayama et al., 2014; Wilson and Mainen, 2006).

L'information relative aux odeurs, transportée par les axones olfactifs jusqu'aux Mi est ensuite relayée par les axones des Mi jusqu'aux centres olfactifs supérieurs tels que le cortex piriforme et le tubercule olfactif mais également jusqu'aux structures limbiques comme l'amygdale et le cortex entorhinal.

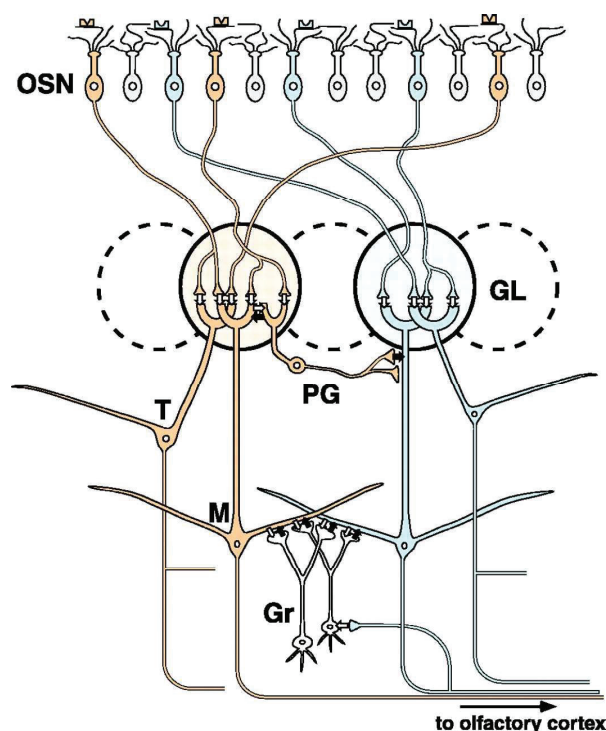


Figure 10 : Représentation schématique des connexions synaptiques entre l'épithélium olfactif (EO) et le bulbe olfactif (BO). Chaque neurone sensoriel olfactif (NSO) exprime un unique type de récepteur olfactif et les axones de tous les NSO qui expriment le même type de récepteur olfactif convergent vers un nombre restreint de glomérules (2-3). Ainsi un glomérule reçoit les informations de plusieurs NSO qui sont activés par les mêmes molécules odorantes. Les axones des NSO font synapse avec les dendrites des cellules mitrales (Mi) qui à leur tour vont transmettre l'information olfactive aux centres supérieurs. Les interneurones granulaires (Gr) et périglomérulaires (PG) régulent l'activité des Mi et modulent le message olfactif. D'après Mori, 1999.

b. Traitement de l'information au sein du bulbe olfactif

Les NSO expriment des récepteurs aux molécules odorantes sur leurs dendrites apicales qui sont en contact avec l'air de la cavité nasale. Chaque OSN exprime un seul type de récepteurs olfactifs (Nagao et al., 2002). Une fois activé par la molécule odorante, son axone va transmettre l'information dans la couche glomérulaire. Chaque axone olfactif contacte un seul glomérule et un glomérule ne reçoit que des axones olfactifs qui expriment le même type de récepteur olfactif. De cette façon, un glomérule traite les informations provenant de l'activation d'un seul type de récepteur olfactif (Figure 10). Une molécule odorante peut activer plusieurs types de récepteurs olfactifs conduisant à l'activation de plusieurs glomérules. Chaque molécule odorante évoque ainsi un pattern d'activation glomérulaire qui lui est propre.

La balance entre inhibition et excitation au sein du réseau bulbaire, contrôlée notamment par l'activité des interneurones du BO, sous-tend les processus de filtrage et de contraste de

l'information. En effet, l'amélioration du contraste des signaux se fait par l'inhibition de certaines Mi par les interneurons inhibiteurs GABAergiques PG et Gr (synapses dendrodendritiques), conduisant à augmenter le signal et à diminuer le bruit de fond (Cleland and Linster, 2005; Linster and Gervais, 1996; Linster and Hasselmo, 1997). L'augmentation du ratio signal/bruit du message olfactif et donc du contraste des informations contribuent à une meilleure discrimination des odeurs (Linster, 2018).

Les interactions entre les Mi et les Gr (synapses dendrodendritiques réciproques) dans la couche plexiforme externe modulent l'activité des Mi et participent également au traitement du message sensoriel (Giridhar et al., 2011). Le jeu d'excitation et d'inhibition qui s'installe entre ces deux types de cellules grâce à leurs synapses réciproques est à l'origine des oscillations enregistrées dans le BO et de la synchronisation de l'activité des cellules Mi. En effet, lorsque l'activité des cellules Gr est manipulée pharmacologiquement, les oscillations enregistrées dans le BO sont perturbées (Cleland and Linster, 2005; Lagier, 2004; Lagier et al., 2007; Nusser et al., 2001). Ces oscillations permettent de réguler la dynamique des potentiels d'action émis par les Mi (Davison et al., 2003; Margrie and Schaefer, 2003). Bien que les mécanismes sous-tendant les oscillations dans le BO et le rôle de ces oscillations restent incertains (Martin and Ravel, 2014), elles semblent importantes pour une bonne représentation de l'odeur et une meilleure lecture du message par les centres supérieurs (Kay, 2014).

La ségrégation spatiale et temporelle de l'activité des cellules relais réalisée par les interneurons Gr et PG représente donc un pré-traitement de l'information olfactive important pour le codage de l'identité des odeurs, pour leur discrimination et pour la mise en mémoire d'informations (Gervais et al., 2007; Mandairon and Linster, 2009).

c. Transmission de l'information olfactive vers les centres supérieurs

Les axones des Mi, via le pédoncule olfactif, vont ensuite relayer l'information jusqu'au cortex olfactif primaire. Ce cortex regroupe un ensemble de structures qui reçoit directement les inputs des Mi. Ces structures comprennent le cortex piriforme, le tubercule olfactif et le cortex entorhinal olfactif. Le BO envoie aussi des projections sur l'amygdale.

Le cortex piriforme est la structure supérieure principale qui traite les informations olfactives provenant du BO. Les axones des Mi contactent les cellules pyramidales du cortex piriforme sans aucune préférence spatiale (Litaudon et al., 1997). Contrairement aux autres cortex sensoriels, le cortex piriforme ne présente pas d'organisation topographique. Des études ont montré son implication dans différentes fonctions olfactives, comme la discrimination (Dade et al., 2002), la

mémoire olfactive et l'apprentissage olfactif (Ding et al., 2010; Sullivan et al., 2000; Wilson, 2001).

Le cortex piriforme participe à la mémoire associative olfactive (Bekkers and Suzuki, 2013; Haberly and Brower, 1989). Grâce aux afférences provenant du BO vers les cellules pyramidales et des connections excitatrices intrinsèques entre cellules pyramidales, le cortex piriforme représente une structure idéale pour réaliser la fonction de mémoire associative (Haberly, 2001; Haberly and Brower, 1989; Hasselmo et al., 1990). Ces connections associatives intrinsèques subissent des phénomènes de plasticité synaptique. En effet, le cortex piriforme utiliserait des mécanismes de plasticité comme la dépression synaptique à court terme pour filtrer les informations du bruit de fond (Linster et al., 2009) et la potentialisation à long terme pour stocker en mémoire les associations entre les neurones répondant aux mêmes stimuli odorants (Hasselmo et al., 1997).

Le cortex olfactif primaire projette ensuite vers différentes structures. Parmi elles, le cortex orbito-frontal reçoit également d'autres informations sensorielles afin de réaliser une intégration multisensorielle. Le cortex entorhinal, quant à lui projette directement sur l'hippocampe via la voie perforante permettant ainsi d'intégrer des informations olfactives à l'encodage d'informations environnementales.

Le fonctionnement de l'ensemble du réseau bulbaire est fortement modulé par les systèmes neuromodulateurs, et plus particulièrement par le système noradrénergique.

B. Influence de la Noradrénaline sur le fonctionnement du bulbe olfactif

a. Le bulbe olfactif, une région richement innervée par les fibres noradrénergiques

Le BO reçoit 40 % des de projections provenant du LC (McLean et al., 1989; Shipley et al., 1985). Les fibres noradrénergiques établissent des contacts synaptiques dans l'ensemble des couches du BO (Aston-Jones and Waterhouse, 2016; McLean et al., 1989; Shipley et al., 1985). De plus, les fibres noradrénergiques présentent des varicosités permettant de libérer de la NA en dehors des contacts synaptiques et d'avoir une action de type paracrine qui inclut d'autres composants cellulaires du BO tels que les cellules gliales (O'Donnell et al., 2015; Yao et al., 2015).

Les PG n'expriment que le récepteur alpha1, alors que les Gr et les Mi expriment les récepteurs adrénergiques alpha 1, alpha 2 et bêta (McCune et al., 1993; Pieribone et al., 1994; Rosin, 1996; Woo and Leon, 1995). L'affinité de ces différents récepteurs pour la NA est variable conduisant à

des effets cellulaires complexes de la NA qui dépendent de la concentration (voir le détail dans le paragraphe suivant B.b).

b. La Noradrénaline, neuromodulateur important pour le traitement de l'information olfactive

Des projections noradrénergiques directes ont été identifiées sur les PG et les Tf (Day et al., 1997; Zhou et al., 2016). La stimulation électrique du LC module directement les signaux entrants dans la couche glomérulaire et conduit à une diminution de l'activité spontanée des NSO et des réponses des NSO évoquées par l'entrée sensorielle chez la souris anesthésiée (Eckmeier and Shea, 2014). Ces données sont en contradiction avec celles obtenues dans une autre étude qui ne montrait aucun changement de l'activité glomérulaire en présence de NA (Hayar et al., 2001). Cette différence pourrait venir de la méthode utilisée par les expérimentateurs. Hayar et al. ont réalisé leurs enregistrements *in vitro* sur tranches du BO, au niveau de la couche glomérulaires alors que Eckmeier et Shea ont étudié les effets d'une stimulation du LC sur l'activité glomérulaire enregistrée *in vivo* (par imagerie calcique sur animal anesthésié). D'autres études sont donc nécessaires pour clarifier le rôle de la NA au niveau glomérulaire.

La plupart des études s'est focalisée sur l'action de la Noradrénaline sur les Gr. Des études *in vitro* ont établi que la NA améliorait la sensibilité des Mi aux odeurs via son action directe inhibitrice sur les Gr (qui du coup inhiberaient moins les Mi) (Hayar et al., 2001; Linster et al., 2011; Manella et al., 2017; Nai et al., 2009; Okutani et al., 1998; Pandipati and Schoppa, 2012). Les enregistrements électrophysiologiques sur tranches de BO de rats adultes montrent une relation dose/réponse non linéaire entre l'activité des Gr et la concentration de NA (Nai et al., 2009). Ce phénomène est dû à l'activation séquentielle sur les Gr des récepteurs alpha2, alpha 1 puis béta en fonction de la concentration de NA (McCune et al., 1993; Pieribone et al., 1994; Rosin, 1996; Talley et al., 1996; Woo and Leon, 1995). A faible concentration de NA, l'activation des récepteurs alpha2 entrainerait la diminution de l'activité de Gr et donc l'atténuation du tonus inhibiteur sur les Mi. A des concentrations plus élevées de NA, ce sont les récepteurs alpha1, présents sur les Gr et les Mi, qui sont activés conduisant à une activation de Gr et un accroissement de l'inhibition des Gr sur les Mi. Ce dernier serait cependant contrebalancé par une augmentation de l'excitation des Mi en réponse à la NA (Escanilla et al., 2010; Nai et al., 2009). L'action sur le réseau bulbaire de la NA peut donc produire des effets complexes modulant l'entrée sensorielle et le gain de la boucle Mi/Gr, influençant la détection et la discrimination olfactives (Figure 11).

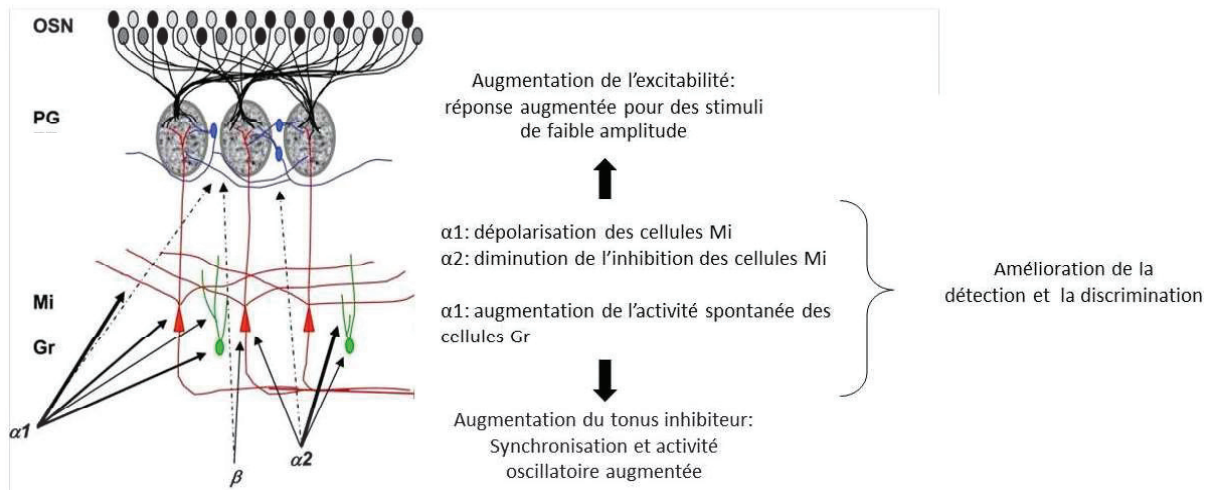


Figure 11 : Résumé des effets de la Noradrénaline dans le BO. D'après Linster et al., 2011.

c. Les effets comportementaux de la Noradrénaline

De nombreuses études ont décrit les effets de la NA sur les comportements guidés par l'olfaction (Doucette et al., 2007; Escanilla et al., 2010; Guerin et al., 2008; Mandairon et al., 2008b; Moreno et al., 2014; Veyrac et al., 2007). L'injection d'antagonistes des récepteurs alpha et/ou bêta perturbe fortement la discrimination entre deux odorants perceptivement proches l'un de l'autre dans un paradigme d'apprentissage renforcé (Doucette et al., 2007). Cet effet n'est pas retrouvé dans l'étude de Mandairon et al. 2008, où seule la vitesse d'apprentissage semble être négativement affectée par le blocage de la transmission noradrénergique (Mandairon et al. 2008). La NA via les récepteurs alpha1 est aussi nécessaire à la discrimination spontanée mais aux doses utilisées n'a pas d'impact sur la mémoire à court terme de l'odeur (Doucette et al., 2007; Escanilla et al., 2010; Mandairon et al., 2008b) et favorise la détection (Escanilla et al., 2010).

La NA semble également sous-tendre les effets bénéfiques de l'enrichissement olfactif sur la discrimination fine. L'exposition passive à une paire d'odorants proches sur le plan perceptif et non discriminés spontanément, permet ensuite à l'animal de discriminer les deux odorants de la paire (Mandairon et al. 2006). C'est l'apprentissage perceptif olfactif. Les bienfaits de l'enrichissement sur les performances de discrimination passeraient par la libération de NA puisque l'injection répétée de l'antagoniste alpha 2 (Dexefaroxan, qui bloque les récepteurs alpha 2 pré-synaptiques inhibiteurs et régule donc à la hausse la libération de NA) permet de reproduire les effets positifs de l'enrichissement, c'est-à-dire une amélioration des capacités de discrimination (Moreno et al., 2014, 2012). Au niveau cellulaire, cette meilleure discrimination

s'accompagne d'une augmentation du nombre de Gr activées par l'odeur apprise et de l'inhibition exercée sur les Mi, sans doute à l'origine d'un raffinement des représentations neurales des odeurs et de leur discrimination comportementale (Moreno et al., 2012).

La NA joue également un rôle dans la mise en mémoire des informations olfactives (Escanilla et al., 2010; Guerin et al., 2008; Mandairon et al., 2008b; Veyrac et al., 2007). Dans des tests de reconnaissance d'odeur, si le blocage pharmacologique des récepteurs noradrénergiques est sans effet sur la mémoire à court terme (quelques minutes) des odeurs (Escanilla et al., 2010; Mandairon et al., 2008b), la déplétion par lésion du LC au DSP-4 affecte quant à elle la mémoire olfactive à court terme (Guerin et al., 2008). La mémoire à court terme pourrait donc nécessiter une concentration minimale en NA. Cette conclusion est renforcée par le fait que l'injection de Dexefaroxan allonge le temps de rétention en mémoire de l'odeur (Veyrac et al., 2007). Le rôle de la NA semble être dépendant de la forme d'apprentissage : au contraire de l'apprentissage perceptif (non renforcé) qui dépend la NA, un apprentissage associatif (association odeur/récompense) n'est pas affecté par le labetalol (antagonistes des récepteurs alpha et béta) (Vinera et al., 2015).

La complexité des effets cellulaires de la NA sur le réseau bulbaire, via ses trois types de récepteurs d'affinité différente, et celle de ses effets comportementaux dépendants de la tâche rendent difficiles des conclusions claires concernant le rôle exact de la NA dans chacune des fonctions olfactives. Toutefois il semble indéniable qu'elle joue un rôle important dans le traitement et la mise en mémoire des informations relatives aux odeurs et particulièrement dans les effets de l'enrichissement olfactif sur la perception et la mémoire des odeurs.

d. La Noradrénaline, modulateur de la neurogenèse

Le BO est la cible d'une neurogenèse adulte, c'est à dire qu'il intègre tout au long de la vie des neurones formés à l'âge adulte (Kelsch et al., 2010). Ce phénomène est bien décrit chez l'animal, mais l'existence de la neurogenèse bulbaire chez l'homme est plus incertaine (Lim and Alvarez-Buylla, 2016; Quiñones-Hinojosa et al., 2006).

i. La neurogenèse bulbaire adulte

La neurogenèse bulbaire prend son origine dans la zone sous ventriculaire (SVZ) qui borde les ventricules latéraux. Plusieurs types cellulaires coexistent dans la SVZ (Mirzadeh et al., 2008; Ponti et al., 2013). Les cellules de type B sont des cellules souches multipotentes de phénotype astrocytaire qui par division asymétrique, vont donner naissance à un progéniteur neuronal et à

une nouvelle cellule souche. Le progéniteur neuronal est une cellule de type C. Ces précurseurs neuronaux conservent un fort pouvoir mitotique et vont donner naissance aux neuroblastes (cellules de type A). Les neuroblastes sont les futurs neurones qui vont migrer et intégrer le BO.

La migration de la SVZ jusqu'au BO se fait par le flux rostral migratoire. Cette migration est dite tangentielle et dure environ 8 jours chez la souris (Kanedo et al., 2017; Lois and Alvarez-Buylla, 1994; Whitman and Greer, 2009). Une fois dans le BO, les neuroblastes poursuivent leur migration radialement jusqu'à leur destination finale dans les couches périglomérulaire et granulaire (Petreanu and Alvarez-Buylla, 2002). La production de nouveaux neurones dans le BO est très importante, de l'ordre de dizaines de milliers d'interneurones par jour.

Une fois arrivés dans le BO, les nouveaux neurones entrent dans une période critique au cours de laquelle leur survie dépend au moins en partie de l'activité du BO. La stimulation olfactive, la privation ou encore l'apprentissage olfactif influencent ainsi la survie de ces neurones néoformés (voir paragraphe suivant). Leur survie dépend également de facteurs moléculaires présents dans leur environnement tels que le BDNF.

L'intégration des nouveaux neurones se déroule en plusieurs étapes (Kelsch et al., 2010). A l'issue de leur migration, les nouveaux neurones, âgés de 6 à 9 jours, entament leur différenciation en développant des prolongements. Ils présentent pendant leur migration et dès leur arrivée dans le BO quelques ramifications et des récepteurs au GABA, les rendant alors sensibles au taux de GABA dans l'environnement. La sensibilité au GABA joue un rôle dans la survie et la maturation des nouveaux neurones (Carleton et al. 2003; Platel et al. 2010). Le processus de maturation des interneurones néoformés se poursuit par le développement de leurs dendrites apicales et basales et de leurs ramifications et la formation de synapses. Dans un premier temps, les nouveaux neurones reçoivent des inputs inhibiteurs puis des inputs excitateurs au niveau de leurs dendrites basales (Carleton et al., 2003; Kelsch et al., 2008). Ce n'est qu'à partir de la quatrième semaine après leur naissance que leur arborisation apicale commence à porter des épines dendritiques et des synapses. Les nouveaux neurones commencent alors à établir des contacts synaptiques dendro-dendritiques avec les Mi (Petreanu and Alvarez-Buylla, 2002) ce qui leur permet d'achever leur maturation et d'être intégrés dans le réseau bulbaire pré-existant. Ils sont à ce stade capables de former des potentiels d'action et de moduler l'activité des Mi (Breton-Provencher et al., 2009; Kelsch et al., 2008; Nissant et al., 2009).

ii. Neurogenèse adulte et apprentissage

La neurogenèse adulte bulbaire peut être modulée par la privation sensorielle (Kelsch et al., 2009; Mandairon et al., 2006b) ou l'enrichissement olfactif (Mandairon et al., 2006b; Moreno et al., 2009; Rey et al., 2012; Rochefort et al., 2002; Veyrac et al., 2007). Un enrichissement olfactif chez les jeunes adultes (présentation d'une odeur nouvelle par jour) durant 30 à 40 jours provoque une augmentation de 20% du nombre de nouveaux neurones dans le BO (Rey et al., 2012; Rochefort et al., 2002). Néanmoins, aucun changement notable du taux de prolifération des cellules souches dans la SVZ, ni du taux de différenciation des progéniteurs en neurones n'a été observé. La modulation par l'enrichissement s'exerce donc sur la survie des nouveaux neurones. Cette augmentation de la survie des nouveaux neurones dans le réseau bulbaire se corrèle à l'amélioration des performances de rétention de l'odeur dans une tâche de reconnaissance d'odeurs (Rey et al., 2012; Rochefort et al., 2002). L'augmentation du nombre de néoneurones induite par l'enrichissement semble toutefois limitée dans le temps puisque 30 jours après la fin de l'enrichissement, leur densité revient à un niveau basal et l'amélioration des performances de la mémoire olfactive n'est plus observée (Rochefort et al., 2002).

Inversement, la privation sensorielle par obstruction d'une narine (Kelsch et al., 2009; Mandairon et al., 2006a) diminue le nombre de neurones nouvellement formés dans les couches granulaire et glomérulaire du BO du côté ipsilatéral à la narine obturée (Mandairon et al., 2006a; Yamaguchi and Mori, 2005). Par ailleurs, les nouveaux neurones qui se développent dans un BO privé d'arrivées sensorielles développent moins de synapses sur leurs dendrites apicales et basales (Kelsch et al., 2009).

L'apprentissage perceptif olfactif permet aussi de modifier la neurogenèse. Pour rappel, cet apprentissage utilise un enrichissement avec 2 odorants perceptivement très proches qui ne sont pas spontanément discriminés. A la suite de l'enrichissement, les capacités de discrimination pour cette paire d'odorants sont améliorées (Mandairon et Linster 2006). Parallèlement à cette amélioration comportementale, l'apprentissage perceptif améliore la survie des nouveaux neurones dans la couche granulaire du BO d'environ 30%. Par contre, dans ces conditions expérimentales, le nombre de PG néoformées n'est pas affecté. L'amélioration de la survie des nouveaux Gr est nécessaire à l'apprentissage perceptif, puisque le blocage de la neurogenèse par injection de l'antimitotique cytosine arabinooside (AraC) empêche la discrimination des odorants similaires après enrichissement (Moreno et al., 2009).

La neurogenèse est également impliquée dans l'apprentissage associatif (Alonso et al., 2012; Grelat et al., 2018; Lazarini and Lledo, 2011; Lepousez et al., 2014; Sultan et al., 2010). Le nombre de nouveaux neurones dans la couche granulaire augmente de 30 à 50%, 30 jours après

l'apprentissage et les nouveaux neurones répondent plus à l'odeur associée à la récompense qu'avant l'apprentissage. La durée de rétention de cet apprentissage est corrélée à l'amélioration de la survie des nouveaux neurones. On peut noter que seul l'apprentissage olfactif associatif opérant module et est dépendant de la neurogenèse. Dans une version passive non opérante, l'association odeur/récompense ne module pas la neurogenèse et se déroule normalement en absence de neurogenèse (Mandairon et al., 2011b). Ces éléments suggèrent que les mécanismes sous-jacents à ces différentes formes d'apprentissage sont différents.

La neurogenèse bulbaire est également modulée par le système noradrénergique (Bauer et al., 2003; Moreno et al., 2014, 2012; Veyrac et al., 2005). L'augmentation de la transmission noradrénergique par l'injection d'un antagoniste alpha 2 (dexefaroxan), améliore la survie des nouveaux neurones alors que le nombre de cellules en apoptose diminue (Bauer et al., 2003). L'apoptose des nouveaux neurones provoquée par la privation sensorielle (déafférentation) est diminuée grâce à la stimulation noradrénergique (Veyrac et al., 2005). L'injection systémique de dexefaroxan qui mime les effets perceptifs de l'enrichissement permet également d'améliorer la survie des nouveaux neurones, suggérant que les bienfaits de l'apprentissage perceptif sur la neurogenèse seraient médiés par le système noradrénergique (Moreno et al., 2014, 2012). Cette hypothèse est largement renforcée par le fait que le blocage de la neurogenèse par l'injection de l'AraC dans la SVZ empêche les effets bénéfiques des injections de dexefaroxan sur la discrimination (Moreno et al., 2012). L'implication de la NA et son lien avec la neurogenèse semblent varier selon le type d'apprentissage puisque l'augmentation de la neurogenèse liée à l'apprentissage olfactif associatif n'est pas impactée par le blocage de la transmission noradrénergique (Vinera et al., 2015).

En plus de moduler la survie des nouveaux neurones, les apprentissages olfactifs engendrent des modifications de la morphologie de ces derniers. En effet, après apprentissage perceptif, la complexité de l'arborisation dendritique et la densité des épines dendritiques portées par les nouveaux neurones bulbaires est plus importante et le diamètre de la tête des épines dendritiques est augmenté (Daroles et al., 2016). Toutefois selon si l'apprentissage est implicite (apprentissage perceptif) ou explicite (apprentissage associatif), son effet sur la densité des épines dendritiques varie, avec une augmentation de cette densité après un apprentissage implicite et inversement, une diminution après un apprentissage explicite, associé à des effets fonctionnels inverses pour les deux formes d'apprentissage (Mandairon et al., 2018).

C. Le bulbe olfactif et le vieillissement normal

Des altérations des structures centrales peuvent être à l'origine des déficits olfactifs liés à l'âge (Lee et al., 2009; Mirich et al., 2002; Mobley et al., 2014; Rey et al., 2012; Richard et al., 2010).

Les études concernant les altérations du BO au cours du vieillissement ne concluent pas toutes aux mêmes altérations structurales. En effet, d'anciennes études menées à la fois chez le rat et la souris montrent une augmentation du volume du BO au cours du vieillissement qui peut dépendre de la lignée étudiée (Hinds and McNelly, 1981; Mirich et al., 2002) alors que d'autres n'observent pas de changement (Baker et al., 1995; Richard et al., 2010). La densité cellulaire des différentes couches du BO semble être stable tout au long de la vie de l'animal. Toutefois, la densité synaptique au sein des glomérules est diminuée au cours du vieillissement ce qui suggère une diminution des connexions entre les axones olfactifs et les Mi et/ou entre les axones olfactifs et les PG ainsi peut être qu'entre les PG et les Mi (Richard 2010). Néanmoins le niveau d'activation des NSO induit par la présentation d'une odeur suggère que l'intégrité de l'information olfactive arrivant dans le BO est préservée avec l'âge (Kass et al., 2018).

L'altération de la survie des neurones nouvellement formés dans le BO âgé pourrait également jouer un rôle dans la survenue des déficits olfactifs au cours du vieillissement (Enwere, 2004; Rey et al., 2012). Au cours du vieillissement, la neurogenèse adulte bulbaire est altérée via deux processus. D'abord, la prolifération des progéniteurs dans la SVZ diminue fortement et précocement (dès l'âge de 6 mois) conduisant à une réduction de 65% de la production de nouveaux neurones dans le BO (Enwere, 2004; Rey et al., 2012). Puis dans une seconde phase, plus tardive, à partir de 18 mois, le taux de différenciation des progéniteurs en neurones dans le réseau bulbaire et leur taux de survie diminuent (Rey et al., 2012).

Les altérations à la fois de la prolifération et de la différenciation des nouveaux neurones pourraient contribuer aux déficits de discrimination et de mémoire olfactives, compte tenu du rôle démontré des nouveaux neurones dans ces processus. En effet, l'apprentissage perceptif n'est plus observé chez des souris de 18 mois (Moreno et al., 2014) et un enrichissement olfactif global perd de son efficacité à améliorer la discrimination dès l'âge de 12 mois (Rey et al. 2012). Ce déclin des capacités d'apprentissage perceptif s'accompagne d'une perte de l'augmentation de la neurogenèse en réponse à l'enrichissement. L'absence d'augmentation de la neurogenèse et le manque de réponse des Gr aux odeurs apprises conduiraient à l'altération de l'apprentissage perceptif chez les souris âgées. Cette hypothèse est en accord avec les résultats obtenus par Moreno et al. en 2009 qui montrent que le blocage de la neurogenèse par injection d'AraC dans la SVZ altère l'apprentissage perceptif chez la jeune souris (Moreno et al., 2009). La baisse du niveau absolu de neurogenèse bulbaire chez les souris âgées pourrait également contribuer à

l'altération de la mémoire olfactive observée dans une tâche de reconnaissance d'odeur (Rey et al., 2012). Compte tenu du rôle des nouveaux neurones dans les processus de discrimination et de mémoire olfactives, le faible taux de neurogenèse chez la souris âgée pourrait contribuer au déclin des performances de discrimination fine.

III. Hypothèses de travail et objectifs de la thèse

Le vieillissement représente un phénomène biologique inéluctable associé à un déclin progressif des fonctions cognitives et sensorielles. L'apparition de ces troubles affecte la qualité de vie et la santé de la personne âgée. Cependant, en dépit de l'augmentation de la moyenne d'âge de la population, et de son impact croissant aux échelles individuelle et collective, le vieillissement normal reste encore peu étudié par rapport au vieillissement pathologique. Pourtant étudier le vieillissement normal permettrait de mieux comprendre le développement des maladies neurodégénératives (Jagust, 2013).

Néanmoins, nous savons que le vieillissement normal s'accompagne de changements structuraux dans le cerveau conduisant au déclin de la mémoire, de la flexibilité cognitive ou encore de la perception sensorielle. Afin de contrecarrer les effets délétères du vieillissement, il a été récemment suggéré de renforcer la RC. Le concept de RC a été initialement proposé pour expliquer les disparités entre la présence d'altérations cérébrales et les performances cognitives relativement préservées de certains sujets âgés. Chez l'homme, un niveau scolaire élevé et la pratique d'activités qui stimulent la cognition permettraient de créer une RC. Toutefois, les mécanismes cellulaires qui permettraient la mise en place de cette RC et de rendre les réseaux neuronaux plus modulables et résistants face au vieillissement sont encore inconnus. Un candidat potentiel pour être le médiateur entre l'activité cognitive et la modulation durable de la structure et du fonctionnement cérébral, en d'autres termes, le médiateur de la construction de la RC, est la Noradrénaline, un neuromodulateur important dans la cognition et dans les processus de plasticité neuronale. L'activation du LC, principale source de NA dans le cerveau, est en effet déclenchée par la présence de stimuli nouveaux dans l'environnement et ce système neuromodulateur est sensible au vieillissement.

Dans une première étude, nous proposons d'étudier à travers l'apprentissage perceptif olfactif, le rôle de la NA dans le maintien de la plasticité structurale et des capacités de discrimination olfactive chez la souris âgée. L'apprentissage perceptif olfactif est une forme d'apprentissage implicite dans lequel la discrimination entre deux odorants proches sur le plan perceptif est améliorée après une exposition passive à ces deux odorants. Nous avons choisi de travailler sur

ce modèle car des études menées par notre équipe ont montré qu'il était dépendant de la NA via une action sur la neurogenèse adulte et altéré chez la souris âgée. Nous avons fait l'hypothèse que la stimulation locale de la libération de NA dans le BO de souris âgées permettrait de restaurer les capacités de discrimination fine grâce au maintien de la plasticité structurale dans les nouveaux neurones. Pour tester cette première hypothèse, nous avons stimulé localement la libération de NA dans le BO de souris jeunes adultes âgées de 4 mois et de souris âgées de 18 mois grâce à la technique de l'optogénétique. Nous avons ensuite évalué les effets de la stimulation noradrénergique sur les capacités de discrimination des animaux ainsi que sur l'innervation des nouveaux neurones.

Dans une seconde étude, nous avons cherché à mettre au point un modèle de RC chez la souris afin de tester le rôle de la NA dans la construction de la RC. Dans ce modèle, nous avons fait l'hypothèse que la stimulation olfactive tout au long de la vie serait un moyen efficace de stimuler les fonctions cognitives des souris et de contrecarrer les effets délétères du vieillissement. Nous sommes parties du postulat que la présentation répétée d'une nouvelle odeur permettrait d'activer le LC et de stimuler la libération de NA dans l'ensemble du cerveau. Nous avons donc mis en place un protocole d'enrichissement olfactif reposant sur la présentation quotidienne d'une nouvelle odeur pendant 10 jours, répétée tous les mois et ce tout au long de la vie de l'animal. Nous avons ensuite testé les capacités olfactives, de mémoire spatiale et de flexibilité cognitive à différents âges afin d'établir une chronologie d'apparition du déclin de ces fonctions au cours de la vie de l'animal et de caractériser les effets d'une stimulation olfactive tout au long de la vie sur ces fonctions cognitives. Très peu de travaux se sont intéressés à la chronologie d'apparition du déclin des fonctions cognitives au cours de la vie de l'animal. Pour essayer de combler ce manque, nous avons testé les fonctions cognitives des animaux et les effets de l'enrichissement olfactif au long cours à 12, 15 et 18 mois. Enfin, afin de déterminer si les bienfaits d'une stimulation olfactive dépendaient de l'âge à laquelle la stimulation débutait, nous avons créé un groupe supplémentaire de souris, chez lequel l'enrichissement olfactif débutait à l'âge moyen (12 mois) au lieu de l'âge adulte (3 mois).

Les résultats sont présentés sous forme de deux articles en préparation.

Etude 1

Dans une première étude, nous proposons d'étudier à travers l'apprentissage perceptif olfactif, le rôle de la NA dans le maintien de la plasticité structurale et des capacités de discrimination olfactive chez la souris âgée. L'apprentissage perceptif olfactif est une forme d'apprentissage implicite dans lequel la discrimination entre deux odorants proches sur le plan perceptif est améliorée après une exposition passive à ces deux odorants. Nous avons choisi de travailler sur ce modèle car des études menées par notre équipe ont montré qu'il était dépendant de la NA via une action sur la neurogenèse adulte et altéré chez la souris âgée. Nous avons fait l'hypothèse que la stimulation locale de la libération de NA dans le BO de souris âgées permettrait de restaurer les capacités de discrimination fine grâce au maintien de la plasticité structurale dans les nouveaux neurones. Pour tester cette première hypothèse, nous avons stimulé localement la libération de NA dans le BO de souris jeunes adultes âgées de 4 mois et de souris âgées de 18 mois grâce à la technique de l'optogénétique. Grâce à cette technique, nous avons pu stimuler spécifiquement les fibres du LC, préalablement transfectées avec un virus contenant la séquence codante du canal rhodopsine, un canal photosensible et excitateur. Nous avons ensuite évalué les effets de la stimulation noradrénergique sur les capacités de discrimination des animaux ainsi que sur l'innervation noradrénergique des nouveaux neurones.

Nos résultats montrent que la stimulation locale des fibres du LC suffit à améliorer les capacités de discrimination des souris jeunes et âgées. Toutefois, la période de stimulation doit être plus longue chez les souris âgées pour observer une amélioration de la discrimination. Enfin, nos résultats montrent que la stimulation locale des fibres du LC dans le BO conduit à une modification de l'innervation noradrénergique des nouveaux neurones. L'augmentation du nombre de contacts noradrénergiques sur les nouveaux neurones est différente selon le compartiment dendritique du neurone et l'âge de la souris. La stimulation des fibres du LC induirait donc une plasticité structurale des fibres du LC qui évolue avec l'âge.

L'ensemble de nos résultats conforte l'hypothèse d'une contribution importante de la Noradrénaline dans le maintien des capacités d'apprentissage olfactifs et de la plasticité structurale dans le BO.

IMPROVED OLFACTORY DISCRIMINATION AND STRUCTURAL PLASTICITY OF LOCUS COERULEUS FIBERS FOLLOWING THEIR OPTOGENETIC STIMULATION IN THE ADULT AND AGED OLFACTORY BULBS.

Claire Terrier^{1,2}, Juliette Gréco^{1,2}, Jérémy Forest^{1,2}, Maëllie Midroit^{1,2}, Joëlle Sacquet^{1,2}, Nathalie Mandairon^{1,2}, Anne Didier^{1,2*} and Marion Richard^{1,2*#}

¹ INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon Neuroscience Research Center, Neuroplasticity and Neuropathology of Olfactory Perception Team, Lyon, F-69000, France.

² Claude Bernard University-Lyon1 and University of Lyon, F-69000, France

* co-supervision

Corresponding author

En préparation

ABSTRACT

Normal aging is accompanied by structural and functional changes in the brain leading to sensory and cognitive declines. Among these changes, age-related alterations of the noradrenergic system seem to contribute significantly to cognitive deficits and conversely, the maintenance of the integrity of the Locus Coeruleus seems to allow healthy cognitive aging. In this study, we used the olfactory perceptual learning paradigm to investigate the contribution of Noradrenaline to the maintenance of structural plasticity and cognitive abilities during aging in mice. This learning consists in an improvement of the discrimination between perceptually close odorants after repeated exposure to these odorants. It is dependent on Noradrenaline release and adult neurogenesis in the olfactory bulb and altered during aging.

In young adult and aged mice, we stimulated Locus Coeruleus fibers within the olfactory bulb by optogenetics and evaluated the consequences on olfactory discrimination performances. Our results show that such optogenetic stimulation efficiently improves olfactory discrimination not only in young adults but also in aged mice, thereby mimicking olfactory perceptual learning. In addition, we investigated the cellular bases of the improved olfactory discrimination performances and reported an increased noradrenergic innervation of adult-born neurons after optogenetic stimulation of Locus Coeruleus fibers. All together, our results suggest that bulbar Noradrenaline is involved in the maintenance of olfactory discrimination learning during aging. Our data also revealed the existence of a different but efficient form of structural plasticity of the noradrenergic innervation in the aged olfactory bulb, when compared to young adults. These data support the hypothesis of a significant contribution of Noradrenaline to healthy brain aging.

INTRODUCTION

Learning relies on changes in neural network structure and function, such as modifications of dendritic spine density, and synapse density and efficiency. In the olfactory bulb (OB), the first cerebral relay in olfactory information processing, adult neurogenesis constitutes an additional mode of plasticity (see (Malvaut and Saghatelian, 2016; Sailor et al., 2017) for reviews). Namely, the renewal of a portion of OB interneurons leads to a reorganization of the neuronal network and a modification of the OB output message (Moreno et al., 2009; Lepousez et al., 2014; Mandairon et al., 2018). In addition, adult-born neurons display specific excitability, structural plasticity and odor responsiveness when compared to older neurons (Magavi et al., 2005; Nissant et al., 2009; Valley et al., 2013; Livneh et al., 2014; Breton-Provencher et al., 2016; Forest et al., under revision). These properties contribute to the unique role of this neuronal population in olfactory learning and memory (*e.g.* (Breton-Provencher et al., 2009; Moreno et al., 2009; Alonso et al., 2012; Grelat et al., 2018; Forest et al., under revision)).

Olfactory perceptual learning is an implicit, non-associative form of learning in which discrimination between perceptually similar odorants is improved following repeated passive exposure to these odorants (Mandairon et al., 2006). The neural bases of olfactory perceptual learning include the increased survival, recruitment and structural plasticity of OB adult born neurons (Moreno et al., 2009; Daroles et al., 2016; Mandairon et al., 2018). Olfactory perceptual learning is also dependent on Noradrenaline (NA) and more specifically on local NA release within the OB, as demonstrated by systemic and local pharmacology experiments. Indeed, the blockade of NA signaling during olfactory enrichment prevents the improvement of discrimination abilities (Moreno et al., 2012; Vinera et al., 2015), while increasing NA release is sufficient to improve olfactory discrimination and mimic olfactory perceptual learning (Moreno et al., 2012). Last, the action of NA during olfactory perceptual learning necessitates adult neurogenesis, demonstrating the causal role of NA in the modulation of adult born neurons' survival that is required for olfactory perceptual learning (Moreno et al., 2012).

Aging affects olfactory perceptual learning (Moreno et al., 2014) and reduces the efficiency of olfactory enrichment in improving olfactory discrimination (Rey et al., 2012). Indeed, olfactory enrichment is inefficient to induce improvement of olfactory discrimination in 18 to 24 months old mice. Aging also reduces adult neurogenesis in the OB (Enwere et al., 2004; Rey et al., 2012; Mobley et al., 2013; Mobley et al., 2014) with an important reduction in stem cell proliferation and newborn neuron survival as early as middle age, when compared to young adult mice (Rey et al., 2012). In addition, aging affects the noradrenergic system by reducing the density of DBH (Dopamine β Hydroxylase, synthetic enzyme) expressing cell bodies in the Locus Coeruleus (LC) (Rey et al., 2012) and the density of NET (NorEpinephrin Transporter) positive fibers in the OB (Rey et al., 2012). Interestingly, systemic pharmacological stimulation of NA signaling is efficient at mimicking olfactory enrichment and improving olfactory discrimination in aged mice (Moreno et al., 2014), suggesting that some plasticity of the OB network can still be induced by NA at old ages.

However, the link between NA and adult-born neurons' structural plasticity remains unknown, as well as the neural bases of the discrimination improvement in aged mice. The current study aims at testing whether the local manipulation of NA release within the OB by optogenetics is efficient 1) to improve olfactory discrimination and 2) to induce structural plasticity in the OB in young adult mice and 3) remains efficient to induce these network modifications in aged mice.

METHODS

All behavioral and morphological evaluations were performed blind with regard to the status of the experimental groups.

Animals

We used C57Bl6/J male mice (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France) aged of 2 (n=17) and 16 (n=12) months at the beginning of the experiments. Mice were housed in standard laboratory cages and were kept on a 12 hours light/dark cycle, at a temperature of 22°C, with food and water *ad libitum*. Behavioral training (light stimulation) was conducted between 8am and 1pm while behavioral testing was conducted in the afternoon (12am–7pm). All efforts were made to minimize the number of animals used and their suffering during the experimental procedure in accordance with the European Community Council Directive 2010/63/EU. Protocols were approved by the French Ethical Committee (DR2013-48 (vM)).

Virus injection and optic fibers implantation

Mice were anesthetized with a cocktail i.p injection of 50 mg/kg ketamine and 7.5mg/kg xylazine and placed in a stereotaxic frame apparatus (Narishige Scientific Instruments, Tokyo, Japan). A bilateral injection of lenti-hSyn-ChR2EYFP lentivirus (titer = 8.87×10^{10} UI/ml, provided through the Penn Vector Core and Addgene #20945 by the Deisseroth Lab) was performed in the LC (300 nL/side, flow rate of 150 nL/min) according to the following stereotaxic coordinates relative to Bregma (anteroposterior (AP), -5.4 mm; mediolateral (ML), ± 0.9 mm; dorsoventral (DV), -4 mm). Control groups were injected with a lenti-hSyn-EYFP lentivirus (titer = 1.1×10^6 UI/ml) allowing the sole expression of the fluorescent reporter (Midroit et al., 2018). 8 weeks later, mice underwent a second surgical procedure, during which 300 nl of Lenti-PGK-DsRed lentivirus (titer = 6.1×10^8 UI/ml). were injected bilaterally into the SubVentricular Zone (SVZ) (from bregma: AP, +1 mm; ML, ± 1 mm; DV, -2.3 mm) and a dual optical fiber (200 nm core diameter, 0.22 N.A., Doric Lenses) was implanted into the OB (from bregma: AP, +4.6 mm; ML, ± 0.75 mm; DV, -2mm). Lenti-PGK-DsRed was generated by the Functional Neurogenetic and Optogenetic platform of the Lyon Neuroscience Research Center by excision of the GFP sequence from the Lenti-PGK-GFP (provided through Addgene #12252 by the Trono Lab) and its replacement by a DsRed sequence (Forest et al., under revision). For their recovery, mice received 300 μ L i.p. injections of Ketoprofene analgesic (2 mg/kg in NaCl 0.9%) during the next few days. Mice were allowed 8 days to recover from the surgery before behavioral testing.

Light stimulation in freely moving animals

Light stimulation was applied to ChR2 and control mice during 10 days (1 hour per day), in the absence of odorant. Light pulse trains were provided by a blue light laser (473 nm, 20 mW light intensity, CrystaLaser and LaserGlow) and were programmed using a home-made software (10 ms pulses at 10Hz for 500 ms every 20s). This stimulation reproduces the phasic activation of LC neurons (Carter et al. 2010). During 1 hour, 5 min stimulation epochs were alternated with 5 min of no-stimulation epochs.

Evaluation of olfactory discrimination

Cross-habituation task

We used a cross-habituation task (Cleland et al., 2002) to assess discrimination between perceptually close or distant odorants. This task has been previously described in details (Cleland et al., 2002; Mandairon et al., 2006; Moreno et al., 2014; Vinera et al., 2015). The task consisted of an habituation phase, during which the same odorant is presented 4 times (OHab1-OHab4), followed by a discrimination phase, during which a new odorant is presented (OTest). Habituation resulted in a decrease in the investigation time across trials. During the last trial (OTest), an increase of investigation time indicated discrimination between the two odorants. Each trial lasted 50 s and the intertrial interval was 5 min. During each trial, the investigation time of odorants was measured when the mouse's nose was within 1 cm of the tea ball. Before the habituation phase, a trial with mineral oil was made. No optogenetic stimulation was applied during olfactory discrimination testing.

Odorants

Pairs of perceptually similar odorants (+ limonene and - limonene, decanal and 2-dodecanone, Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) or a pair of dissimilar odorants (propyl acetate and hexyl acetate, Sigma Aldrich and TCI Europe N.V, Zwijndrecht, Belgium) were selected on the basis of our previous studies (Moreno et al., 2009; Rey et al., 2012). Pure odorants were diluted into mineral oil so as to achieve an approximate gas-phase partial pressure of 1 Pa (Cleland et al., 2002) and were presented using a tea ball containing 60 μ l of odorant spotted on a filter paper. Mice were tested for discrimination with each of the three pairs on separate days and the order of testing of these three pairs was randomized during the behavioral sessions.

Data analysis

Infection efficiency was verified *post-mortem* and only mice that presented infected noradrenergic fibers within the OB were kept in the behavioral analysis. Investigation time for each trial was averaged within groups. Data from mice with investigation times lower than 0.5s at Hab1 or trials in which the value exceeded mean +2SD were removed from the analysis (141 trials were removed among a total of 1810 trials, 7.8%). All data were analyzed using R-studio®. Shapiro Wilk and Bartlett tests were performed to assess data normality and variance homogeneity of the data. As these conditions were not respected, we performed non parametric statistical analysis : Kruskal Wallis followed by pairwise Wilcoxon *post hoc* tests corrected for multiple comparisons with Holmes correction for testing habituation to the odorant, and paired Wilcoxon tests for testing discrimination. For all statistical tests, the level of significance was set to 0.05.

Sacrifice

Mice were submitted to the same light stimulation protocol before sacrifice. 1h after the end of the light stimulation, mice were deeply anesthetized (pentobarbital, 0.4g/kg) and killed by intracardiac perfusion of paraformaldehyde (4% in phosphate buffer, pH 7.4). Brains were removed, postfixed, cryoprotected in sucrose (20%), frozen rapidly, and then stored at -20°C. Serial OB coronal sections (40 μ m thick) were obtained at -20°C on a cryostat HM 550 Microm (Microtech, Francheville, France).

Immunohistochemistry

A NorEpinephrine Transporter (NET)/DsRed double immunostaining was performed to simultaneously reveal adult-born OB granule cells (expressing DsRed) and the noradrenergic fibers (expressing NET). In addition, a NET/EYFP double immunostaining was performed to verify the lentiviral infection efficiency in the noradrenergic fibers innervating the OB.

Sections were rehydrated in 1X Phosphate Buffer Saline (PBS), then permeabilized for 30 min in Triton X-100 (0.5% in 1X PBS) and rinsed 5 min in 1X PBS at room temperature. To block nonspecific binding, sections were incubated at RT during 90 min in a blocking solution containing horse serum (5%), goat serum (5%), bovine serum albumin (2%), Triton X-100 (0.1%) in 1X PBS. They were then incubated with primary antibodies diluted in the blocking solution during 72h at 4°C: mouse anti-NET (1:1000, Mab technologies), chicken anti-DsRed (1:5000, EnCor) or rabbit anti-GFP (1:750, Millipore). After rinsing, sections were incubated for 120 min at room temperature with secondary antibodies in a solution containing goat serum (5%), horse serum (5%) in 1X PBS: biotinylated horse anti-mouse (1:200, Vector), goat anti-chicken Alexa 546 (1:250, Molecular Probes) or goat anti-rabbit Alexa 488 (1:200, Molecular Probes). Sections were rinsed and incubated for 90 min with Streptavidin Alexa 488 or Alexa 546 (1:1000, Molecular Probes). Finally, after rinsing, sections were coverslipped with a Vectashield medium containing DAPI (Vector Lab).

Image acquisition and morphological data analysis

3D images were acquired with a pseudo-confocal microscope equipped with an ApoTome system, coupled with an Axio Vision 4.8 image analysis software (Zeiss microscope Axio Imager.ZI). Image acquisition and analyses were performed blind regarding the mouse status. z-stack images were acquired with a x100 immersion objective (0.2 μm z-step, 60 nm lateral axis resolution). The images were analyzed using Image J and Neuronstudio softwares (Wearne et al., 2005; Rodriguez et al., 2008). Dendritic length was measured semi-automatically with the help of the 3D reconstruction in NeuronStudio. Noradrenergic contacts were identified as close 3D appositions between a NA fiber and the dendrite of the adult born-neuron (see examples in Fig.2A). Density of noradrenergic contacts was expressed as the number of contacts per 100 μm of dendritic length. A mean density was calculated for each group (n=10-26 adult-born neurons/group, from 4-6 mice, see figure legends for detailed numbers of samples).

All data were analyzed using R-studio®. Shapiro Wilk and Bartlett tests were performed to assess data normality and variance homogeneity of the data. As these conditions were not respected, we performed non parametric statistical analysis using unpaired two samples Wilcoxon tests to compare the control and ChR2 groups. The same test was used to compare the young and aged groups and evaluate a potential effect of aging. The level of significance was set to 0.05.

RESULTS

Improvement of olfactory discrimination after optogenetic stimulation of LC fibers within the OB.

In order to locally induce repeated NA release, LC neurons were infected by a ChR2-EYFP expressing lentivirus and optic fibers were implanted 60 days later within the OB. Olfactory discrimination performances were tested before and after two consecutive photostimulation periods (Fig.1A). We therefore used a pair of perceptually similar odorants (+ limonene and - limonene) that are not spontaneously discriminated but whose discrimination can be induced through learning or pharmacological noradrenergic activation (Moreno et al., 2009; Moreno et al., 2012).

Behavioral tests performed before the photostimulation (pre-test) revealed that both young adults (Fig.1Bi) and aged mice (Fig.1Bii) displayed habituation to + limonene and - limonene, as evidenced by the decreased investigation time between OHab1 and OHab4 ($p=0.0014$ and $p=0.00023$ respectively for young adults and for aged mice, see Table 1 for complete statistical description). In addition, when the test odorant was presented (OTest), the investigation time remained low, indicating that none of the groups was able to spontaneously discriminate + limonene and - limonene.

After a 10-day photostimulation period, control young adult mice were still unable to discriminate + limonene and - limonene ($p>0.05$), as expected and indicating that light alone had no effect on discrimination abilities (Fig.1Ci). On the contrary, young adult ChR2-expressing mice significantly increased their investigation time from OHab4 to OTest ($p=0.01018$), indicating that they were now able to discriminate + limonene and - limonene. However, none of the aged mice (ChR2 or control groups, Fig.1Cii) were able to discriminate + limonene and - limonene after 10 days of photostimulation ($p>0.05$, note that habituation in Cii reached only marginal significance, see table 1). These results indicated that a repeated local optogenetic stimulation of LC fibers within the OB is sufficient to improve olfactory discrimination in young adult mice, but not in aged mice.

We then performed a second 10-day photostimulation period (Fig.1D), in order to determine whether a longer photostimulation period (20 days) could become efficient in aged mice. Aged ChR2 mice displayed a significant increase of their investigation time from OHab4 to OTest ($p=0.003906$), indicating that they were now able to discriminate + limonene and - limonene, while their respective control group was not ($p>0.05$, Fig.1Dii). As after the first photostimulation period, young adult ChR2 mice were still able to discriminate + limonene and - limonene after the additional photostimulation period (OHab4 vs OTest, $p=0.03015$, Fig.1Di).

The discrimination's improvement was not restricted to + limonene and - limonene as we were able to obtain similar results using another pair of perceptually similar odorants (decanal and 2-dodecanone). Indeed, both young and aged ChR2 mice were able to discriminate decanal and 2-dodecanone after 20 days of photostimulation (Fig.2). All together, these results indicated that olfactory discrimination can also be improved in aged mice through optogenetic stimulation of LC fibers, but requires a longer duration of stimulation than in young adult mice.

We performed additional controls to ensure that the optogenetic stimulation did not alter the global OB function by testing olfactory discrimination capacity of a pair of dissimilar odorants (propyl acetate and hexyl acetate). These odorants were spontaneously discriminated by both control and

Chr2 groups of young adult and aged mice before the first photostimulation period (Fig.S1A) and remained discriminated after 10 and 20 days of photostimulation (Fig.S1B-C).

Optogenetic stimulation of LC fibers induces structural plasticity of the LC innervation within the OB.

We then aimed at revealing the cellular changes underlying the improvement of olfactory discrimination induced by local optogenetic stimulation of the LC fibers. As adult-born neurons are necessary for the NA-mediated improvement of olfactory discrimination (Moreno et al., 2012), we focused our analysis on adult-born granule cells. Mice were injected with a DsRed encoding lentivirus in the subventricular zone (SVZ) 8 days before the beginning of the optogenetic stimulation (Fig.1A). This procedure allows to label a cohort of adult-born neurons starting to integrate in the OB at the beginning of the optogenetic stimulation. These neurons were 40 days old at the end of the experiment.

We quantified the density of contacts made by the noradrenergic fibers (NET-positive) onto adult-born OB granule cells (DsRed-positive) by investigating the different dendritic compartments known to receive noradrenergic inputs : the basal dendrites, the primary apical dendrite and the apical dendritic ramification (Fig.3A). As the different compartments displayed similar densities of noradrenergic contacts, we pooled the measures made on the different compartments to evaluate a mean density of contacts on the whole neuron (Fig.3B). The young adult control group displayed a nearly significantly higher density of noradrenergic contacts than the aged control group ($W = 499.5$, $p\text{-value} = 0.06478$), suggesting a reduction of noradrenergic contacts onto adult-born neurons in the aged OB. The optogenetic stimulation did not induce any changes in the noradrenergic contacts in young adult mice ($W = 627$, $p\text{-value} = 0.191$), while it significantly increased the density of contacts in the aged Chr2 group when compared to the aged control group ($W = 423.5$, $p\text{-value} = 0.005066$).

We then investigated each dendritic compartment independently to further precise the localization of the modified noradrenergic innervation (Fig.3Ci-iii). In young adult mice, the density of noradrenergic contacts was similar between the Chr2 and control groups on the apical ramification and basal dendrites (Fig.3Ci and Ciii). However, the density of noradrenergic contacts on the primary apical dendrite was significantly higher in the Chr2 group compared to the control group (Fig.3Cii, $W = 304$, $p\text{-value} = 0.01423$). In aged mice, the density of noradrenergic contacts was significantly higher on the basal dendrites in the Chr2 group compared to the control group (Fig.3Biii, $W = 108$, $p\text{-value} = 0.001715$). Such increase was also visible on the primary apical dendrites of aged mice, although it did not reach statistical significance (Fig.3Bii, $W = 74$, $p\text{-value} = 0.1912$). These results indicated that the optogenetic stimulation of the LC fibers induces a structural remodeling of the noradrenergic innervation of adult-born neurons in both young adult and aged mice, by increasing the density of noradrenergic contacts.

DISCUSSION

In this study, we demonstrated that the local stimulation of LC fibers within the OB by optogenetics is efficient to improve olfactory discrimination and to induce structural plasticity in the noradrenergic innervation of OB adult-born neurons in young adult mice. In addition, we reported that such stimulation remains efficient to induce discrimination's improvement in aged mice but induces a different structural plasticity. Last, our data suggested that aging induces a decrease of the noradrenergic innervation of adult-born neurons within the OB.

To our knowledge, this study is the first to quantify the density of contacts made by noradrenergic fibers onto OB adult-born neurons. We revealed that the different dendritic compartments of the adult-born granule cells display a similar density of noradrenergic contacts. This might seem surprising given the higher density of noradrenergic fibers reported within the granule cell layer (containing the basal dendrites) compared to the external plexiform layer (containing the apical ramification of granule cells) (Shiple et al., 1985; McLean et al., 1989). In addition, we report that aging tends to reduce the density of noradrenergic contacts onto adult-born neurons. This might be the consequence of a global reduction of noradrenergic innervation within the OB, as described at later ages (Rey et al., 2012) and might also play a causal role in the reduced survival of OB adult-born neurons of aged mice (Enwere et al., 2004; Rey et al., 2012; Moreno et al., 2014).

Our current data demonstrate that the local stimulation of LC fibers within the OB by optogenetic is efficient to improve olfactory discrimination. These fibers are usually considered as noradrenergic fibers, based on their immunoreactivity for the NET transporter. However, several studies reported that LC fibers can co-release Dopamine and NA (Devoto and Flore, 2006; Kempadoo et al., 2016; Takeuchi et al., 2016). Interestingly, in the hippocampus, the molecular mediator of the memory enhancement induced by novelty exposure seems to be Dopamine rather than NA (Kempadoo et al., 2016; Takeuchi et al., 2016). This raises the question of the identity of the molecular mediator of the improved discrimination in our optogenetic experiment. Based on the abundant literature reporting the role of NA in olfactory discrimination (Doucette et al., 2007; Mandairon et al., 2008; Escanilla et al., 2010; Linster et al., 2011; Linster and Cleland, 2016), including our previous pharmacological data showing that olfactory discrimination can be improved in young adults and aged mice by a systemic stimulation of the noradrenergic system (Moreno et al., 2012; Moreno et al., 2014), we propose that NA is the neuromodulator involved in the optogenetic-induced improvement of discrimination. In addition, the current study goes further than our previous pharmacological data by demonstrating that the improvement of discrimination relies solely on bulbar NA release and not on other brain regions in aged mice. Indeed, the local optogenetic stimulation of the LC fibers induces a similar improvement of discrimination than systemic pharmacological stimulation. Last, these results underline the fact that the post-synaptic targets are still responsive to NA in the aged OB. Age-related deficits in olfactory discrimination learning are thus likely to result from an inefficient recruitment of the LC or an insufficient release of NA by the LC fibers rather than from an alteration of post-synaptic receptor-related or transduction mechanisms.

A growing body of evidence suggests that NA is essential for maintaining cognitive function in the aging brain (Robertson, 2013; Mather et al., 2016), because the LC is vulnerable to aging and its anatomical integrity is positively associated with the cognitive reserve in healthy humans (Wilson et al., 2013; Clewett et al., 2016). On this basis, NA has been proposed to contribute to the neural bases

of the cognitive reserve. The concept of cognitive reserve was initially proposed to explain the discrepancy between considerable histological brain alterations and relatively preserved cognitive performances in some Alzheimer's patients and can be extended to normal aging. In humans, the cognitive reserve is linked to the level of education and intellectual activities. NA has been recently proposed as an important molecular mediator between cognitive activities and neuronal plasticity during the cognitive reserve buildup (Robertson, 2013; Wilson et al., 2013; Clewett et al., 2016). Our current results demonstrate the implication of NA in olfactory discrimination performances in aged mice and thereby support the importance of NA in successful aging. In addition, our current and previous data (Moreno et al., 2014) demonstrate that manipulating the NA system can have benefits on olfactory discrimination learning.

Our study also investigated the cellular bases of the LC-mediated improvement of olfactory discrimination. We report an increase of the noradrenergic innervation on adult-born neurons in young adult and aged mice OB. Our group previously reported that adult-born granule cells are sensitive to NA (Moreno et al., 2012). The increased noradrenergic innervation observed in the current study is likely to induce a modulation of the activity of adult-born granule cells and of the inhibition they exert onto mitral cells. The effect of NA onto granule cells is dependent on the NA concentration and thus on the activated adrenergic receptor subtype ($\alpha 1$ or $\alpha 2$), with high concentration inducing granule cells activation and low concentration reducing granule cells activation (Nai et al., 2009; Nai et al., 2010; Linster et al., 2011). The consequences are a dose-dependent modulation of granule cells inhibition onto mitral cells and a modulation of the bulbar output message. In our experiment, we can hypothesize that the increased NA innervation led to an increased inhibition exerted by adult-born granule cells onto mitral cells and thereby an improvement of pattern separation allowing the discrimination of perceptually similar odorants.

This increased innervation is located within the granule cell layer, the main target of NA fibers in the OB (Shiple et al., 1985; McLean et al., 1989). However, the precise location of the increased NA innervation differs between aged and young adult mice. In young adult mice, increased NA contacts are restricted to the primary apical dendrite, whereas in the aged mice they are located on the basal dendrites. How this location might influence the action of NA onto granule cells is currently unknown.

Finally, our results highlight the structural plasticity that can be displayed by NA fibers in the young adult and aged brains. A remaining question is whether this structural plasticity results from a NA fibers sprouting (*i.e.* the formation of new axon collaterals leading to an increase of the total NA innervation of the granule cell layer) or from a rearrangement of pre-existing NA collaterals (ie disconnecting from pre-existing granule cells and connecting to adult-born neurons). NA fiber sprouting from remaining neurons is known to occur in the forebrain after a neurotoxic lesion of the LC by DSP4 (Fritschy and Grzanna, 1992). Subtle changes in NA fiber morphology have also been reported in the cerebellum of young female rats, where exercise increases the varicosity density (Nedelescu et al., 2017). The structural plasticity of the NA system itself thus appears as an understudied but interesting cellular basis for learning and memory.

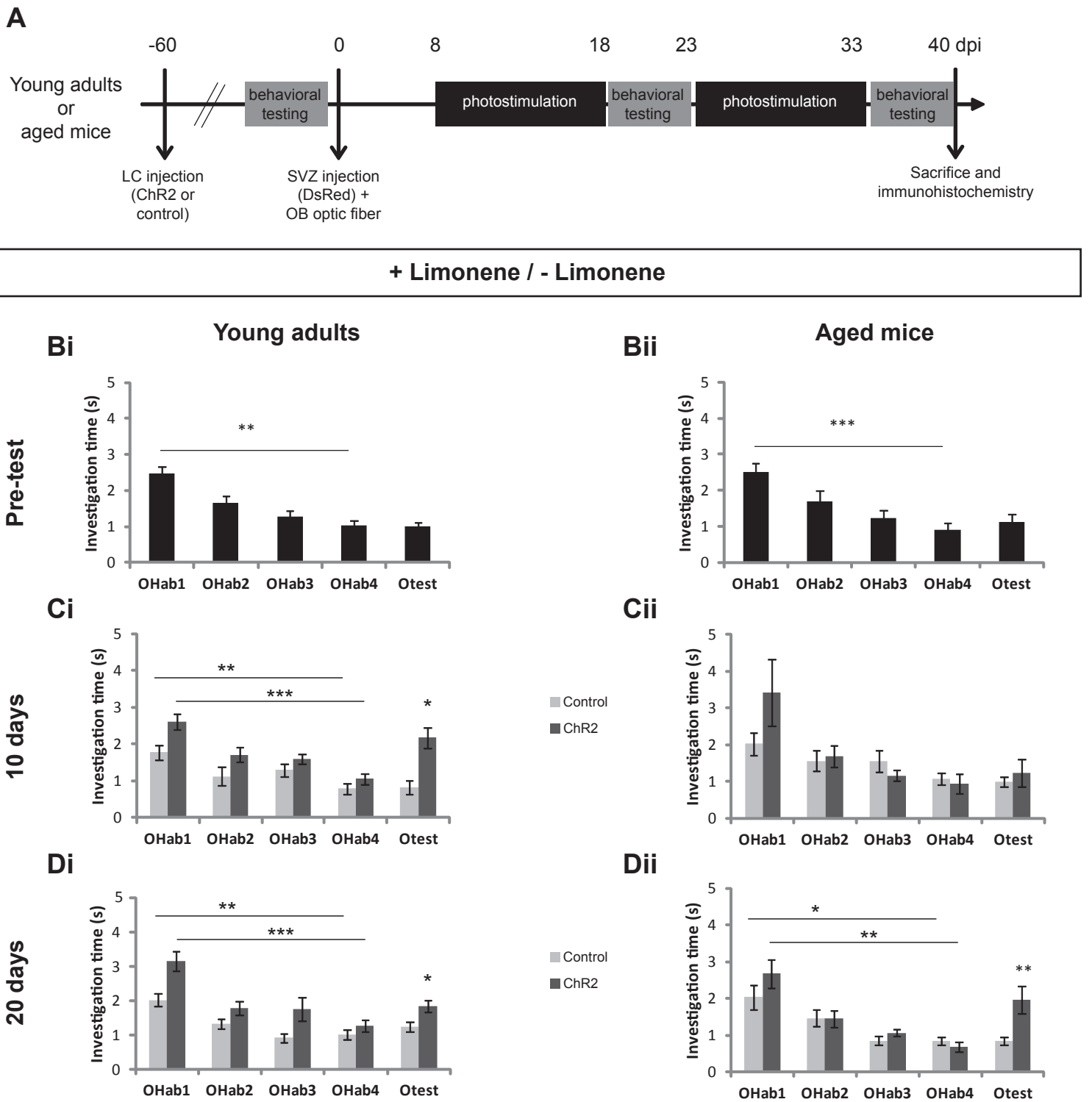


Figure 1 : Optogenetic stimulation of LC fibers within the olfactory bulb improves the discrimination of + limonene from - limonene.

(A) Experimental design. 60 days before the beginning of the experiment (-60), lentiviral injection in the LC allows the later on coupled expression of channelrhodopsin (ChR2) and the fluorescent EYFP protein in the LC neurons and their axon terminals. Mice underwent a second injection of a DsRed encoding lentivirus in the subventricular zone (SVZ) at day 0 to label adult-born neurons. On the same day, optogenetic cannulae were implanted in the OB. After a recovery period, mice underwent 2 successive photostimulation periods of 10 days. Behavioral testing to assess olfactory discrimination was done before the beginning of the optogenetic stimulation and after each period of photostimulation. No light stimulation was applied during olfactory discrimination testing. Animals were sacrificed at the end of the experiment, 40 days post injection of the DsRed encoding lentivirus (40 dpi) for histological examination.

(B-D) Assessment of the discrimination of + limonene and - limonene in the control and ChR2 groups of young adult (Bi-Di) and aged mice (Bii-Dii) before the beginning of the optogenetic stimulation (pre-test, B) and after each period of photostimulation (10 days and 20 days, C-D). No light stimulation was applied during olfactory discrimination testing.

Results are expressed as mean investigation time \pm standard error of the mean. Pre-test : n=28-29 for the young adult group and n=19-20 for the aged group, depending on trials. 10 days: n=12-14 for the control young adult group, n=18 for the ChR2 young adult group, n=11 for the control aged group and n=8-9 for the ChR2 aged group, depending on trials. 20 days: n=12 for the control young adult group, n=16-18 for the ChR2 young adult group, n=11-12 for the control aged group and n= 9-10 for the ChR2 aged group, depending on trials. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Decanal / 2-Dodecanone

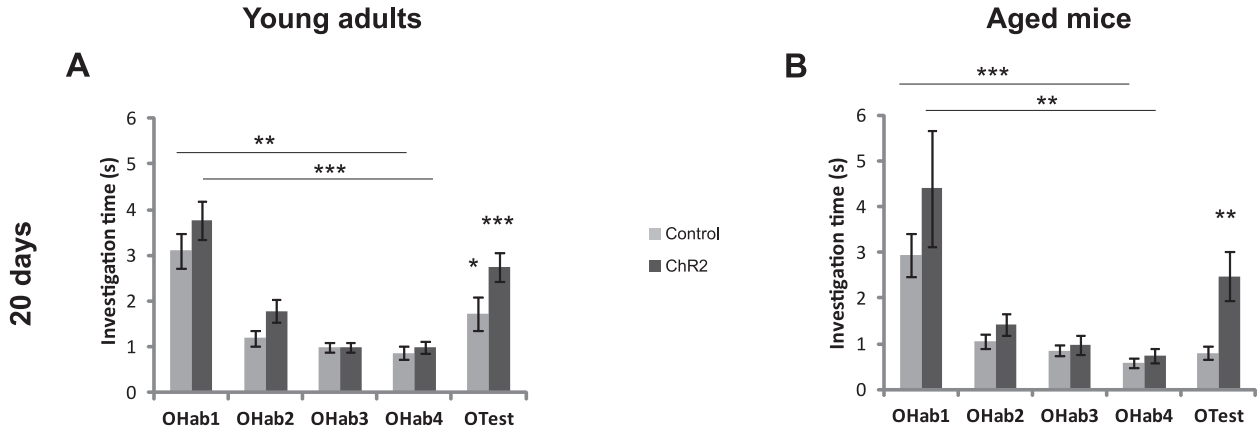


Figure 2 : Optogenetic stimulation of LC fibers within the olfactory bulb improves the discrimination of decanal and 2-dodecanone.

Assessment of the discrimination of decanal and 2-dodecanone in the control and ChR2 groups of young adult (A) and aged mice (B) after two periods of photostimulation (20 days). No light stimulation was applied during olfactory discrimination testing. Unexpectedly, the investigation time significantly increased between OHab4 and OTest in the control group of young adults, but did not reach the level of OHab1, indicating only a weak discrimination of the two odorants.

Results are expressed as mean investigation time \pm standard error of the mean. n=11-12 for the control young adult group, n=17-18 for the ChR2 young adult group, n=11-12 for the control aged group and n=9-10 for the ChR2 aged group, depending on trials. * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

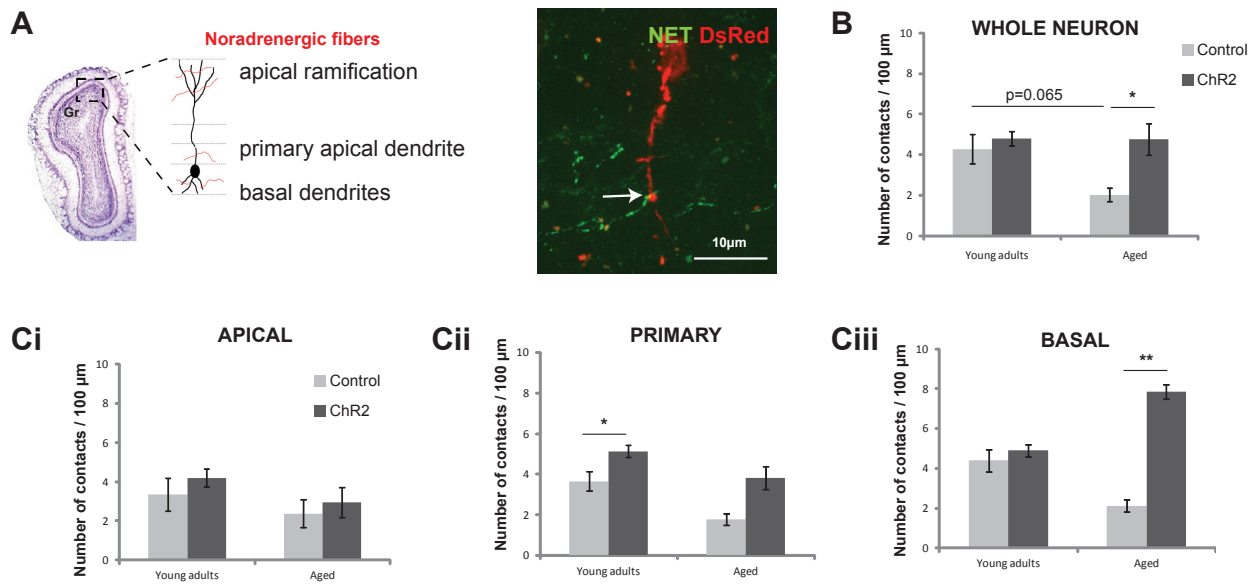


Figure 3 : Optogenetic stimulation of LC fibers within the olfactory bulb increases the noradrenergic contacts onto adult born neurons.

(A) Schematic representation of the contacts made by noradrenergic fibers on the basal dendrites, primary apical dendrite and apical dendritic ramification of an OB granule cell. Representative image of a contact established between a NET-positive noradrenergic fiber and a DsRed expressing adult-born granule cell on a basal dendrite. Scale bar = 10µm.

(B) The density of noradrenergic contacts was averaged for the different dendritic compartments. Optogenetic stimulation of LC fibers increases the density of noradrenergic contacts onto adult-born granule cells in aged mice but not in young adults. Aging induces a strong trend towards a decrease of the contact density in control mice

(C) The density of noradrenergic contacts was measured on the apical dendritic ramification (Ci), on the primary apical dendrite (Cii) and on the basal dendrites (Ciii). Optogenetic stimulation of LC fibers increases the density of noradrenergic contacts onto the primary apical dendrite of adult-born granule cells in young adult mice and on their basal dendrites in aged mice.

All results are expressed as mean contact density \pm standard error of the mean. Whole neuron: n=31 neurons for the control young adult group (from 5 mice), n=34 neurons for the ChR2 young adult group (from 6 mice), n=26 neurons for the control aged group (from 5 mice) and n=23 neurons for the ChR2 aged group (from 4 mice). Apical dendritic ramification: n=19 neurons for the control young adult group (from 5 mice), n=19 neurons for the ChR2 young adult group (from 6 mice), n=10 neurons for the control aged group (from 5 mice) and n=12 neurons for the ChR2 aged group (from 4 mice). Primary apical dendrite: n=20 neurons for the control young adult group (from 5 mice), n=21 neurons for the ChR2 young adult group (from 6 mice), n=10 neurons for the control aged group (from 5 mice) and n=11 neurons for the ChR2 aged group (from 4 mice). Basal dendrites: n=23 neurons for the control young adult group (from 5 mice), n=26 neurons for the ChR2 young adult group (from 6 mice), n=10 neurons for the control aged group (from 5 mice) and n=12 neurons for the ChR2 aged group (from 4 mice).

* p<0.05; ** p<0.01

Propyl acetate / Hexyl acetate

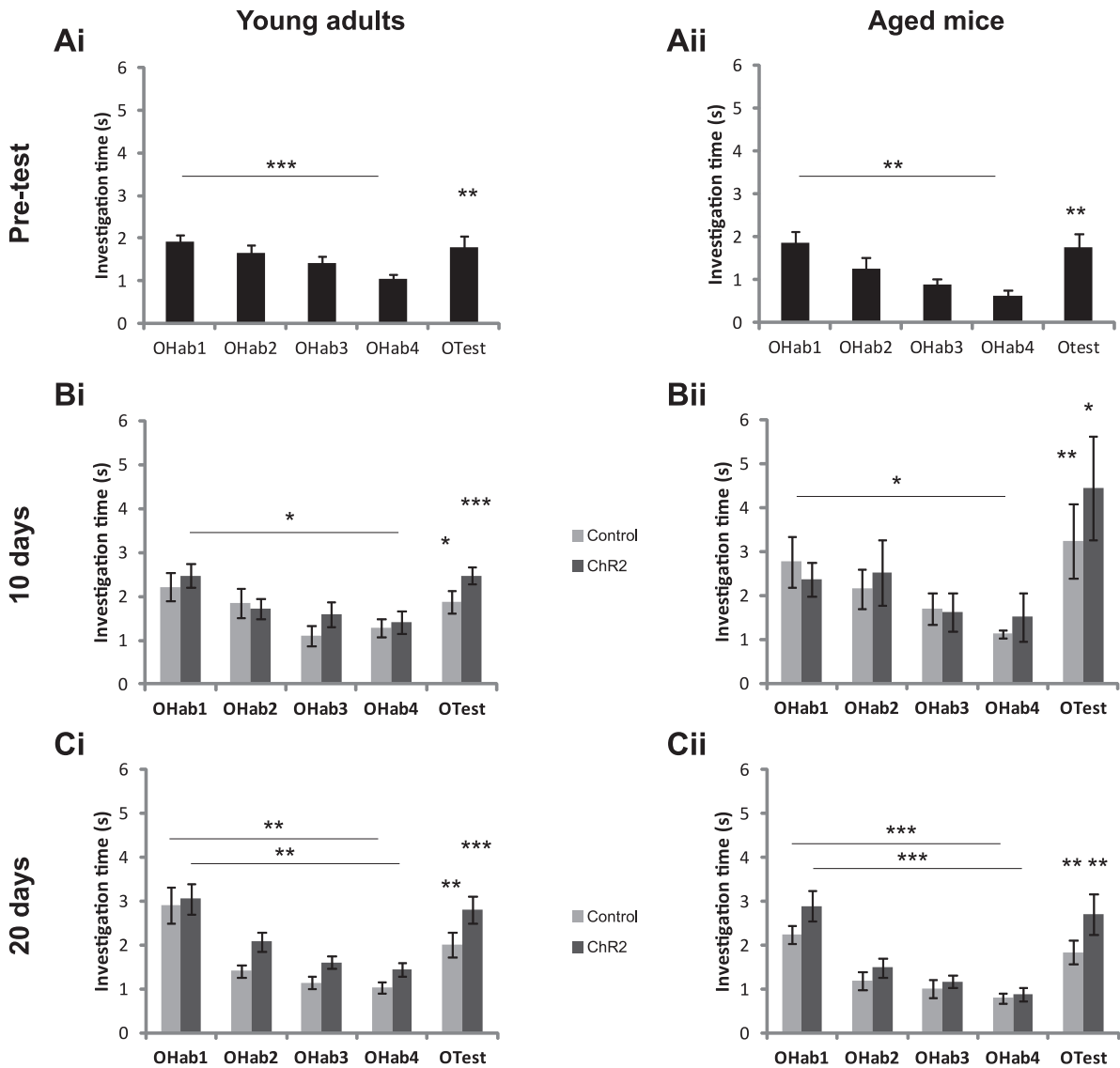


Figure S1 : Optogenetic stimulation of LC fibers within the olfactory bulb did not impact the discrimination of propyl acetate and hexyl acetate.

Assessment of the discrimination of propyl acetate and hexyl acetate in the control and ChR2 groups of young adult (Ai-Ci) and aged mice (Aii-Cii) before the beginning of the optogenetic stimulation (pre-test, A) and after each period of photostimulation (10 days and 20 days, B-C). No light stimulation was applied during olfactory discrimination testing. Results are expressed as mean investigation time \pm standard error of the mean. Pre-test: n=27-28 for the young adult group and n=11-12 for the aged group, depending on trials. 10 days: n=11-12 for the control young adult group, n=16-17 for the ChR2 young adult group, n=9-10 for the control aged group and n=8-9 for the ChR2 aged group, depending on trials. 20 days: n=12 for the control young adult group, n=17-18 for the ChR2 young adult group, n=11-12 for the control aged group, n=9-10 for the ChR2 aged group, depending on trials. * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

Table 1 : Detailed statistical analysis related to Figure 1.

Test	Mice group		Odorants (related Fig)	Habituation		Discrimination	
				Kruskal-Wallis	Post-hoc p-value (OHab1 vs OHab4)	Wilcoxon	p-value (OHab4 vs OTest)
Pre-test	Young		+ Limonene / - Limonene (Fig.1)	chi-squared = 15.375, df = 3, p-value = 0.001523	p-value = 0.0014 **	V = 141	p-value = 0.9394 n.s.
	Aged			chi-squared = 21.169, df = 3, p-value = 9.709e-05	p-value = 0.00023 ***	V = 4.5	p-value = 0.2342 n.s.
10 days	Young	Control		chi-squared = 10.844, df = 3, p-value = 0.0126	p-value = 0.003 **	V = 39	p-value = 0.6248 n.s.
		ChR2		chi-squared = 25.826, df = 3, p-value = 1.037e-05	p-value = 8.1e-05 ***	V = 26	p-value = 0.01018 *
	Aged	Control		chi-squared = 5.4422, df = 3, p-value = 0.1421	p-value = 0.09 n.s.	V = 42.5	p-value = 0.4231 n.s.
		ChR2		chi-squared = 8.0393, df = 3, p-value = 0.04521	p-value = 0.11 n.s.	V = 2	p-value = 0.05191 n.s.
20 days	Young	Control		chi-squared = 19.202, df = 3, p-value = 0.0002483	p-value = 0.0036 **	V = 19	p-value = 0.23 n.s.
		ChR2		chi-squared = 21.786, df = 3, p-value = 7.228e-05	p-value = 0.00013 ***	V = 22	p-value = 0.03015 *
	Aged	Control		chi-squared = 12.052, df = 3, p-value = 0.007207	p-value = 0.04 *	V = 33	p-value = 1 n.s.
		ChR2		chi-squared = 20.707, df = 3, p-value = 0.0001211	p-value = 0.0035 **	V = 1	p-value = 0.003906 **

Table 2 : Detailed statistical analysis related to Figure 2.

Test	Mice group		Odorants (related Fig)	Habituation		Discrimination	
				Kruskal-Wallis	Post-hoc p-value (OHab1 vs OHab4)	Wilcoxon	p-value (OHab4 vs OTest)
20 days	Young	Control	Decanal / 2-Dodecanone (Fig.2)	chi-squared = 19.759, df = 3, p-value = 0.0001904	p-value = 0.0019 **	V = 2	p-value = 0.01078 *
		ChR2		chi-squared = 37.863, df = 3, p-value = 3.022e-08	p-value = 1.0e-05 ***	V = 4	p-value = 0.0002136 ***
	Aged	Control		chi-squared = 23.702, df = 3, p-value = 2.883e-05	p-value = 0.00045 ***	V = 22	p-value = 0.2036 n.s.
		ChR2		chi-squared = 17.291, df = 3, p-value = 0.0006157	p-value = 0.0065 **	V = 0	p-value = 0.003906 **

Table S1 : Detailed statistical analysis related to Figure S1

Test	Mice group		Odorants (related Fig)	Habituation		Discrimination	
				Kruskal-Wallis	Post-hoc p-value (OHab1 vs OHab4)	Wilcoxon	p-value (OHab4 vs OTest)
Pre-test	Young		Propyl acetate / Hexyl acetate (Fig.S1)	chi-squared = 28.338, df = 3, p-value = 3.084e-06	p-value = 1.5e-06 ***	V = 60	p-value = 0.00606 **
	Aged			chi-squared = 15.148, df = 3, p-value = 0.001695	p-value = 0.008 **	V = 1	p-value = 0.001953 **
10 days	Young	Control		chi-squared = 7.3446, df = 3, p-value = 0.06169	p-value = 0.19 n.s.	V = 6	p-value = 0.01847 *
		ChR2		chi-squared = 10.201, df = 3, p-value = 0.01693	p-value = 0.039 *	V = 5	p-value = 0.0003052 ***
	Aged	Control		chi-squared = 6.3557, df = 3, p-value = 0.09553	p-value = 0.033 *	V = 1	p-value = 0.007812 **
		ChR2		chi-squared = 3.6841, df = 3, p-value = 0.2977	p-value = 0.96 n.s.	V = 0	p-value = 0.02249 *
20 days	Young	Control		chi-squared = 17.274, df = 3, p-value = 0.0006207	p-value = 0.0048 **	V = 2.5	p-value = 0.004726 **
		ChR2		chi-squared = 18.62, df = 3, p-value = 0.0003276	p-value = 0.0023 **	V = 1	p-value = 0.000384 ***
	Aged	Control		chi-squared = 18.215, df = 3, p-value = 0.0003971	p-value = 0.00011 ***	V = 7	p-value = 0.009277 **
		ChR2		chi-squared = 21.555, df = 3, p-value = 8.073e-05	p-value = 0.00013 ***	V = 1	p-value = 0.007812 **

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the CNRS, Inserm, Lyon 1 University, and PhD fellowship from the Arc2 Région Auvergne Rhône Alpes for C.T. We would like to thank K. Deisseroth for the gift of the channelrhodopsin construct through the Penn Vector Core, D. Trono for the gift of the GFP construct through Addgene, C. Benetollo from the Neurogenetic and Optogenetic Platform of the CRNL for lentiviral production and G. Froment, D. Nègre and C. Costa from the lentivector production facility /SFR BioSciences de Lyon (UMS3444/US8).

REFERENCES

- Alonso M, Lepousez G, Sebastien W, Bardy C, Gabellec MM, Torquet N, Lledo PM (2012) Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nature neuroscience* 15:897-904.
- Breton-Provencher V, Lemasson M, Peralta MR, 3rd, Saghatelian A (2009) Interneurons produced in adulthood are required for the normal functioning of the olfactory bulb network and for the execution of selected olfactory behaviors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:15245-15257.
- Breton-Provencher V, Bakhshetyan K, Hardy D, Bammann RR, Cavarretta F, Snapyan M, Cote D, Migliore M, Saghatelian A (2016) Principal cell activity induces spine relocation of adult-born interneurons in the olfactory bulb. *Nature communications* 7:12659.
- Cleland TA, Morse A, Yue EL, Linster C (2002) Behavioral models of odor similarity. *Behavioral neuroscience* 116:222-231.
- Clewett DV, Lee TH, Greening S, Ponzio A, Margalit E, Mather M (2016) Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiology of aging* 37:117-126.
- Daroles L, Gribaudo S, Doulazmi M, Scotto-Lomassese S, Dubacq C, Mandairon N, Greer CA, Didier A, Trembleau A, Caille I (2016) Fragile X Mental Retardation Protein and Dendritic Local Translation of the Alpha Subunit of the Calcium/Calmodulin-Dependent Kinase II Messenger RNA Are Required for the Structural Plasticity Underlying Olfactory Learning. *Biological psychiatry* 80:149-159.
- Devoto P, Flore G (2006) On the origin of cortical dopamine: is it a co-transmitter in noradrenergic neurons? *Current neuropharmacology* 4:115-125.
- Doucette W, Milder J, Restrepo D (2007) Adrenergic modulation of olfactory bulb circuitry affects odor discrimination. *Learning & memory* 14:539-547.
- Enwere E, Shingo T, Gregg C, Fujikawa H, Ohta S, Weiss S (2004) Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:8354-8365.
- Escanilla O, Arrellanos A, Karnow A, Ennis M, Linster C (2010) Noradrenergic modulation of behavioral odor detection and discrimination thresholds in the olfactory bulb. *The European journal of neuroscience* 32:458-468.
- Forest J, Midroit M, Terrier C, Caillé I, Sacquet J, Martin K, Richard M, Didier A, Mandairon N (under revision) Role of adult-born versus preexisting neurons in olfactory perception in a complex olfactory environment.
- Fritschy JM, Grzanna R (1992) Restoration of ascending noradrenergic projections by residual locus coeruleus neurons: compensatory response to neurotoxin-induced cell death in the adult rat brain. *The Journal of comparative neurology* 321:421-441.
- Grelat A, Benoit L, Wagner S, Moigneu C, Lledo PM, Alonso M (2018) Adult-born neurons boost odor-reward association. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115:2514-2519.
- Kempadoo KA, Mosharov EV, Choi SJ, Sulzer D, Kandel ER (2016) Dopamine release from the locus

- coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113:14835-14840.
- Lepousez G, Nissant A, Bryant AK, Gheusi G, Greer CA, Lledo PM (2014) Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111:13984-13989.
- Linster C, Cleland TA (2016) Neuromodulation of olfactory transformations. *Curr Opin Neurobiol* 40:170-177.
- Linster C, Nai Q, Ennis M (2011) Nonlinear effects of noradrenergic modulation of olfactory bulb function in adult rodents. *Journal of neurophysiology* 105:1432-1443.
- Livneh Y, Adam Y, Mizrahi A (2014) Odor processing by adult-born neurons. *Neuron* 81:1097-1110.
- Magavi SS, Mitchell BD, Szentirmai O, Carter BS, Macklis JD (2005) Adult-born and preexisting olfactory granule neurons undergo distinct experience-dependent modifications of their olfactory responses in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:10729-10739.
- Malvaut S, Saghatelian A (2016) The Role of Adult-Born Neurons in the Constantly Changing Olfactory Bulb Network. *Neural plasticity* 2016:1614329.
- Mandairon N, Stack C, Kiselycznyk C, Linster C (2006) Broad activation of the olfactory bulb produces long-lasting changes in odor perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:13543-13548.
- Mandairon N, Peace S, Karnow A, Kim J, Ennis M, Linster C (2008) Noradrenergic modulation in the olfactory bulb influences spontaneous and reward-motivated discrimination, but not the formation of habituation memory. *The European journal of neuroscience* 27:1210-1219.
- Mandairon N, Kuczewski N, Kermen F, Forest J, Midroit M, Richard M, Thevenet M, Sacquet J, Linster C, Didier A (2018) Opposite regulation of inhibition by adult-born granule cells during implicit versus explicit olfactory learning. *eLife* 7.
- Mather M, Clewett D, Sakaki M, Harley CW (2016) Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *The Behavioral and brain sciences* 39:e200.
- McLean JH, Shipley MT, Nickell WT, Aston-Jones G, Reyher CK (1989) Chemoanatomical organization of the noradrenergic input from locus coeruleus to the olfactory bulb of the adult rat. *The Journal of comparative neurology* 285:339-349.
- Midroit M, Thevenet M, Fournel A, Sacquet J, Bensafi M, Breton M, Chalencon L, Cavelius M, Didier A, Mandairon N (2018) Non-imaged based method for matching brains in a common anatomical space for cellular imagery. *Journal of neuroscience methods* 304:136-145.
- Mobley AS, Rodriguez-Gil DJ, Imamura F, Greer CA (2014) Aging in the olfactory system. *Trends in neurosciences* 37:77-84.
- Mobley AS, Bryant AK, Richard MB, Brann JH, Firestein SJ, Greer CA (2013) Age-dependent regional changes in the rostral migratory stream. *Neurobiology of aging* 34:1873-1881.
- Moreno M, Richard M, Landrein B, Sacquet J, Didier A, Mandairon N (2014) Alteration of olfactory perceptual learning and its cellular basis in aged mice. *Neurobiology of aging* 35:680-691.
- Moreno MM, Linster C, Escanilla O, Sacquet J, Didier A, Mandairon N (2009) Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:17980-17985.
- Moreno MM, Bath K, Kuczewski N, Sacquet J, Didier A, Mandairon N (2012) Action of the noradrenergic system on adult-born cells is required for olfactory learning in mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32:3748-3758.
- Nai Q, Dong HW, Linster C, Ennis M (2010) Activation of alpha1 and alpha2 noradrenergic receptors exert opposing effects on excitability of main olfactory bulb granule cells. *Neuroscience* 169:882-892.
- Nai Q, Dong HW, Hayar A, Linster C, Ennis M (2009) Noradrenergic regulation of GABAergic inhibition of main olfactory bulb mitral cells varies as a function of concentration and receptor subtype. *Journal of neurophysiology* 101:2472-2484.

- Nedelescu H, Chowdhury TG, Wable GS, Arbuthnott G, Aoki C (2017) Cerebellar sub-divisions differ in exercise-induced plasticity of noradrenergic axons and in their association with resilience to activity-based anorexia. *Brain structure & function* 222:317-339.
- Nissant A, Bardy C, Katagiri H, Murray K, Lledo PM (2009) Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nature neuroscience* 12:728-730.
- Rey NL, Sacquet J, Veyrac A, Jourdan F, Didier A (2012) Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiology of aging* 33:626 e629-626 e623.
- Robertson IH (2013) A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 34:298-308.
- Rodriguez A, Ehlenberger DB, Dickstein DL, Hof PR, Wearne SL (2008) Automated three-dimensional detection and shape classification of dendritic spines from fluorescence microscopy images. *PloS one* 3:e1997.
- Sailor KA, Schinder AF, Lledo PM (2017) Adult neurogenesis beyond the niche: its potential for driving brain plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 42:111-117.
- Shiple MT, Halloran FJ, de la Torre J (1985) Surprisingly rich projection from locus coeruleus to the olfactory bulb in the rat. *Brain research* 329:294-299.
- Takeuchi T, Duzskiewicz AJ, Sonneborn A, Spooner PA, Yamasaki M, Watanabe M, Smith CC, Fernandez G, Deisseroth K, Greene RW, Morris RG (2016) Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 537:357-362.
- Valley MT, Henderson LG, Inverso SA, Lledo PM (2013) Adult neurogenesis produces neurons with unique GABAergic synapses in the olfactory bulb. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33:14660-14665.
- Vinera J, Kermen F, Sacquet J, Didier A, Mandairon N, Richard M (2015) Olfactory perceptual learning requires action of noradrenaline in the olfactory bulb: comparison with olfactory associative learning. *Learning & memory* 22:192-196.
- Wearne SL, Rodriguez A, Ehlenberger DB, Rocher AB, Henderson SC, Hof PR (2005) New techniques for imaging, digitization and analysis of three-dimensional neural morphology on multiple scales. *Neuroscience* 136:661-680.
- Wilson RS, Nag S, Boyle PA, Hizez LP, Yu L, Buchman AS, Schneider JA, Bennett DA (2013) Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline. *Neurology* 80:1202-1208.

Etude 2

Dans une seconde étude, nous avons cherché à mettre au point un modèle de RC chez la souris afin de tester le rôle de la NA dans la construction de la RC. Sur la base de données montrant que la stimulation olfactive activait le LC, nous avons fait l'hypothèse que la stimulation olfactive tout au long de la vie serait un moyen efficace de stimuler les fonctions cognitives des souris et de contrecarrer les effets délétères du vieillissement. Nous sommes parties du postulat que la présentation répétée d'une nouvelle odeur permettrait d'activer le LC et de stimuler la libération de NA dans l'ensemble du cerveau. Nous avons donc mis en place un protocole d'enrichissement olfactif reposant sur la présentation quotidienne d'une nouvelle odeur pendant 10 jours, répétée tous les mois et ce tout au long de la vie de l'animal. Nous avons ensuite testé les capacités olfactives, de mémoire spatiale et de flexibilité cognitive à différents âges afin d'établir une chronologie d'apparition du déclin de ces fonctions au cours de la vie de l'animal et de caractériser les effets d'une stimulation olfactive tout au long de la vie sur ces fonctions cognitives. Très peu de travaux se sont intéressés à la chronologie d'apparition du déclin des fonctions cognitives au cours de la vie de l'animal. Pour essayer de combler ce manque, nous avons testé les fonctions cognitives des animaux et les effets de l'enrichissement olfactif au long cours à 12, 15 et 18 mois. Enfin, afin de déterminer si les bienfaits d'une stimulation olfactive dépendaient de l'âge à laquelle la stimulation débutait, nous avons créé un groupe supplémentaire de souris, chez lequel l'enrichissement olfactif débutait à l'âge moyen (12 mois) au lieu de l'âge adulte (3 mois).

Nos résultats confortent et étendent des données existantes sur l'effet du vieillissement sur les fonctions cognitives. Ils montrent une altération des capacités de discrimination à partir de 18 mois, une altération des capacités de rétention des informations spatiales dès l'âge de 12 mois pour un délai long puis à partir de 18 mois pour des délais courts. Enfin, nous avons observé une altération des capacités d'apprentissage associatif et de flexibilité cognitive à partir de 18 mois. Par ailleurs, nous avons constaté un effet bénéfique de l'enrichissement, précoce ou tardif, sur les différentes fonctions cognitives testées dans notre étude. La stimulation olfactive répétée permet de prévenir le déclin des performances de discrimination à 18 mois, et préserve les capacités de rétention d'informations spatiales, d'apprentissage associatif et de flexibilité.

Les bienfaits de l'enrichissement olfactif en dehors de la sphère olfactive nous laissent penser que notre stratégie peut être considérée comme un modèle de construction de la réserve cognitive.

NON-OLFACTORY COGNITIVE BENEFITS OF LIFE LONG OLFACTORY ENRICHMENT

Claire Terrier^{1,2}, Juliette Gréco^{1,2}, Nathalie Mandairon^{1,2}, Anne Didier^{1,2*} and Marion Richard^{1,2**}

¹ INSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon Neuroscience Research Center, Neuroplasticity and Neuropathology of Olfactory Perception Team, Lyon, F-69000, France.

² Claude Bernard University-Lyon1 and University of Lyon, F-69000, France

* co-supervision

Corresponding author

En préparation

ABSTRACT

Aging is an inevitable and complex biological phenomenon associated with a progressive decline of sensory, motor and cognitive functions with time, affecting life quality and health. Apart from any age-related neurodegenerative diseases, normal brain aging is accompanied by functional and structural changes, leading to cognitive decline. A potentially powerful tool to achieve successful brain aging is to boost the cognitive reserve. Indeed, a higher level of brain stimulation is associated with changes in neural activity and connectivity possibly supporting better efficiency, capacity, flexibility or adaptability of neural networks in humans. In rodents, environmental enrichment mimics the conditions leading to constitution of the cognitive reserve in humans and has largely proven cognitive benefits. This strategy relies on complex stimulations including enhanced multisensory stimulations, physical exercise and social interactions, among which novelty appears to play a greater role.

In this study, we used a strategy based on a single sensory stimulation with a novel odor every day (enrichment) and repeated olfactory enrichment sessions during the whole life of the animal in order to enable the cognitive reserve buildup. We report that mice submitted to lifelong olfactory enrichment display improved olfactory discrimination performances at late ages. Interestingly, benefits were also recorded in spatial memory, olfactory associative learning and cognitive flexibility indicating that the effects of an odor-based enrichment extend beyond the olfactory sphere and include broader cognitive benefits on age-sensitive performances. We thus propose lifelong olfactory enrichment as a mouse model of the cognitive reserve build-up to further identify the cellular basis of healthy brain aging.

INTRODUCTION

Aging is an inevitable and complex biological phenomenon associated with a progressive decline of sensory, motor and cognitive functions with time, affecting life quality and health. Apart from any age-related neurodegenerative diseases, normal brain aging is accompanied by functional and structural changes (Damoiseaux, 2017). Current hypothesis propose that age-associated learning and memory deficits reflect a reduction of brain plasticity relying on discrete and regional alterations of neuronal morphology and synaptic plasticity (Burke and Barnes, 2006, 2010; Morrison and Baxter, 2012; van der Zee, 2015). A potentially powerful tool to achieve successful brain aging is to boost the cognitive reserve. This concept was initially proposed to explain the discrepancy between considerable histological brain alterations and relatively preserved cognitive performances in some Alzheimer's patients (Barulli and Stern, 2013) and can be extended to normal aging. Epidemiological studies indicate that a higher level of brain stimulation through education, occupational attainment or social activities, is associated with changes in neural activity and connectivity possibly supporting better efficiency, capacity, flexibility or adaptability of neural networks in humans (Grady, 2012; Barulli and Stern, 2013; Reuter-Lorenz and Park, 2014). These observations prompted the development of training strategies, with positive outcomes on performances and the restoration of brain activation patterns closer to those of younger individuals in the auditory modality (*e.g.* (Holman and de Villers-Sidani, 2014)).

In rodents, environmental enrichment mimics the conditions leading to constitution of the cognitive reserve in humans and has largely proven cognitive benefits including on spatial memory (Pang and Hannan, 2013), in both young and aged rodents (*e.g.* (Galani et al., 2007; Simpson and Kelly, 2011; Kumar et al., 2012; Harati et al., 2013; Mora-Gallegos et al., 2015; Fuchs et al., 2016b; Fuchs et al., 2016a)). This strategy relies on complex stimulations including enhanced multisensory stimulations, physical exercise and social interactions, among which novelty appears to play a greater role (Li et al., 2013). Our group has previously shown that a session of olfactory enrichment based on novelty (introduction of a new odor every day during 30-40 days) has beneficial effects in young adult mice on odor discrimination and memory, but becomes progressively inefficient in aged mice (Veyrac et al., 2009; Rey et al., 2012).

In this study, we used a strategy based on a single sensory stimulation with a novel odor every day and repeated olfactory enrichment sessions during the whole life of the animal in order to enable the cognitive reserve buildup. We hypothesized that such olfactory enrichment would allow repeated activation of the brain networks associated to arousal and novelty and thereby improve cognition at late ages. We thus submitted mice to repeated sessions of olfactory enrichment starting in young adulthood and distributed along the whole lifespan and performed a longitudinal follow up of the cognitive benefits up to late ages, focusing on olfactory performances, spatial memory and cognitive flexibility.

METHODS

All behavioral evaluations were performed blind with regard to the enrichment status of the mice.

Animals

Adult male C57Bl/6J mice were housed in groups of 5-7 in standard laboratory cages and were kept on a 12 hours light/dark cycle, at a temperature of 22°C, with food and water *ad libitum*. All mice were purchased at the age of 2 months (Charles River laboratory, Domaine des Oncins, France) and were aged in our animal facility in order to control environmental parameters whole life long. All efforts were made to minimize the number of animals used and their suffering during the experimental procedure in accordance with the European Community Council Directive 2010/63/EU. Protocols were approved by the French Ethical Committee (DR2013-48 (vM)).

Experimental design

In order to assess the benefits of a lifelong olfactory enrichment, mice were submitted to repeated sessions of olfactory enrichment starting at young adulthood (2 month-old) or at middle age (12-month old). Each group of enriched mice (n=14-17) was compared to a control non-enriched group (n=15-16). The enrichment session lasted 10 days (5 weekdays during 2 consecutive weeks) and was repeated every month until mice reached 18 months. Olfactory enrichment was conducted between 8am and 1pm while behavioral testing was conducted in the afternoon (12am–7pm). Olfactory enrichment was suspended during the behavioral evaluation sessions. Behavioral tests were performed to assess olfactory discrimination, spatial memory, associative learning and flexibility abilities before, during and at the end of the enrichment period (2, 12, 15 and 18 months, Fig.1). All mice were sacrificed at the end of the experiment for histological examination.

Olfactory enrichment

Enrichment sessions took place in a ventilated cabinet. Two tea balls were hung in the home cage during 1h per day. For the enriched group, a single odor was placed in the tea balls as opposed to the control non-enriched group where the tea balls were empty (sham manipulation). Enrichment odors were 10 natural odors: white pepper, star anise, cinnamon, chocolate, cardamom, fennel, garlic, ginger, nutmeg and clove. A new odor was used every day but the same set of 10 odors was used for all sessions. The interval between two enrichment sessions (20 days) is sufficient for the mouse to consider the odor as a salient stimulus in the environment, even though it has already experienced it in a previous enrichment session. This assumption is supported by previous studies reporting the relatively short duration of odor memory in mice (*e.g.* (Rochefort et al., 2002; Rey et al., 2012)). The order of odors presentation was randomized during the different enrichment sessions.

Assessment of olfactory discrimination

Behavioral testing

We used a cross-habituation task (Cleland et al., 2002) to assess spontaneous discrimination between perceptually close or distant odorants. This task has been previously described in details

(Mandaïron et al., 2006; Moreno et al., 2009; Vinera et al., 2015). It consisted of an habituation phase, during which the same odorant is presented 4 times (Hab1-Hab4), followed by a discrimination phase, during which a new odorant is presented (OTest). Habituation resulted in a decrease in the investigation time across trials. During the last trial (OTest), an increase of investigation time indicated discrimination between the two odorants. Odorants were spotted on a filter paper (60 µl) which was placed in a tea ball in the experimental cage. Each trial lasted 50 s and the intertrial interval was 5 min. During each trial, the investigation time of odorants was measured when the mouse's nose was within 1cm of the tea ball. Before the habituation phase, a trial with mineral oil was made.

Odorants used in the cross-habituation task

Three pairs of odorants were used at a vapor phase pressure of 1 Pa (Cleland et al., 2002): Propyl Acetate (purity >99%; Sigma Aldrich, St.Louis, MO, USA) and Hexyl Acetate (purity >99%, TCI Europe, Zwijndrecht, Belgium), + Limonene and - Limonene (purity >97%, Sigma Aldrich) and Decanal (purity >98%, Sigma Aldrich) and 2-Dodecanone (purity >97%, Aldrich Sigma). Based on our previous studies (Moreno et al., 2009; Rey et al., 2012), these odorants were selected to compose two pairs of perceptually similar odorants (+ Limonene and - Limonene, Decanal and 2-Dodecanone) or one pair of dissimilar odorants (Propyl acetate and Hexyl acetate). The mice were tested for discrimination with each of the three pairs on separate days and the order of testing of these three pairs was randomized during the behavioral session.

Data analysis

Investigation time for each trial was averaged within groups. Data from mice with investigation times lower than 0.5s at Hab1 and trials in which the value exceeded mean + 2SD were removed from the analysis. When a mouse had more than 3 trials out of 5 that exceeded mean +2SD, all the trials of this mouse were removed. As a summary, 476 trials were removed among a total 6280 trials (7.6 %). We also calculated a discrimination index defined as $[1-(OHab4/OTest)]$, where OHab4 and OTest were the exploration time during respectively the 4th habituation trial (Hab4) and the test trial (OTest). The discrimination index approaches 0 when OTest is similar to OHab4 (no discrimination) and 1 when OTest largely exceeds OHab4 (high discrimination). This index enables the comparison of discrimination performances independently of overall variations in investigation time and gives a graded measure of discrimination while the cross-habituation task is a binary evaluation (Cleland et al., 2002; Rey et al., 2012).

Shapiro Wilk and Bartlett tests were performed to assess data normality and variance homogeneity of the data. As these conditions were not respected, we performed non parametric statistical analysis : Kruskal Wallis followed by pairwise Wilcoxon *post hoc* tests corrected for multiple comparisons with Holmes correction (R software) for testing habituation to the odorant (OHab1 versus OHab4), and paired Wilcoxon tests for testing discrimination (OHab4 versus OTest). Unpaired two samples Wilcoxon tests were used to compare discrimination indices between control and enriched mice.

Assessment of spatial memory

Behavioral testing

To assess spatial memory, we used the object location test as described previously (*e.g.* (Murai et al., 2007; Wimmer et al., 2012; Ces et al., 2018) with some minor modifications. In this task, the mouse has to learn the position of two similar objects (Fig.3A). After a variable delay (5, 15 and 60 minutes), spatial memory is assessed by displacing one of the objects. This task is based on the spontaneous tendency of rodents to preferentially re-explore a displaced object when it is confronted to a non-displaced object and recognizes that it has been displaced.

This test was conducted in an open field (length 50x width 50x height 30 cm) in which we placed a pair of objects (objects A and B). Three different pairs of objects were used : two black metal towers, two Lego® blocks and two Playmobile®, all approximately of the same volume (5x5x2 cm) but pairs differing in shape and colors. A visual cue was present on one of the four walls and light intensity was set around 50 W. The task was composed of 3 phases: an habituation phase, an acquisition phase and a retention phase (Fig.3A).

During the habituation phase, the mice were individually introduced in the empty arena for 5 min per day during 2 consecutive days in order to become familiar with the apparatus. The acquisition phase then consisted in a single trial, during which the mice were allowed to freely explore the objects in the arena during 5 min. Each object was placed in one of the four corners of the open field (at a distance of 12.5 cm from the walls). At the end of the acquisition trial, the mice were returned to their home cage. After a delay of 5, 15 or 60 min, the mice were reintroduced in the open field for the retention test (duration 5 min). For this test, one object was moved to another corner of the apparatus (displaced object, DO) while the other object remained at the same location (non displaced object, NDO). The displacement distance was 24 cm. Each mouse was tested for all three delays with different pairs of objects and on separate days. Object location, new location, pairs of objects used and retention delays were all counterbalanced over groups and sessions.

During both acquisition and retention test trials, we measured the investigation time of the two objects and calculated a preference index for each mouse. This index corresponds to the ratio of the investigation time of the displaced object to the total time spent exploring both objects (*i.e.* preference = $100 \cdot DO / (NDO + DO)$).

Data analysis

A mean preference index was calculated for each group of mice and each delay. Shapiro and Fisher tests were performed to assess data normality and variance homogeneity. As these conditions were not respected, we performed non parametric statistical analysis. Univariate Wilcoxon tests (R software) were used to compare the preference index to 50% (preference value corresponding to similar exploration of the two objects).

Assessment of associative and flexibility capacities

Behavioral testing

We used an olfactory associative learning task with rule reversal as described previously (Guerin et al., 2009; Sultan et al., 2010; Mandairon et al., 2011). In this task, two odorants were presented and the mice had to learn to associate one odorant of the pair to a food reward (=reinforced odorant) while the other odorant was never reinforced. Once the mice had learnt this first task, we inverted

the rule and the previously non-reinforced odorant became the reinforced odorant. To succeed in this second task, the mice had to discard the first odor/reward association, thereby showing flexibility.

The experiment took place on a computer-assisted 2-hole board apparatus (40x40 cm) (Mandairon et al., 2009). Each hole contained a swab impregnated with 20µl of pure odorant and covered with bedding. The two holes were odorized with two different odorants, one of them was reinforced.

Shaping

One day before the beginning of the experiment, the mice were food deprived (2g per day, leading to a maximum of 20% reduction in body weight). Shaping consisted in sessions of 4 trials (trial duration = 2 min, one session per day) during which mice were trained to retrieve a reward (a small bit of cereal, Corn Flakes, Kellogg's®) hidden in one hole, in the absence of any odorant. During the first trials, the reward was placed on top of the bedding. After the mice retrieved the reward, it was buried deeper and deeper in the bedding. The shaping was considered as completed when every mouse successively retrieved the buried reward (2-3 sessions), and was followed by the conditioning phase.

Conditioning

Conditioning consisted in sessions of 4 trials (trial duration = 2 min, intertrial interval = 15 min, one session per day). During conditioning, one of the odorant was systematically reinforced and mice had to retrieve the reward associated with the reinforced odorant. To avoid spatial learning, the location of the odorants was randomized. A control pseudo-conditioned group was also constituted, in which the reward was randomly placed in either of the odorized holes, so that the mice would not associate an odorant with the reward.

For each trial, correct choices (first nose poke in the reinforced hole) were recorded as indicative of learning. We calculated a percentage of correct choices for each session (based on the 4 trials of the session). We considered that the association had been made when the average percentage of the correct choices reaches 80% for the group. The rule was reversed once the group had reached this criterion. The same protocol and the same parameters were used for the conditioning with the modified rule.

Odorants used in the associative task

We used three pairs of dissimilar odorants: + Limonene and Decanal, Isoamyl Acetate (purity >95%, Sigma Aldrich) and Anisol (purity >98%, Sigma Aldrich), 3-Hexanol (purity >97%, Fluka, Buchs, Switzerland) and Heptanal (purity >95%, SAFC, Sigma Aldrich) (Table 1). Odorants were distributed between testing sessions in order to minimize repetitions. In order to limit the risk of over-training, mice that were pseudo-conditioned during one session (ex at 12 months) were conditioned on the next session (ex at 15 months) and *vice-versa*. Importantly, for each age, control and enriched mice were tested in identical odor configuration.

Data analysis

For each behavioral session, we calculated a mean percentage of correct choices for each group. Shapiro and Fisher tests were performed to assess data normality and variance homogeneity for each group and each session. As these conditions were not respected, we performed non parametric statistical analysis. We used Friedman followed by Nemenyi *post hoc* tests (R software) in order to compare the percentage of correct choices across days. Univariate Wilcoxon tests (R software) were used to evaluate whether the success rate was higher than 50% (chance level).

RESULTS

Lifelong olfactory enrichment improves olfactory discrimination

In order to investigate whether lifelong olfactory enrichment could have benefits on fine olfactory discrimination, mice were tested using a pair of perceptually similar odorants (Decanal and 2-Dodecanone) at different ages. These odorants are not spontaneously discriminated by young adult mice (2 to 3 month-old mice) but their discrimination can be induced through learning (Moreno et al., 2009; Moreno et al., 2012).

Behavioral tests (Fig.2) revealed that at all time points and regardless of the onset of enrichment (early or late enrichment), both control and enriched mice displayed habituation to Decanal and 2-Dodecanone, as evidenced by the decreased investigation time between OHab1 and OHab4 (see Table 2 for complete statistical description). Discrimination was assessed by comparing the investigation time of the test odorant (OTest) to the fourth presentation of the habituation odorant (OHab4). At 12 and 15 months, enriched groups were able to discriminate Decanal and 2-Dodecanone, as evidenced by the significant increase of the investigation time between OHab4 and OTest). This was true whether the enrichment had started early (Fig.2Ai-Aii) or late in life (Fig.2Bi). Unexpectedly, the investigation time significantly increased between OHab4 and OTest in the early-control group at 12 and 15 months. However, analysis of the discrimination indices, that allow evaluating the strength of the discrimination, confirmed that early- and late-enriched aged mice had higher discrimination abilities than their respective controls at 12 and 15 months (Fig.2Aiv and Biii). As mice got older (18 months) early-control mice were not able to discriminate Decanal and 2-Dodecanone any longer, while this capacity was preserved in early-enriched mice (Fig.2Aiii). Similarly, late-enriched mice maintained their discrimination ability at 18 months (Fig.2Bii). The discrimination indices also confirmed the higher discrimination abilities of enriched mice at 18 months (Fig.2Aiv and Biii).

The improvement of olfactory discrimination at 18 months was confirmed using another pair of perceptually similar odorants (Fig.S1, + Limonene and - Limonene). Both early- and late-enriched aged mice were better at discriminating + Limonene and - Limonene than their respective control mice, as evidenced by the discrimination indices (Fig.S1Aii and Bii). When tested against a pair of perceptually dissimilar odorants (Fig.S2, Propyl Acetate and Hexyl Acetate), both control and enriched mice remained able to discriminate these odorants until late ages, with similar discrimination indices regardless of the onset of enrichment.

All together, these results indicate that the degradation of olfactory discrimination with aging is restricted to fine olfactory discrimination (*i.e.* discrimination of perceptually similar odorants), while gross discrimination remains intact. Interestingly, life-long olfactory enrichment prevents such degradation regardless of the onset of enrichment.

Lifelong olfactory enrichment improves retention of spatial memory

In order to investigate whether lifelong olfactory enrichment could have benefits on spatial memory, mice were submitted to the object location task, with three different delays (5, 15 and 60 min, Fig.3A).

Before any enrichment (pre-tests), young adult mice (2 month-old) detected the displaced object for all tested delays (Fig.3Bi), as shown by a preference index that was significantly higher than the chance level (50%). At middle age (12 months), early-control mice were still able to remember the object location for the 5 and 15 min delays but not for the 60 min delay (Fig.3Bii), demonstrating a deficit in longer retention compared to 2 month-old mice. On the contrary, 12 months early-enriched mice were able to remember the object location after 60 min, suggestive of an improvement of longer retention mediated by lifelong olfactory enrichment (Fig.3Bii). At 15 months, early-control mice were able to remember the object location for the 5 and 15 min delays but not for the 60 min delay, a pattern similar to that of early-control mice aged 12 months (Fig.3Biii). This result indicates a stability of the spatial memory performances between 12 and 15 months. No benefits of early enrichment were visible at 15 months. At late ages (18 months), early-control mice were unable to remember the object location whatever the delay (Fig.3Biv), indicating deficits in both short and longer retention of spatial information. On the contrary, early-enriched aged mice performed above chance level for all tested delays (Fig.3Biv), revealing a beneficial effect of lifelong enrichment at 18 months, improving retention of spatial information for both short and longer delays. Comparisons of the exploration times of the displaced and non-displaced objects confirmed the results obtained with the preference indices (Fig.S3A-B).

We also evaluated the effect of an olfactory enrichment started at middle age (12 months, late enrichment). Mice pre-tested at 12 months showed a deficit in spatial memory for the longer delay of 60 min (Fig 3Ci), replicating the data presented on Fig.3Bii with another group of animals. When tested at 15 months, late-enriched mice displayed a preference for the displaced object for the 15 min delay, indicating that they were able to remember the object location at this delay while late-control mice were not (Fig.3Cii). This result demonstrated that the late-started olfactory enrichment efficiently improved short term retention. At 18 months (Fig.3Ciii), it is difficult to conclude about the late groups, as late-control were able to remember the object location for the 15 and 60 min delays, while late-enriched remembered for the 5 and 15 minutes. Although discrepancies are visible between the early-control and late-control groups at 18 months, late-enriched mice seem to reach performances that are similarly to those of early-enriched mice for the 5 and 15 min. These results suggest that the late-started enrichment still has benefits on the retention of spatial memory for short delays.

All together our results revealed a degradation of spatial memory appearing at middle age (12-15 months) by affecting longer retention (60 min) and preceding an aggravation (shorter retention times, 5 and 15 min) at 18 months. Lifelong olfactory enrichment appears beneficial, whether started at young adulthood or middle age, with a somehow more pronounced effect in the early-enriched group.

Alteration of the initial exploration during the acquisition trial could induce a deficit in encoding and be responsible for the memory deficits described above. We therefore compared the total exploration time during the acquisition trial between the groups (Fig.S3C-D). Statistical analysis

revealed that there was no effect of lifelong olfactory enrichment on the total exploration time, whether started early (Fig.S3C) or late (Fig.S3D) in life. A significant effect of age was shown in the early-control group (Kruskal-Wallis chi-squared = 10.994, df = 3, p-value = 0.01176), restricted to a reduction of the exploration time in the control 18 months group compared to the 12 months control group (*post hoc* pairwise wilcoxon p=0.01, Fig.S3C). The hypothesis of a deficit in initial exploration of the scene is thus unlikely to be responsible for the spatial memory deficits we observed.

Lifelong olfactory enrichment does not affect olfactory associative learning.

In order to further investigate the potential benefits of lifelong olfactory enrichment, mice were submitted to an olfactory associative learning paradigm (Fig.4).

Young adult mice (2 months) displayed an increasing success rate with days, indicative of successful learning of the association of the odorant with the reward (Fig.4Ai). At 12 and 15 months, mice of the control groups were also able to perform this task (Fig.4Aii, Aiii, Bi, Bii, see Table 3 for detailed statistical results). Enriched animals did not display any significantly different behavior whether enriched early or late in life (Fig.4Aii, Aiii, Bii).

Interestingly, at 18 months, none of the late groups (late-control or late-enriched) were able to learn the task as their success rate remained stable around 50% for 5 successive training days (Fig. 4Biii), similar to what is usually observed for pseudo-conditioned groups (Fig.S4, Table S4 for detailed statistical results). On the contrary, both early-control and early-enriched mice were able to learn the association (Fig. 4Aiv). This result suggests that olfactory enrichment *per se* has no effect on associative learning, but that regular manipulation of the mice all lifelong may have a beneficial effect on this type of learning.

Lifelong olfactory enrichment improves late age cognitive flexibility

In order to investigate whether lifelong olfactory enrichment could have benefits on cognitive flexibility, we reversed the rule in the olfactory associative learning task. Task reversal is a widely used paradigm to evaluate cognitive flexibility in animal models (Izquierdo et al., 2017).

Reversal of the reinforcement rule induced a drop of performances on the first day of rule reversal (R1) reflecting the confidence of the animals on the previously learned rule. The drop in success rate was present and of the same magnitude for all conditioned groups of all ages (Fig.4, see Table 3 for detailed statistical results), but not for pseudo-conditioned groups (Fig.S4, see Table S4 for detailed statistical results). This observation suggests that the strength of the first learning, as long as it is reflected by the drop, was similar in all groups. While learning the new rule, animals of all groups behaved similarly indicating no difference in behavioral flexibility to the notable exception of 18 month-old mice. Indeed, the 18 months early-control group did not reach the learning criterion, nor significantly exceeded chance level, in contrast to their enriched counterpart (Fig.4Aiv). This shed light on a benefit of lifelong olfactory enrichment on cognitive flexibility at late ages.

DISCUSSION

All together our data demonstrate benefits of lifelong olfactory enrichment that extend outside the olfactory modality, suggesting that this strategy could be an efficient way of enabling the buildup of a cognitive reserve in mice.

High variability of the results in aging studies

Our results, especially those obtained in the object location task, show discrepancies between the two control groups (early and late) from 15 months on. For example, the two 15 month-old control groups differ at the 15 min delay (early-controls remember but not late-controls). Several parameters can contribute to these discrepancies. First of all, the early and late enrichment were performed on different cohorts of mice that were handled separately. Although all animals were aged in our animal facility from 8 weeks old to reduce variability in housing conditions, we cannot exclude potential differences between the two cohorts regarding their living and transport conditions before their arrival in our animal facility. This observation stresses out the necessity for parallel manipulations of groups that will be compared (ex here early-controls and early-enriched groups) and for repeating controls. Second, given the heterogeneity of the aging populations the number of animals used (n=10-15) might be not sufficient to yield optimal statistical power. It is interesting to note that lifelong enrichment whatever its duration enables more consistent results. This observation suggests that enrichment might reduce the heterogeneity of the aging population. This hypothesis is also supported by the observation that the variability tends to increase with age but to be lower in enriched groups compared to control groups. Third, the longitudinal testing as we performed in this study involves the regular manipulation of the animals. Control groups are true shams as they are manipulated as much as enriched animals, even though they are exposed to an empty tea ball (=no odor) rather than an odor-containing one. The repeated manipulation of the mice could also influence their learning capacities, as suggested by the fact that late-controls are unable to learn the odor-reward association while early-controls are. However, this type of controls is the only way of revealing the specific benefits of olfactory enrichment.

Improving olfactory discrimination

Using olfactory associative (reinforced) discrimination learning, several studies have shown that discrimination deficits in aged rodents especially for perceptually similar odorants (Roman et al., 1996; Kraemer and Apfelbach, 2004; Prediger et al., 2005; LaSarge et al., 2007; Patel and Larson, 2009; Marchetti et al., 2011; Yoder et al., 2017). However, since they used an associative task, these studies could not disentangle the effect of aging on associative capabilities and flexibility from those on spontaneous discrimination. Our data using a task enabling the evaluation of spontaneous rather than reinforced olfactory discrimination reveal that aging induced deficits in spontaneous discrimination while associative learning abilities remain until advanced ages (18 months). Several strategies have been shown as efficient to improve olfactory discrimination performances in aged rodents such as pharmacological modulation of GABA or 5HT transmission (Lasarge et al., 2009; Marchetti et al., 2011). We here report that repeated sessions of olfactory enrichment distributed throughout the life span are an efficient and less invasive strategy with positive outcomes on olfactory discrimination. While our group previously reported that a single session of olfactory enrichment was inefficient in aged mice (18-24 months) (Rey et al., 2012; Moreno et al., 2014), we

now show that repeating such enrichment sessions is successful in preventing the decline in olfactory discrimination capabilities. Interestingly, beginning such enrichment at middle age seems as efficient as beginning at young adulthood.

One can note that 12 and 15 month-old animals sometimes spontaneously discriminate perceptually similar odorants, a performance that is not reached by young adult mice (Moreno et al., 2009; Moreno et al., 2012; Moreno et al., 2014). Although this is counter intuitive at first glance, previous work already suggested that discrimination performances at middle age are better than in young adults (Rey et al., 2012). Considering that olfactory processing, as other sensory processing, is permanently making a trade-off between detection and discrimination, it could be that characteristics of the young olfactory bulb network favors detection over discrimination and that age-induced changes deteriorate detection and improve discrimination as a “side effect”. This hypothesis however remains difficult to explain at the neuronal level. Indeed, this switch can hardly be explained by the decrease in adult born neurons that occurs already at middle age in mice (Rey et al., 2012). Indeed, adult born neurons play a well-documented role in reinforcing inhibition in the OB and in tuning the odor specificity of mitral cells in the OB. Other cellular changes that remain to be investigated may shed light on these age-dependent changes in discrimination abilities.

Improving cognitive performances outside the olfactory sphere

Regarding the effect of aging on cognition, our results are in accordance with previous studies reporting alterations of spatial memory in mice aged over 20 months using the object location test (*e.g.* (Murai et al., 2007; Wimmer et al., 2012; Gray et al., 2018)). Our results allow to precise the kinetics of this decline that appears at middle age (12-15 months) by affecting longer retention and pursues by an aggravation at 18 months for shorter retention delays. Our results thus show a progressive reduction of the retention time of spatial information, suggesting a progressive alteration of plasticity and consolidation mechanisms. Regarding associative learning, our results indicate that olfactory associative learning is relatively preserved up to 15 months in mice, in accordance with data obtained in aged rats (Schoenbaum et al., 2002; Brushfield et al., 2008; Gilbert et al., 2009), although conflicting results are also found in the literature (Roman et al., 1996; Marchetti et al., 2011), depending on the associative paradigm used. Regarding cognitive flexibility, our results show subtle reversal deficits at 18 months, in accordance with the existing literature in aged rats (Barense et al., 2002; Schoenbaum et al., 2002; Gilbert et al., 2009).

More interestingly, the age-related deficits in spatial memory and cognitive flexibility are prevented or postponed by life-long olfactory enrichment, whether started at young adulthood or middle age. To our knowledge, olfactory enrichment has been shown to improve olfactory memory (Rochefort et al., 2002; Rey et al., 2012), but our results are the first to report beneficial effects of repeated olfactory enrichment outside the olfactory sphere. Early- and late-started olfactory enrichment yield relatively similar benefits. In accordance with our data, benefits of late-started environmental enrichment have also been reported on spatial memory (*e.g.* (Kobayashi et al., 2002; Harburger et al., 2007; Mora-Gallegos et al., 2015; Fuchs et al., 2016a)). Such efficiency is important regarding the translational value of repeated olfactory enrichment as remediation strategy. Indeed, late-life enrichment would be easier to implement in humans rather than starting on young adulthood, and would still yield cognitive benefits. All together, our results suggest that olfactory

enrichment activates a network that is large enough to modulate other brain functions.

Lifelong olfactory enrichment as a model to study the buildup of the cognitive reserve

Despite the enthusiasm elicited around the concept of cognitive reserve, the mechanisms allowing cognitive experience to be implemented into neural circuits to make them resilient to aging and form the cognitive reserve are mostly unknown. The identification of such mechanisms at the cellular and sub-cellular levels cannot be performed in humans and requires using an animal model. Since our olfactory enrichment protocol broadly improves cognition outside the olfactory sphere, we propose that this strategy should be considered as an interesting model of cognitive reserve build-up. While the classical environmental enrichment combines multi-sensory stimulations, social interactions and motor activity whose individual effects are difficult to tease apart (Pang and Hannan, 2013), our model is based on a single sensory modality and allows an easy control and manipulation of the duration, intensity, frequency and complexity of the stimulation. In addition, since mouse and human olfaction display similar performances, structural and functional organization (Neville and Haberly, 2004; Shepherd et al., 2004; Bushdid et al., 2014), olfactory enrichment is a strategy from which we can expect positive translational effects. In support of this hypothesis, odor exposure decreases stress, depression and confusion in aged human subjects, demonstrating broad cognitive benefits of odor exposure (*e.g.* (Schiffman et al., 1995; Jousain et al., 2014)).

Life-long olfactory enrichment will thus help us to further identify the cellular basis of healthy brain aging and will contribute to testing the noradrenergic hypothesis of the cognitive reserve (Robertson, 2013; Wilson et al., 2013; Clewett et al., 2016). Based on the known activation of the LC upon olfactory enrichment (Veyrac et al., 2009; Moreno et al., 2012; Rey et al., 2012; Moreno et al., 2014) and on the broadly distributed noradrenergic innervation within the brain, we hypothesize that a repeated release of noradrenaline would be induced by the repeated sessions of olfactory enrichment along the life span of the animal. Such noradrenaline release would be the mediator of structural and functional plasticity within its target areas enabling the maintenance of cognitive performances. Regarding our results on spatial memory and cognitive flexibility, the hippocampus and the prefrontal cortex are expected to be part of these targets, as main structures involved in these cognitive performances (*e.g.* (Eichenbaum, 2017; Izquierdo et al., 2017)).

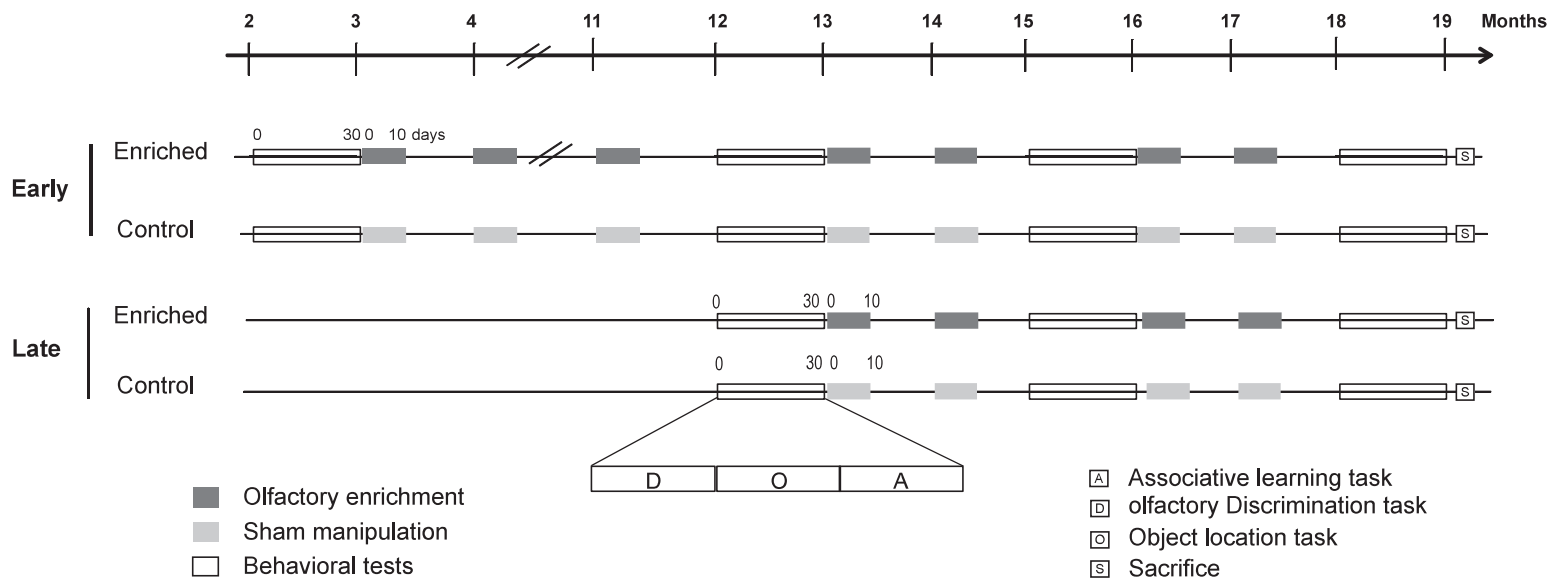


Figure 1 : Experimental design

Mice were submitted to repeated sessions of olfactory enrichment starting at young adulthood (2 months, Early group) or at middle age (12 months, Late group). Each group of enriched mice was compared to a control non-enriched group (sham manipulation but mice were exposed to no odor). Each enrichment session lasted 10 days (1h/day) and sessions were repeated every month until mice reached 18 months. Behavioral evaluation (olfactory discrimination, spatial memory, associative learning and cognitive flexibility) was performed before the beginning of the enrichment and at different time point during aging (12, 15 and 18 months).

Decanal / 2-Dodecanone

EARLY ENRICHMENT

LATE ENRICHMENT

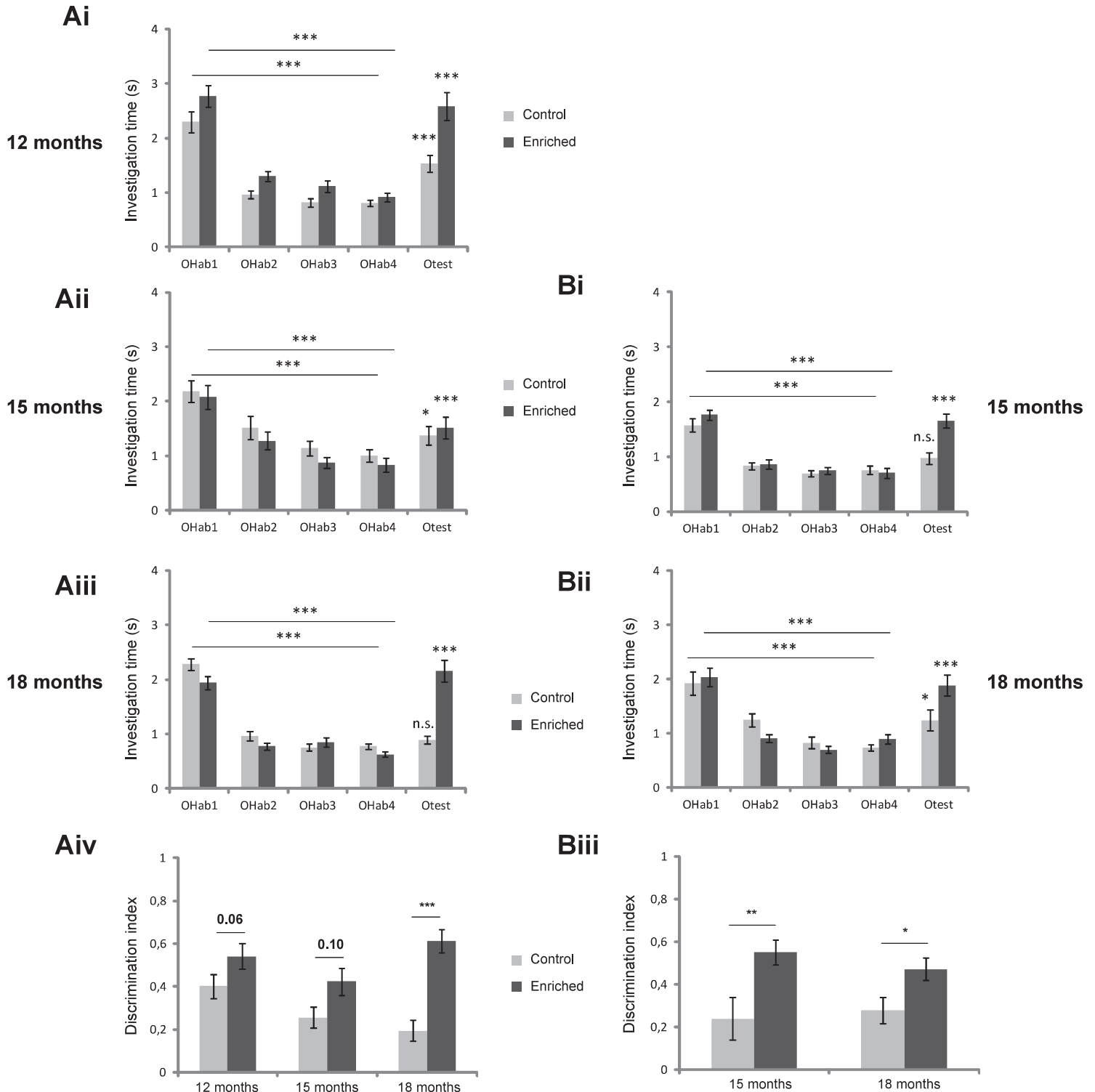
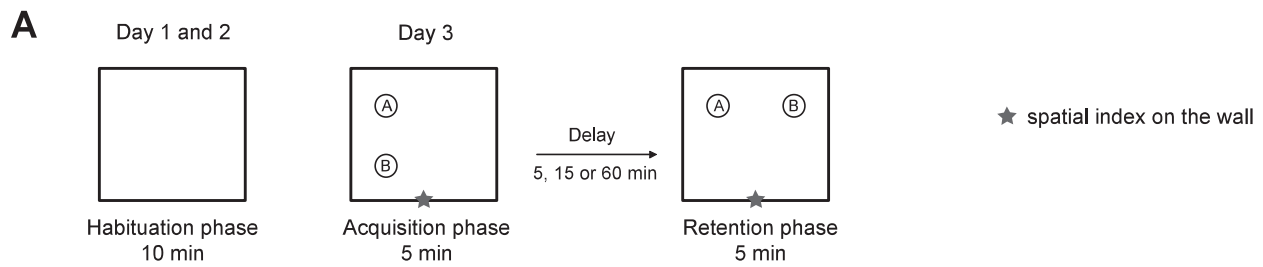


Figure 2 : Fine discrimination abilities are improved by lifelong olfactory enrichment until late ages.

Assessment of the discrimination of Decanal and 2-Dodecanone at different ages (12, 15 and 18 months) in the enriched and control groups of early- (A) and late-started (B) enrichment. Mice habituated to the first presented odorant (OHab), as evidenced by the significantly decreased investigation time between OHab1 and OHab4. Both early- and late-enriched mice were able to discriminate Decanal and 2-Dodecanone, as shown by the significantly increased investigation time between OHab4 and OTest (Ai-Aiii, Bi-Bii) and displayed higher discrimination indices when compared to their respective controls (Aiv, Biii).

Data are presented as mean investigation time or mean discrimination indices \pm standard error of the mean. 12 months: n=27-29 for the early control group, n=31-33 for the early enriched group, depending on trials. 15 months: n=26-27 for the early control group, n=28-29 for the early enriched group, n=28-30 for the late control group, n=28-29 for the late enriched group, depending on trials. 18 months: n=25-26 for the early control group, n=28-30 for the early enriched group, n=25-26 for the late control group, n=26-28 for the late enriched group, depending on trials. * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001



EARLY ENRICHMENT

LATE ENRICHMENT

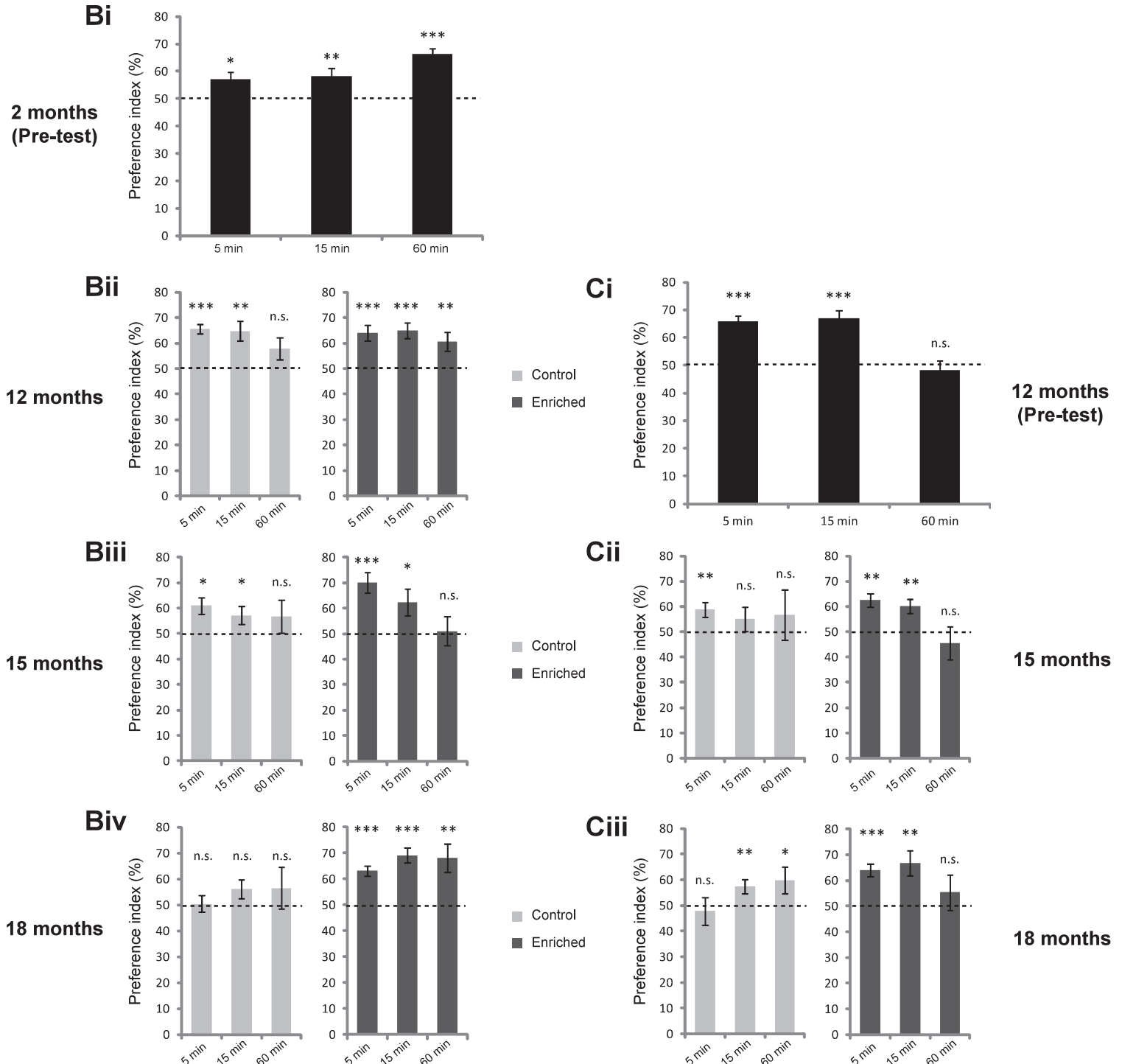


Figure 3 : Spatial memory is improved by lifelong olfactory enrichment.

(A) Schematic of the procedure used in the Object Location Task (OLT). Displaced object, object location and displacement, and retention delays were randomized among the mice and the sessions.

(B-C) Preference index assessed before the beginning of the enrichment (pre-test at 2 or 12 months) and at different ages (12, 15 and 18 months) in the enriched and control groups of early- (B) and late-started (C) enrichment. A preference index significantly greater than 50% indicates that mice remember the initial position of the object. A deficit for the 60 min delay appears as early as middle age and can be partially prevented through lifelong olfactory enrichment. Further aging leads to impaired spatial memory for all tested delays. The benefits of lifelong olfactory enrichment are maintained up to late ages. Data are presented as mean preference index \pm standard error of the mean. Number of samples are reported in Table2. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

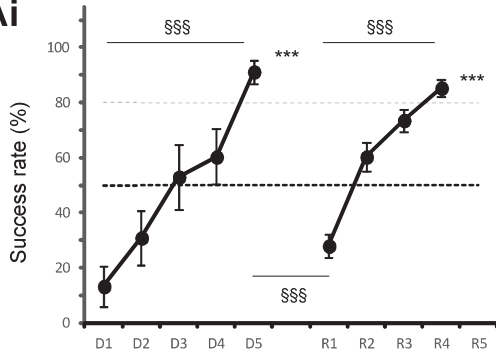
CONDITIONED

EARLY ENRICHMENT

LATE ENRICHMENT

Ai

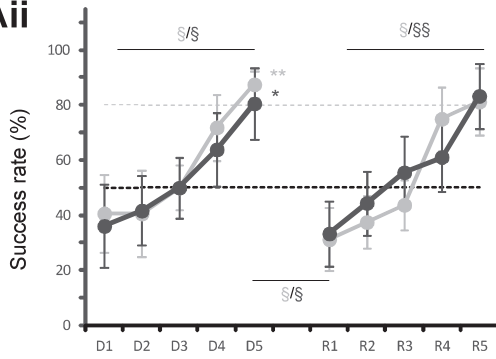
2 months
(Pre-test)



Control
Enriched

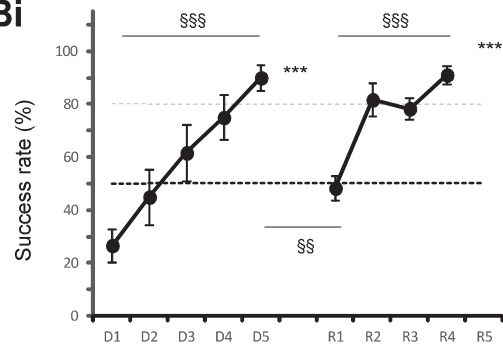
Aii

12 months



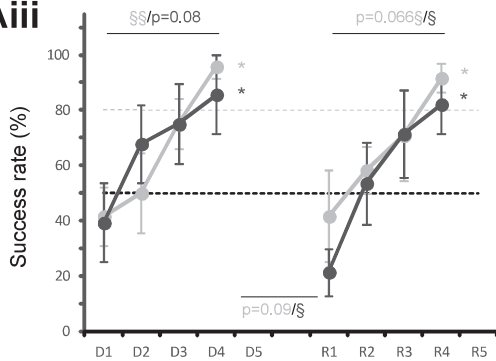
Bi

12 months
(Pre-test)



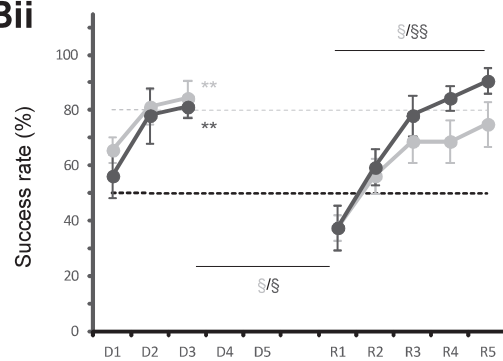
Aiii

15 months



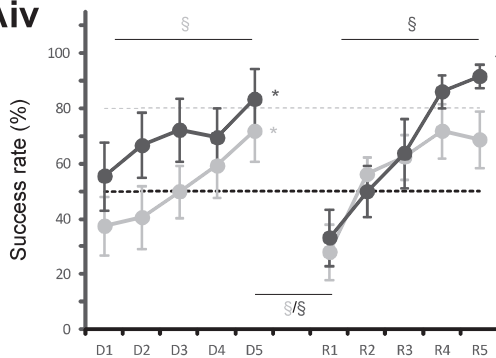
Bii

15 months



Aiv

18 months



Biii

18 months

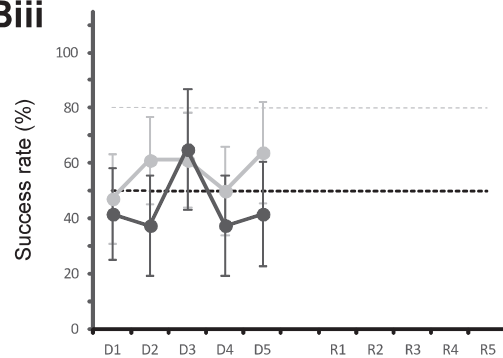


Figure 4 : Associative learning and cognitive flexibility.

Evolution of the success rate in the olfactory associative task during the acquisition of the first rule (D1-D5) and after the reversal of the rule (R1-R5) for the conditioned groups. Mice were tested before the beginning of the enrichment (pre-tests) and at different ages (12, 15 and 18 months) in the enriched and control groups of early- (A) and late-started (B) enrichment.

Data are presented as mean success rate \pm standard error of the mean. Number of samples are provided in Table 3. § $p < 0.05$; §§ $p < 0.01$; §§§ $p < 0.001$ for comparisons between days. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ for comparisons to 50% (chance level).

+ Limonene / - Limonene

EARLY ENRICHMENT

LATE ENRICHMENT

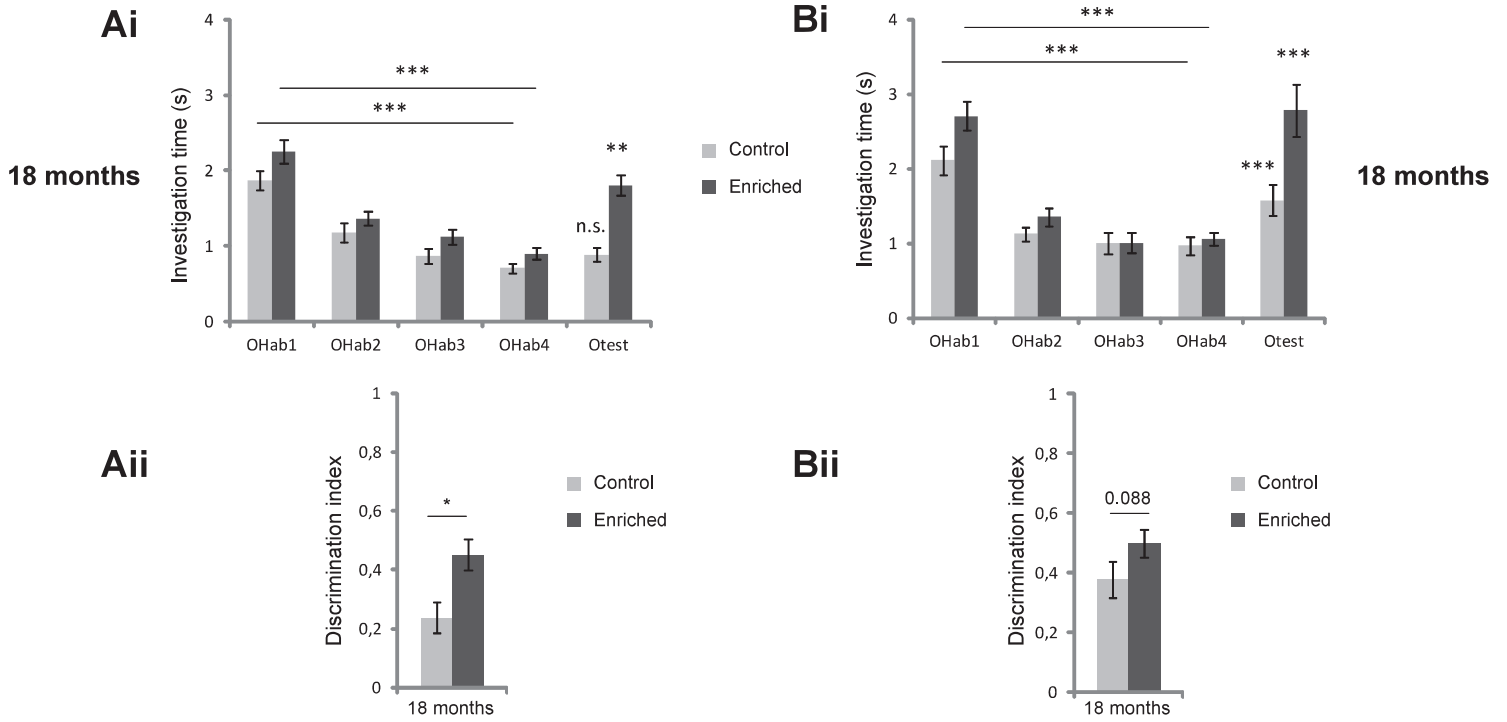


Figure S1 : Fine olfactory discrimination abilities are improved by lifelong olfactory enrichment.

Assessment of the discrimination of + Limonene and - Limonene at 18 months in the enriched and control groups after early- (A) and late-started (B) enrichment. All groups habituated to the first presented odorant (OHab), as evidenced by the significantly decreased investigation time between OHab1 and OHab4. Both early and late-enriched groups were able to discriminate + Limonene and - Limonene, as shown by the significantly increased investigation time between OHab4 and Otest (Ai, Bi). Both early- and late-enriched mice displayed higher discrimination indices when compared to their respective controls (Aii, Bii).

Data are presented as mean investigation time or mean discrimination indices \pm standard error of the mean. n=25-27 for the early control group, n=30-32 for the early enriched group, n=26-27 for the late control group, n=27-28 for the late enriched group, depending on trials. * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

Propyl acetate / Hexyl acetate

EARLY ENRICHMENT

LATE ENRICHMENT

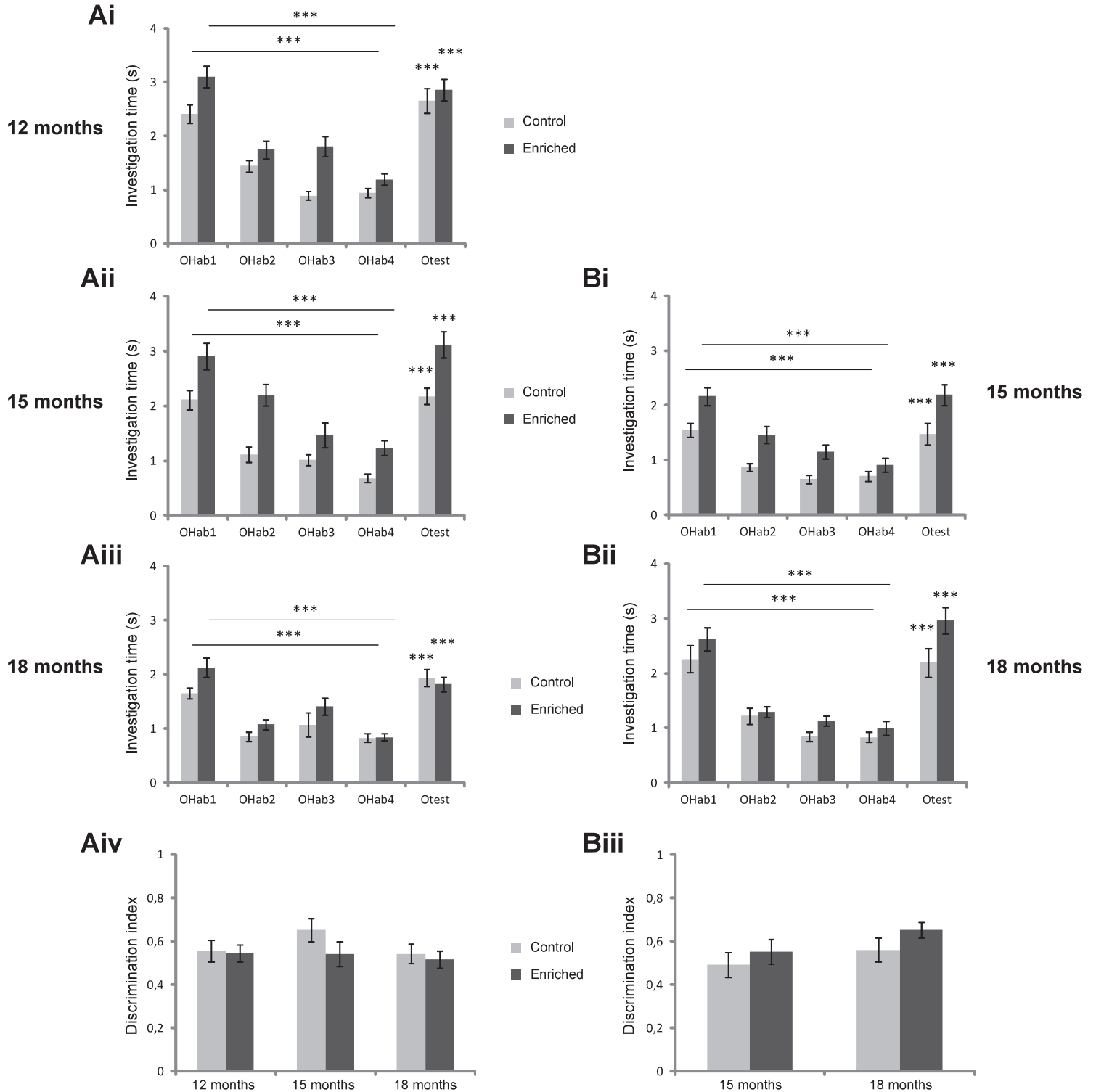


Figure S2 : Gross discrimination abilities are maintained during aging and are not modulated by lifelong olfactory enrichment.

Assessment of the discrimination of Propyl Acetate and Hexyl Acetate at different ages (12, 15 and 18 months) in the enriched and control groups of early- (A) and late-started (B) enrichment. All groups habituated to the first presented odorant (OHab), as evidenced by the significantly decreased investigation time between OHab1 and OHab4. All groups were also able to discriminate Propyl Acetate and Hexyl Acetate, as shown by the significantly increased investigation time between OHab4 and Otest (Ai-Aiii and Bi-Bii) and the similar discrimination indices of control and enriched mice (Aiv, Biii). Data are presented as mean investigation time or discrimination indices \pm standard error of the mean. 12 months: n=28-29 for the early control group, n=32-33 for the early enriched group, depending on trials. 15 months: n=24-26 for the early control group, n=30-31 for the early enriched group, n=26-28 for the late control group, n=28-29 for the late enriched group, depending on trials. 18 months: n=25-26 for the early control group, n=30-31 for the early enriched group, n=26-27 for the late control group, n=25-27 for the late enriched group, depending on trials. *** $p < 0.001$

EARLY ENRICHMENT

LATE ENRICHMENT

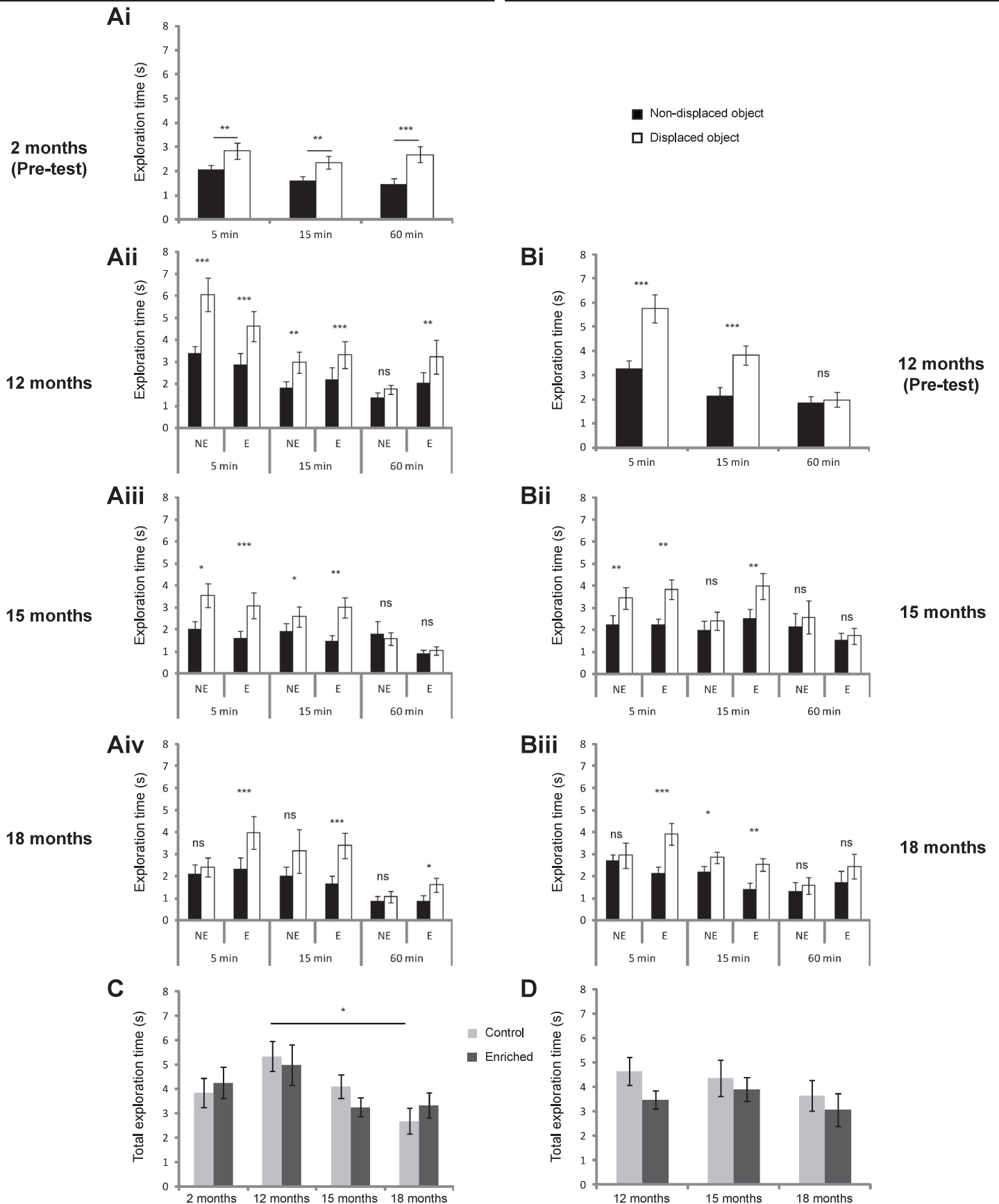


Figure S3 : Comparison of the exploration times of the displaced and non-displaced objects confirms the improved spatial memory in enriched mice.

(A-B) Exploration of the two objects during the retention trial was assessed before the beginning of the enrichment (pre-test at 2 or 12 months) and at different ages (12, 15 and 18 months) in the enriched and control groups of early- (A) and late-started (B) enrichment. A significantly longer exploration of the displaced object indicates when the group remembers the object location. Data are presented as mean exploration time \pm standard error of the mean. Sample numbers are reported in Table 2. Comparison between displaced and non-displaced objects is performed by paired 2-samples Wilcoxon tests.

(C-D) Total exploration time during the acquisition trial was assessed before the beginning of the enrichment (pre-test at 2 or 12 months) and at different ages (12, 15 and 18 months) in the enriched and control groups of early- (C) and late-started (D) enrichment. Data are presented as mean total exploration time \pm standard error of the mean. Sample numbers are reported in Table 2. The effect of age was investigated by Kruskal-Wallis followed by post hoc pairwise Wilcoxon tests. Wilcoxon tests revealed no effect of enrichment whatever the age of the mice. * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001; ns non significant

PSEUDO-CONDITIONED

EARLY ENRICHMENT

LATE ENRICHMENT

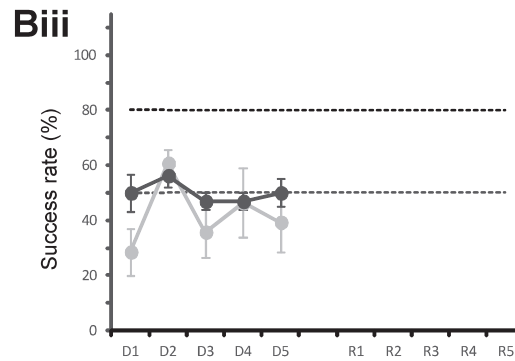
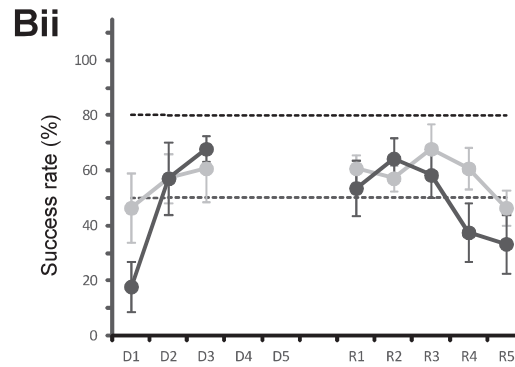
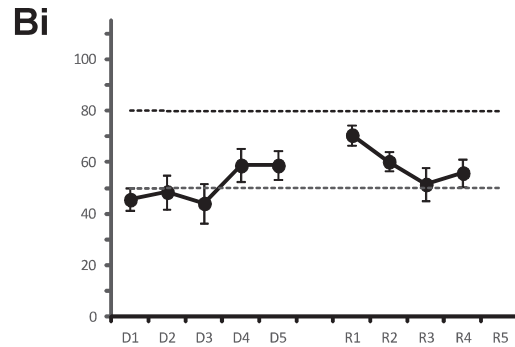
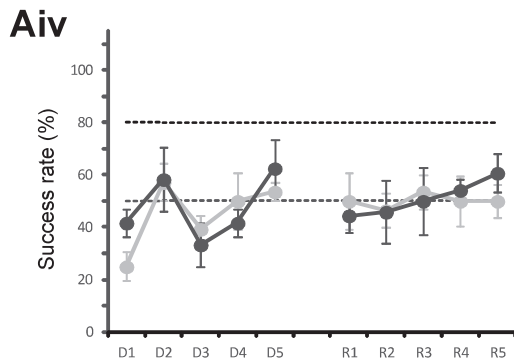
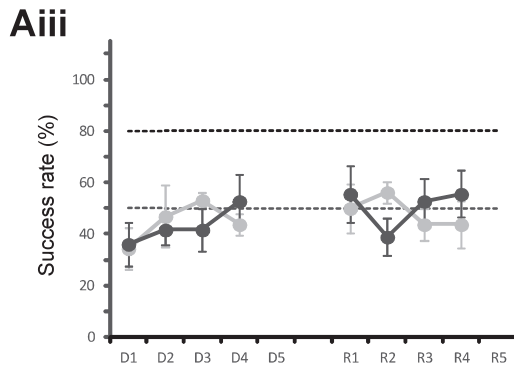
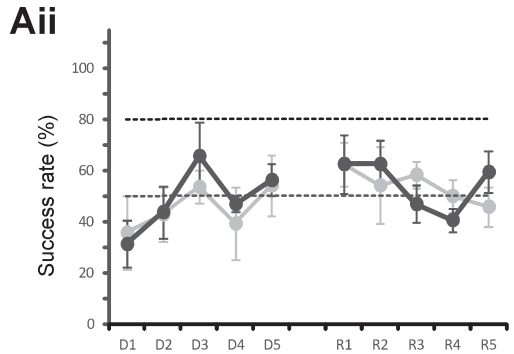
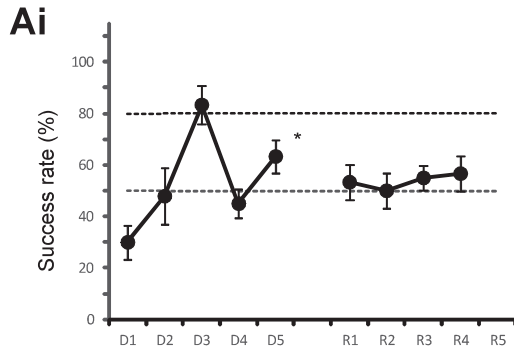


Figure S4 : Pseudo-conditioned mice are unable to learn to perform the olfactory associative learning task.

Evolution of the success rate in the olfactory associative task during the acquisition of the first rule (D1-D5) and after the reversal of the rule (R1-R5) for the pseudo-conditioned groups. Mice were tested before the beginning of the enrichment (pre-tests) and at different ages (12, 15 and 18 months) in the enriched and control groups of early- (A) and late-started (B) enrichment. Number of samples is provided in Table S4. § $p < 0.05$; §§ $p < 0.01$; §§§ $p < 0.001$ for comparisons between days. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ for comparisons to 50% (chance level).

Table 1 : Odorants used in the olfactory associative learning task

	EARLY ENRICHMENT	LATE ENRICHMENT
2 months	Amyl Acetate/ Anisol ; 1 st rule : Amyl Acetate reinforced, reversal : Anisol reinforced	–
12 months	3 odor pairs ; odor pairs and reinforced odor were randomized within groups	Amyl Acetate / Anisol ; 1 st rule : Amyl Acetate reinforced, reversal : Anisol reinforced
15 months	3 odor pairs ; odor pairs and reinforced odor were randomized within groups	+ Limonene / Decanal ; 1 st rule : + Limonene reinforced, reversal : Decanal reinforced
18 months	3 odor pairs ; odor pairs and reinforced odor were randomized within groups	3-Hexanol / Heptanal ; reinforced odor was counterbalanced within groups

Table 2 : Detailed statistical analysis related to Figure 2

Enrichment	Age	Mice group	Odorants (related Fig)	Habituation		Discrimination	
				Kruskal-Wallis	Post-hoc p-value (OHab1 vs OHab4)	Wilcoxon	p-value (OHab4 vs OTest)
EARLY	12 months	Control	Decanal / 2-Dodecanone (Fig.2)	chi-squared = 49.934, df = 3, p-value = 8.252e-11	p-value = 2.2e-08 ***	V = 32	p-value = 0.0001033 ***
		Enriched		chi-squared = 56.388, df = 3, p-value = 3.472e-12	p-value = 2.6e-09 ***	V = 37	p-value = 3.705e-05 ***
	15 months	Control		chi-squared = 22.305, df = 3, p-value = 5.635e-05	p-value = 5.2e-05 ***	V = 57	p-value = 0.01434 *
		Enriched		chi-squared = 34.199, df = 3, p-value = 1.799e-07	p-value = 1.6e-05 ***	V = 49	p-value = 0.0008038 ***
	18 months	Control		chi-squared = 56.304, df = 3, p-value = 3.618e-12	p-value = 4.1e-09 ***	V = 106.5	p-value = 0.2192 n.s.
		Enriched		chi-squared = 59.346, df = 3, p-value = 8.108e-13	p-value = 1.4e-09 ***	V = 4	p-value = 2.086e-07 ***
LATE	15 months	Control	chi-squared = 38.045, df = 3, p-value = 2.766e-08	p-value = 4.4e-06 ***	V = 158	p-value = 0.202 n.s.	
		Enriched	chi-squared = 50.44, df = 3, p-value = 6.438e-11	p-value = 8.3e-08 ***	V = 15	p-value = 1.254e-05 ***	
	18 months	Control	chi-squared = 36.481, df = 3, p-value = 5.925e-08	p-value = 3.1e-07 ***	V = 69	p-value = 0.03543 *	
		Enriched	chi-squared = 44.81, df = 3, p-value = 1.015e-09	p-value = 1.7e-06 ***	V = 38	p-value = 4.83e-05 ***	

DISCRIMINATION INDICES		Unpaired two samples Wilcoxon test comparing control to enriched mice	
Enrichment	Age	n=	Decanal / 2-Dodecanone
EARLY	12 months	Control : 28 Enriched : 31	W = 313.5, p-value = 0.06786 n.s.
	15 months	Control : 22 Enriched : 28	W = 248, p-value = 0.1048 n.s.
	18 months	Control : 25 Enriched : 27	W = 95, p-value = 1.345e-05 ***
LATE	15 months	Control : 29 Enriched : 29	W = 242.5, p-value = 0.005361 **
	18 months	Control : 23 Enriched : 28	W = 207, p-value = 0.02938 *

Table 2 : Detailed statistical analysis related to Figure 3

Enrichment	Age	Mice group	5 min		15 min		60 min	
			n =	Wilcoxon, p-value	n =	Wilcoxon, p-value	n =	Wilcoxon, p-value
EARLY	2 months		29	V = 322, p-value = 0.01145 *	30	V = 334, p-value = 0.006066 **	28	V = 405, p-value = 2.231e-06 ***
	12 months	Control	15	V = 120, p-value = 3.052e-05 ***	15	V = 111, p-value = 0.001007 **	15	V = 87, p-value = 0.06769 n.s.
		Enriched	15	V = 119, p-value = 6.104e-05 ***	17	V = 149, p-value = 5.341e-05 ***	17	V = 129, p-value = 0.005493 **
	15 months	Control	12	V = 68, p-value = 0.0105 *	14	V = 89, p-value = 0.01013 *	14	V = 67, p-value = 0.1897 n.s.
		Enriched	14	V = 104, p-value = 0.0006815 ***	15	V = 95, p-value = 0.02396 *	16	V = 76, p-value = 0.3529 n.s.
	18 months	Control	12	V = 52, p-value = 0.3424 n.s.	13	V = 68, p-value = 0.0636 n.s.	12	V = 54, p-value = 0.1273 n.s.
Enriched		12	V = 78, p-value = 0.0002441 ***	14	V = 105, p-value = 6.104e-05 ***	15	V = 107, p-value = 0.004107 **	
LATE	12 months		32	V = 521, p-value = 4.424e-09 ***	30	V = 441, p-value = 9.415e-06 ***	32	V = 260, p-value = 0.5335 n.s.
	15 months	Control	15	V = 109, p-value = 0.001678 **	11	V = 41, p-value = 0.2598 n.s.	10	V = 32, p-value = 0.3408 n.s.
		Enriched	13	V = 86, p-value = 0.001221 **	14	V = 96, p-value = 0.002014 **	13	V = 32, p-value = 0.5531 n.s.
	18 months	Control	12	V = 42, p-value = 0.425 n.s.	13	V = 82, p-value = 0.004028 **	12	V = 61, p-value = 0.04614 *
Enriched		14	V = 104, p-value = 0.0001221 ***	12	V = 74, p-value = 0.001709 **	10	V = 36, p-value = 0.2158 n.s.	

Univariate Wilcoxon tests were used to compare the preference index to 50%.

Table 3 : Detailed statistical analysis related to Figure 4

Enrichment	Age	Mice group	n =	1st rule		reversed rule		> 50%	Drop on rule reversal	
				day effect, Friedman	D1 vs last day (\$)	day effect Friedman	R1 vs last day (\$)			
EARLY	2 months		17	chi-squared = 40.349, df = 4, p-value = 3.666e-08	7.9e-06 \$\$\$	chi-squared = 39.31, df = 3, p-value = 1.492e-08	3.1e-07 \$\$\$	D5 : p=0.0001264162 R2 : p=0.0388357715 R3 : p=0.0004487514 R4 : p=0.0001018007	D last vs R1, Wilcoxon p-value (\$)	
								V = 136, p-value = 0.0004116 \$\$\$		
	12 months	Control	8	chi-squared = 16.686, df = 4, p-value = 0.002224	0.022 \$	chi-squared = 18.825, df = 4, p-value = 0.0008505	0.028 \$	D4 : p=0.049726740 D5 : p= 0.005987952 R5 : p=0.039223798	V = 21, p-value = 0.03451 \$	
				Enriched	9	chi-squared = 16.062, df = 4, p-value = 0.002936	0.037 \$	chi-squared = 17.86, df = 4, p-value = 0.001314	0.0071 \$\$	V = 36, p-value = 0.01298 \$
	15 months	Control	6	chi-squared = 12.231, df = 3, p-value = 0.006633	0.0095 \$\$	chi-squared = 9.2, df = 3, p-value = 0.02675	0.066 ns	D3 : p=0.04733536 D4 : p=0.01313415 R4 : p=0.01527242	V = 10, p-value = 0.09751 ns	
				Enriched	7	chi-squared = 10.902, df = 3, p-value = 0.01227	0.081 ns	chi-squared = 12.429, df = 3, p-value = 0.00605	0.020 \$	V = 21, p-value = 0.03451 \$
	18 months	Control	8	chi-squared = 14.647, df = 4, p-value = 0.005493	0.036 \$	chi-squared = 8.4286, df = 4, p-value = 0.07708	-	D5 : p=0.04846909 R4 : p=0.04313778	V = 26, p-value = 0.04983 \$	
				Enriched	9	chi-squared = 8.3364, df = 4, p-value = 0.08	-	chi-squared = 21.944, df = 4, p-value = 0.0002056	0.012 \$	V = 36, p-value = 0.01287 \$
	12 months			15	chi-squared = 33, df = 4, p-value = 1.194e-06	3.1e-05 \$\$\$	chi-squared = 22.595, df = 3, p-value = 4.905e-05	0.00045 \$\$\$	D4 : p=0.0161727902 D5 : p= 0.0006109972 R2 : p= 0.0012104204 R3 : p=0.0005234558 R4 : p=0.0003583362	V = 76.5, p-value = 0.002948 \$\$
									D1 : p=0.018444213 D2 : p=0.009611013 D3 : p=0.009611013 R3 : p=0.035379907 R4 : p=0.035379907 R5 : p=0.020033398	V = 36, p-value = 0.01321 \$
	15 months	Control	8	chi-squared = 5.3043, df = 2, p-value = 0.0705	-	chi-squared = 13.188, df = 4, p-value = 0.01039	0.022 \$			

		Enriched	8	chi-squared = 5.5455, df = 2, p- value = 0.06249	-	chi-squared = 22.387, df = 4, p- value = 0.0001678	0.0034 §§	D2 : p=0.023056749 D3 : p=0.005139131 R3 : p=0.016007429 R4 : p=0.005769994 R5 : p=0.005769994	V = 28, p-value = 0.02107 §
18 months	Control		7	chi-squared = 10.687, df = 4, p- value = 0.03032	0.44 ns	-	-	All p > 0.05	-
	Enriched		6	chi-squared = 4.9375, df = 4, p- value = 0.2938	-	-	-	All p > 0.05	-

p-values for pairwise comparisons using Nemenyi multiple comparison test for D1 vs last day of training or R1 vs last day of reversed training. Only statistical values corresponding to the last day of each rule are represented on the graphs.

Table S1 : Detailed statistical analysis related to Figure S1

INVESTIGATION TIME			Habituation		Discrimination		
Enrichment	Age	Mice group	Odorants (related Fig)	Kruskal-Wallis	Post-hoc p-value (OHab1 vs OHab4)	Wilcoxon	p-value (OHab4 vs OTest)
EARLY	18 months	Control	+ Limonene / - Limonene (Fig.S1)	chi-squared = 43.349, df = 3, p-value = 2.075e-09	p-value = 1.1e-07 ***	V = 115	p-value = 0.07735 n.s.
		Enriched		chi-squared = 45.771, df = 3, p-value = 6.344e-10	p-value = 1.3e-07 ***	V = 30	p-value = 5.254e-05 ***
Control	chi-squared = 30.512, df = 3, p-value = 1.077e-06	p-value = 1.7e-05 ***		V = 47	p-value = 0.001155 ***		
Enriched	chi-squared = 46.076, df = 3, p-value = 5.465e-10	p-value = 4.9e-08 ***		V = 29	p-value = 0.000127 ***		
LATE	18 months	Control					
		Enriched					

DISCRIMINATION INDICES	Unpaired two samples Wilcoxon test comparing control to enriched mice	
	Age	n= +/- Lim
EARLY	18 months	Control : 26 Enriched : 30 W = 256, p-value = 0.01661 *
LATE	18 months	Control : 25 Enriched : 27 W = 244, p-value = 0.08814 n.s.

Table S2 : Detailed statistical analysis related to Figure S2

Enrichment	Age	Mice group	Odorants (related Fig)	Habituation		Discrimination		
				Kruskal-Wallis	Post-hoc p-value (OHab1 vs OHab4)	Wilcoxon	p-value (OHab4 vs OTest)	
EARLY	12 months	Control		chi-squared = 54.654, df = 3, p-value = 8.137e-12	p-value = 4.6e-08 ***	V = 1	p-value = 2.98e-08 ***	
		Enriched		chi-squared = 44.454, df = 3, p-value = 1.209e-09	p-value = 1.2e-08 ***	V = 1	p-value = 1.863e-09 ***	
	15 months	Control		chi-squared = 37.949, df = 3, p-value = 2.897e-08	p-value = 3.1e-07 ***	V = 3	p-value = 1.49e-07 ***	
		Enriched		chi-squared = 31.665, df = 3, p-value = 6.158e-07	p-value = 5.1e-06 ***	V = 18	p-value = 2.652e-05 ***	
	18 months	Control	Propyl acetate / Hexyl acetate (Fig.S2)	chi-squared = 28.714, df = 3, p-value = 2.572e-06	p-value = 2.2e-05 ***	V = 0	p-value = 1.192e-07 ***	
		Enriched		chi-squared = 36.498, df = 3, p-value = 5.875e-08	p-value = 9.2e-08 ***	V = 8	p-value = 4.074e-06 ***	
	LATE	15 months	Control		chi-squared = 35.116, df = 3, p-value = 1.151e-07	p-value = 2.0e-05 ***	V = 40	p-value = 0.000248 ***
			Enriched		chi-squared = 32.515, df = 3, p-value = 4.076e-07	p-value = 2.5e-06 ***	V = 8	p-value = 1.863e-07 ***
18 months		Control		chi-squared = 33.565, df = 3, p-value = 2.448e-07	p-value = 9.4e-06 ***	V = 17	p-value = 9.553e-05 ***	
		Enriched		chi-squared = 40.931, df = 3, p-value = 6.763e-09	p-value = 1.7e-06 ***	V = 0	p-value = 1.192e-07 ***	

DISCRIMINATION INDICES		Unpaired two samples Wilcoxon test comparing control to enriched mice	
Enrichment	Age	n=	Propyl/Hexyl
EARLY	12 months	Control : 27 Enriched : 31	W = 435.5, p-value = 0.797 n.s.
	15 months	Control : 26 Enriched : 28	W = 451.5, p-value = 0.1319 n.s.
	18 months	Control : 24 Enriched : 30	W = 378, p-value = 0.7626 n.s.
LATE	15 months	Control : 26 Enriched : 28	W = 311, p-value = 0.3631 n.s.
	18 months	Control : 26 Enriched : 24	W = 269, p-value = 0.4092 n.s.

Table S4 : Detailed statistical analysis related to Figure S4

Enrichment	Age	Mice group	n =	1st rule		reversed rule		> 50% Wilcoxon p-value (*)	Drop on rule reversal D last vs R1, Wilcoxon p-value (\$)
				day effect, Friedman	D1 vs last day (\$)	day effect Friedman	R1 vs last day (\$)		
EARLY	2 months		15	chi-squared = 17.041, df = 4, p-value = 0.001898	0.09454 ns	chi-squared = 1.3611, df = 3, p-value = 0.7147	-	D3 : p=0.002717034 D5 : p=0.042861298	V = 38.5, p-value = 0.266 ns
		Control	7	chi-squared = 3.1765, df = 4, p-value = 0.5287	-	chi-squared = 2.7347, df = 4, p-value = 0.6032	-	All p >0.05	V = 6, p-value = 0.7835 ns
	12 months	Enriched	8	chi-squared = 9.9259, df = 4, p-value = 0.04169	0.147 ns	chi-squared = 6.5631, df = 4, p-value = 0.1609	-	All p >0.05	V = 8, p-value = 0.6707 ns
		Control	8	chi-squared = 4.1, df = 3, p-value = 0.2509	-	chi-squared = 3.1579, df = 3, p-value = 0.3679	-	All p >0.05	V = 8, p-value = 0.6653 ns
	15 months	Enriched	9	chi-squared = 5.4762, df = 3, p-value = 0.1401	-	chi-squared = 3.7164, df = 3, p-value = 0.2938	-	All p >0.05	V = 13, p-value = 0.9309 ns
		Control	6	chi-squared = 6.8738, df = 4, p-value = 0.1427	-	chi-squared = 2.2338, df = 4, p-value = 0.6929	-	All p >0.05	V = 12.5, p-value = 0.2207 ns
	18 months	Enriched	7	chi-squared = 11.964, df = 4, p-value = 0.01762	0.102 ns	chi-squared = 6.4587, df = 4, p-value = 0.1674	-	All p >0.05	V = 6, p-value = 0.8501 ns
			17	chi-squared = 6.0758, df = 4, p-value = 0.1936	-	chi-squared = 6.609, df = 3, p-value = 0.08546	-	R1 : p=0.0006109972 R2 : p=0.0117052981	V = 19.5, p-value = 0.1217 ns
LATE	15 months	Control	7	chi-squared = 0.56, df = 2, p-value = 0.7558	-	chi-squared = 4.6914, df = 4, p-value = 0.3205	-	All p >0.05	V = 10.5, p-value = 1 ns
		Enriched	6	chi-squared = 4.6667, df = 2, p-value = 0.09697	-	chi-squared = 3.6436, df = 4, p-value = 0.4564	-	D3 : p=0.03593032	V = 12.5, p-value = 0.2031 ns
	18 months	Control	7	chi-squared = 6.6316, df = 4, p-value = 0.1567	-	-	-	All p >0.05	-
		Enriched	8	chi-squared = 3.697, df = 4, p-value = 0.4486	-	-	-	All p >0.05	-

p-values for pairwise comparisons using Nemenyi multiple comparison test for D1 vs last day of training or R1 vs last day of reversed training. Only statistical values corresponding to the last day of each rule are represented on the graphs.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by the CNRS, Inserm, Lyon 1 University, and PhD fellowship from the Arc2 Région Auvergne Rhône Alpes for C.T. We thank Ounsa Ben Hellal-Jelassi for her valuable care to the aging mouse colony.

REFERENCES

- Barense MD, Fox MT, Baxter MG (2002) Aged rats are impaired on an attentional set-shifting task sensitive to medial frontal cortex damage in young rats. *Learning & memory* 9:191-201.
- Barulli D, Stern Y (2013) Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in cognitive sciences* 17:502-509.
- Brushfield AM, Luu TT, Callahan BD, Gilbert PE (2008) A comparison of discrimination and reversal learning for olfactory and visual stimuli in aged rats. *Behavioral neuroscience* 122:54-62.
- Burke SN, Barnes CA (2006) Neural plasticity in the ageing brain. *Nature reviews Neuroscience* 7:30-40.
- Burke SN, Barnes CA (2010) Senescent synapses and hippocampal circuit dynamics. *Trends in neurosciences* 33:153-161.
- Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A (2014) Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 343:1370-1372.
- Ces A, Burg T, Herbeaux K, Heraud C, Bott JB, Mensah-Nyagan AG, Mathis C (2018) Age-related vulnerability of pattern separation in C57BL/6J mice. *Neurobiology of aging* 62:120-129.
- Cleland TA, Morse A, Yue EL, Linster C (2002) Behavioral models of odor similarity. *Behavioral neuroscience* 116:222-231.
- Clewett DV, Lee TH, Greening S, Ponzio A, Margalit E, Mather M (2016) Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiology of aging* 37:117-126.
- Damoiseaux JS (2017) Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *NeuroImage* 160:32-40.
- Eichenbaum H (2017) On the Integration of Space, Time, and Memory. *Neuron* 95:1007-1018.
- Fuchs F, Herbeaux K, Aufrere N, Kelche C, Mathis C, Barbelivien A, Majchrzak M (2016a) Late enrichment maintains accurate recent and remote spatial memory only in aged rats that were unimpaired when middle aged. *Learning & memory* 23:303-312.
- Fuchs F, Cosquer B, Penazzi L, Mathis C, Kelche C, Majchrzak M, Barbelivien A (2016b) Exposure to an enriched environment up to middle age allows preservation of spatial memory capabilities in old age. *Behavioural brain research* 299:1-5.
- Galani R, Berthel MC, Lazarus C, Majchrzak M, Barbelivien A, Kelche C, Cassel JC (2007) The behavioral effects of enriched housing are not altered by serotonin depletion but enrichment alters hippocampal neurochemistry. *Neurobiol Learn Mem* 88:1-10.
- Gilbert PE, Pirogovsky E, Brushfield AM, Luu TT, Tolentino JC, Renteria AF (2009) Age-related changes in associative learning for olfactory and visual stimuli in rodents. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1170:718-724.
- Grady C (2012) The cognitive neuroscience of ageing. *Nature reviews Neuroscience* 13:491-505.
- Gray NE, Zweig JA, Caruso M, Martin MD, Zhu JY, Quinn JF, Soumyanath A (2018) Centella asiatica increases hippocampal synaptic density and improves memory and executive function in aged mice. *Brain and behavior* 8:e01024.
- Guerin D, Sacquet J, Mandairon N, Jourdan F, Didier A (2009) Early locus coeruleus degeneration and olfactory dysfunctions in Tg2576 mice. *Neurobiology of aging* 30:272-283.
- Harati H, Barbelivien A, Herbeaux K, Muller MA, Engeln M, Kelche C, Cassel JC, Majchrzak M (2013) Lifelong environmental enrichment in rats: impact on emotional behavior, spatial memory vividness, and cholinergic neurons over the lifespan. *Age* 35:1027-1043.

- Harburger LL, Lambert TJ, Frick KM (2007) Age-dependent effects of environmental enrichment on spatial reference memory in male mice. *Behavioural brain research* 185:43-48.
- Holman C, de Villers-Sidani E (2014) Indestructible plastic: the neuroscience of the new aging brain. *Frontiers in human neuroscience* 8:219.
- Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK, Rudebeck PH, Holmes A (2017) The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience* 345:12-26.
- Joussain P, Rouby C, Bensafi M (2014) A pleasant familiar odor influences perceived stress and peripheral nervous system activity during normal aging. *Frontiers in psychology* 5:113.
- Kobayashi S, Ohashi Y, Ando S (2002) Effects of enriched environments with different durations and starting times on learning capacity during aging in rats assessed by a refined procedure of the Hebb-Williams maze task. *Journal of neuroscience research* 70:340-346.
- Kraemer S, Apfelbach R (2004) Olfactory sensitivity, learning and cognition in young adult and aged male Wistar rats. *Physiology & behavior* 81:435-442.
- Kumar A, Rani A, Tchigranova O, Lee WH, Foster TC (2012) Influence of late-life exposure to environmental enrichment or exercise on hippocampal function and CA1 senescent physiology. *Neurobiology of aging* 33:828 e821-817.
- Lasarge CL, Banuelos C, Mayse JD, Bizon JL (2009) Blockade of GABA(B) receptors completely reverses age-related learning impairment. *Neuroscience* 164:941-947.
- LaSarge CL, Montgomery KS, Tucker C, Slaton GS, Griffith WH, Setlow B, Bizon JL (2007) Deficits across multiple cognitive domains in a subset of aged Fischer 344 rats. *Neurobiology of aging* 28:928-936.
- Li S, Jin M, Zhang D, Yang T, Koeglsperger T, Fu H, Selkoe DJ (2013) Environmental novelty activates beta2-adrenergic signaling to prevent the impairment of hippocampal LTP by Abeta oligomers. *Neuron* 77:929-941.
- Mandairon N, Stack C, Kiselycznyk C, Linster C (2006) Broad activation of the olfactory bulb produces long-lasting changes in odor perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:13543-13548.
- Mandairon N, Sultan S, Nouvian M, Sacquet J, Didier A (2011) Involvement of newborn neurons in olfactory associative learning? The operant or non-operant component of the task makes all the difference. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31:12455-12460.
- Mandairon N, Sultan S, Rey N, Kermen F, Moreno M, Busto G, Farget V, Messaoudi B, Thevenet M, Didier A (2009) A computer-assisted odorized hole-board for testing olfactory perception in mice. *Journal of neuroscience methods* 180:296-303.
- Marchetti E, Jacquet M, Escoffier G, Miglioratti M, Dumuis A, Bockaert J, Roman FS (2011) Enhancement of reference memory in aged rats by specific activation of 5-HT(4) receptors using an olfactory associative discrimination task. *Brain research* 1405:49-56.
- Mora-Gallegos A, Rojas-Carvajal M, Salas S, Saborio-Arce A, Fornaguera-Trias J, Brenes JC (2015) Age-dependent effects of environmental enrichment on spatial memory and neurochemistry. *Neurobiol Learn Mem* 118:96-104.
- Moreno M, Richard M, Landrein B, Sacquet J, Didier A, Mandairon N (2014) Alteration of olfactory perceptual learning and its cellular basis in aged mice. *Neurobiology of aging* 35:680-691.
- Moreno MM, Linster C, Escanilla O, Sacquet J, Didier A, Mandairon N (2009) Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:17980-17985.
- Moreno MM, Bath K, Kuczewski N, Sacquet J, Didier A, Mandairon N (2012) Action of the noradrenergic system on adult-born cells is required for olfactory learning in mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32:3748-3758.
- Morrison JH, Baxter MG (2012) The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nature reviews Neuroscience* 13:240-250.
- Murai T, Okuda S, Tanaka T, Ohta H (2007) Characteristics of object location memory in mice:

- Behavioral and pharmacological studies. *Physiology & behavior* 90:116-124.
- Neville KR, Haberly LB (2004) Olfactory Cortex. In: *Synaptic organization of the brain, Fifth Edition*: Oxford University Press.
- Pang TY, Hannan AJ (2013) Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity. *Neuropharmacology* 64:515-528.
- Patel RC, Larson J (2009) Impaired olfactory discrimination learning and decreased olfactory sensitivity in aged C57Bl/6 mice. *Neurobiology of aging* 30:829-837.
- Prediger RD, Batista LC, Takahashi RN (2005) Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. Involvement of adenosine A1 and A2A receptors. *Neurobiology of aging* 26:957-964.
- Reuter-Lorenz PA, Park DC (2014) How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychology review* 24:355-370.
- Rey NL, Sacquet J, Veyrac A, Jourdan F, Didier A (2012) Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiology of aging* 33:626 e629-626 e623.
- Robertson IH (2013) A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* 34:298-308.
- Rochefort C, Gheusi G, Vincent JD, Lledo PM (2002) Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:2679-2689.
- Roman FS, Alescio-Lautier B, Soumireu-Mourat B (1996) Age-related learning and memory deficits in odor-reward association in rats. *Neurobiology of aging* 17:31-40.
- Schiffman SS, Suggs MS, Sattely-Miller EA (1995) Effect of pleasant odors on mood of males at midlife: comparison of African-American and European-American men. *Brain Res Bull* 36:31-37.
- Schoenbaum G, Nugent S, Saddoris MP, Gallagher M (2002) Teaching old rats new tricks: age-related impairments in olfactory reversal learning. *Neurobiology of aging* 23:555-564.
- Shepherd G, Chen WR, Greer CA (2004) Olfactory Bulb. In: *Synaptic organization of the brain, Fifth Edition* (Shepherd G, ed): Oxford University Press.
- Simpson J, Kelly JP (2011) The impact of environmental enrichment in laboratory rats--behavioural and neurochemical aspects. *Behavioural brain research* 222:246-264.
- Sultan S, Mandairon N, Kermen F, Garcia S, Sacquet J, Didier A (2010) Learning-dependent neurogenesis in the olfactory bulb determines long-term olfactory memory. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 24:2355-2363.
- van der Zee EA (2015) Synapses, spines and kinases in mammalian learning and memory, and the impact of aging. *Neurosci Biobehav Rev* 50:77-85.
- Veyrac A, Sacquet J, Nguyen V, Marien M, Jourdan F, Didier A (2009) Novelty determines the effects of olfactory enrichment on memory and neurogenesis through noradrenergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 34:786-795.
- Vinera J, Kermen F, Sacquet J, Didier A, Mandairon N, Richard M (2015) Olfactory perceptual learning requires action of noradrenaline in the olfactory bulb: comparison with olfactory associative learning. *Learning & memory* 22:192-196.
- Wilson RS, Nag S, Boyle PA, Hibel LP, Yu L, Buchman AS, Schneider JA, Bennett DA (2013) Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline. *Neurology* 80:1202-1208.
- Wimmer ME, Hernandez PJ, Blackwell J, Abel T (2012) Aging impairs hippocampus-dependent long-term memory for object location in mice. *Neurobiology of aging* 33:2220-2224.
- Yoder WM, Gaynor LS, Burke SN, Setlow B, Smith DW, Bizon JL (2017) Interaction between age and perceptual similarity in olfactory discrimination learning in F344 rats: relationships with spatial learning. *Neurobiology of aging* 53:122-137.

Discussion

Comme nous avons pu le développer dans l'introduction, le vieillissement normal s'accompagne de changements structuraux dans le cerveau conduisant au déclin de la mémoire, de la flexibilité cognitive ou encore de la perception sensorielle. Le renforcement de la RC a été proposé comme stratégie pour contrecarrer les effets délétères du vieillissement. Toutefois, les mécanismes cellulaires qui permettraient la mise en place de cette RC et de rendre les réseaux neuronaux plus modulables et résistants face au vieillissement sont encore inconnus. La NA, qui est un neuromodulateur important dans la cognition et impliqué les processus de plasticité neuronale, représente un bon candidat pour être le médiateur de la construction de la RC. L'activation du LC, principale source de NA dans le cerveau, est en effet déclenchée par la présence de stimuli nouveaux ou saillants dans l'environnement et ce système neuromodulateur est sensible au vieillissement.

Afin de répondre à cette problématique nous avons réalisé deux études. Dans une première étude, nous avons étudié à travers l'apprentissage perceptif olfactif, le rôle de la NA dans le maintien de la plasticité structurale et des capacités de discrimination olfactive chez la souris âgée. Puis dans une seconde étude, nous avons cherché à mettre au point un modèle de RC chez la souris afin de tester le rôle de la NA dans la construction de la RC. Après avoir récapitulé les principaux résultats obtenus dans chaque étude, nous proposerons un modèle des bases neurales des effets bénéfiques de l'enrichissement olfactif répété.

I. Rôle de la NA dans le maintien des capacités de discrimination olfactive et la plasticité structurale au cours du vieillissement

La première étude nous a permis de démontrer que la stimulation locale des fibres du LC dans le BO par optogénétique était suffisante pour améliorer la discrimination olfactive et pour induire une plasticité structurale de l'innervation noradrénergique des nouveaux neurones du BO chez la souris jeune mais aussi chez la souris âgée. Nous montrons également qu'au cours du vieillissement, la densité de contacts noradrénergiques sur les nouveaux neurones semble diminuer suggérant une réduction de l'innervation noradrénergique dans le BO qui pourrait expliquer en partie l'altération de la survie des nouveaux neurones dans le BO chez la souris âgée.

	Discrimination fine		Densité contacts NA						↗ Amélioration des capacités ∅ Aucune amélioration
			Neurone entier		Dendrites basales		Dendrites primaires		
	Jeune	Agée	Jeune	Agée	Jeune	Agée	Jeune	Agée	
Stimulation LC 10 jours	↗	∅	Non évaluée		Non évaluée		Non évaluée		∅
Stimulation LC 20 jours	↗	↗	∅	↗	∅	↗	↗	∅	
Effet de l'âge	Jeune > Agée (données littérature)		Jeune > Agée (nos données)		NS		NS		

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus dans l'étude 1

A. Quel neurotransmetteur est mis en jeu par la stimulation optogénétique des fibres du LC ?

L'utilisation de l'optogénétique nous permet de contrôler temporellement l'activité des neurones du LC et de mimer leur activité phasique. Contrairement à l'utilisation d'agents pharmacologiques comme des agonistes adrénergiques qui ont une action longue durée, l'optogénétique permet un contrôle temporel strict de l'activité neuronale. Par ailleurs, l'implantation des fibres optiques dans le BO permet de contrôler spatialement la stimulation des fibres du LC et de la limiter aux terminaisons axonales situées dans le BO. La possibilité d'une diffusion de la lumière vers les structures corticales ne peut pas être totalement exclue. Toutefois, compte tenu de la position très antérieure du BO chez le rongeur et de la chute rapide de la puissance de la lumière qui traverse le tissu nerveux, il nous paraît peu probable que cette diffusion puisse biaiser significativement nos résultats. Cependant, le contrôle de l'effet de la lumière dans le BO et les structures adjacentes devra être réalisé à l'aide par exemple de l'imagerie c-fos. Ainsi, nous pouvons attribuer l'amélioration de la discrimination et de l'innervation noradrénergique à la manipulation locale de l'activité des fibres du LC dans le BO.

La stimulation par optogénétique des fibres du LC permet l'amélioration de la discrimination chez les souris jeunes adultes et âgées. Nous supposons que les effets bénéfiques de la stimulation optogénétique passeraient par la libération de la NA. Or il a été montré dans l'hippocampe que la stimulation des fibres du LC conduisait à la co-libération de NA et de dopamine et que l'amélioration des capacités mnésiques, dans le cadre d'un enrichissement de l'environnement, serait induite par la dopamine plutôt que par la NA (Kempadoo et al., 2016; Takeuchi et al., 2016). Afin d'identifier le neuromodulateur responsable de l'amélioration des

performances de discrimination olfactive, il serait possible de vérifier par microdialyse que la stimulation des fibres provenant du LC induit une libération de NA et/ou éventuellement une co-libération de NA et de dopamine dans le BO, comme dans l'hippocampe. Pour démontrer le rôle de chacun de ces neuromodulateurs, nous pourrions combiner la stimulation optogénétique à l'utilisation des antagonistes des récepteurs dopaminergiques ou des récepteurs adrénergiques et mesurer les effets de ces manipulations sur les capacités de discrimination olfactive. Des données ont montré que la détection et la discrimination spontanée étaient altérées après l'administration d'un agoniste des récepteurs dopaminergiques de type 2 ou d'un antagoniste dopaminergique de type 1 (Doty et al., 1998; Doty and Risser, 1989; Escanilla et al., 2009; Yue et al., 2004). Toutefois, les précédents résultats de l'équipe soutiennent l'hypothèse d'un rôle prépondérant de la NA dans l'apprentissage perceptif (amélioration de la discrimination en réponse à l'enrichissement). En effet, des injections systémiques de dexefaroxan, stimulant la libération de NA, permettent d'améliorer les capacités de discrimination chez les souris jeunes adultes et âgées, mimant les effets de l'enrichissement olfactif (Moreno et al., 2014, 2012). De plus, d'autres études ont démontré l'implication du système noradrénergique dans la discrimination olfactive (Doucette et al., 2007; Escanilla et al., 2012; Linster et al., 2011; Linster and Cleland, 2016; Mandairon et al., 2008b). Sur la base de l'ensemble des données existantes, nous postulons donc que la NA est le neuromédiateur impliqué dans l'amélioration de la discrimination induite par la stimulation optogénétique.

B. Bases cellulaires de l'amélioration de la discrimination olfactive

L'amélioration de la discrimination observée dans notre étude pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'innervation noradrénergique sur les nouveaux neurones du BO que nous avons observée. Ainsi, l'augmentation des contacts des fibres noradrénergiques sur les nouveaux neurones granulaires permettrait d'augmenter l'activité de ces neurones et donc d'augmenter le tonus inhibiteur sur les Mi (Linster and Cleland, 2016; Nai et al., 2009). Le message olfactif serait alors représenté par l'activité d'un plus petit nombre de Mi et serait plus facile à distinguer d'un motif d'activation initialement très proche, permettant ainsi une meilleure discrimination des odeurs. Cette hypothèse d'un nombre plus faible de Mi activées par l'odeur après apprentissage perceptif a été confirmée récemment dans l'équipe (Mandairon et al., 2018). L'augmentation des contacts des fibres noradrénergiques sur les nouvelles Gr pourrait également améliorer la synchronisation du BO et par conséquent améliorer la lecture du message olfactif par les autres structures du cortex olfactif (Linster and Cleland, 2016).

La plasticité structurale des fibres noradrénergique pourrait être due à une augmentation de l'arborisation axonale (sprouting) comme cela a déjà été observé après une lésion neurotoxique du LC (Fritschy and Grzanna, 1992) mais aussi à un réarrangement des axones des neurones noradrénergiques déjà existants. Pour avancer dans la description et la compréhension de ce phénomène de plasticité structurale, il serait intéressant de mesurer la densité totale de fibres noradrénergiques dans le BO. Ainsi, nous pourrions savoir si la stimulation optogénétique des fibres du LC conduit à un remaniement du réseau noradrénergique pré-existant ou plutôt à un phénomène de sprouting. Il reste aussi à déterminer si c'est la NA et/ou la DA qui sont directement responsables de la plasticité observée ou si des médiateurs intermédiaires comme des facteurs trophiques pourraient être mis en jeu sous le contrôle des neuromédiateurs du LC. Un candidat potentiel est le BDNF. En effet, des études ont montré que si peu de fibres immunoréactives au BDNF étaient présentes dans le BO, des corps cellulaires contenant l'ARNm du BDNF ont été décrits (Conner et al., 1997). De plus, le BDNF est clairement impliqué dans la survie des nouveaux neurones Gr dans le BO (Bath et al., 2008), mais également dans les mécanismes de LTP dans l'hippocampe et le PFC (Bath et al., 2012; Pattwell et al., 2012). La mise à jour de ces mécanismes pourrait faire appel à des souris transgéniques comme celles exprimant des formes mutées du BDNF, candidat médiateur de ces effets trophiques.

La question se pose aussi de savoir si les nouveaux contacts des fibres du LC induisent la formation de nouvelles épines sur les dendrites des nouveaux neurones. En particulier, il faudra cibler dans ces études les dendrites basales des nouveaux neurones des souris âgées et les dendrites primaires des nouveaux neurones des souris jeunes adultes car ce sont dans ces domaines dendritiques que la stimulation optogénétique a modifié l'innervation par les fibres du LC. Pour vérifier cette hypothèse, nous devons mesurer la densité d'épines dendritiques des nouveaux neurones pour chacun des groupes de souris.

Pour conclure, notre étude soutient fortement l'hypothèse d'une implication de la NA dans l'amélioration de la discrimination chez la souris jeune adulte et âgée et montre que la sollicitation du LC induit une plasticité structurale au sein même des fibres noradrénergiques qui augmentent leurs contacts synaptiques sur les nouveaux neurones. Cette forme de plasticité originale est peu documentée dans le cadre de modulations physiologiques et ouvre des perspectives nouvelles pour la compréhension du rôle du LC dans l'apprentissage et la mémoire. Il serait dans ce contexte intéressant de savoir si une telle plasticité structurale est mise en jeu aussi par exemple dans l'hippocampe.

II. Effet d'un enrichissement olfactif tout au long de la vie sur les performances cognitives de la souris

Les résultats obtenus dans la deuxième étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	Protocole enrichissement	12 mois	15 mois	18 mois
Discrimination fine	Enrichissement précoce	∅	∅	∅
	Enrichissement tardif	Non évaluée	∅	↗
Mémoire spatiale	Enrichissement précoce	↗ (délai 60 min)	∅	↗
	Enrichissement tardif	Non évaluée	∅	↗ (délai 5 min)
Apprentissage associatif olfactif	Enrichissement précoce	∅	∅	∅
	Enrichissement tardif	Non évalué	∅	✖
Flexibilité cognitive	Enrichissement précoce	∅	∅	↗
	Enrichissement tardif	Non évaluée	∅	Non évaluée

↗ Amélioration des capacités
 ∅ Aucune amélioration
 ✖ Perte des capacités

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude 2

A. Dégradation des performances cognitives au cours du vieillissement

Les résultats obtenus dans la seconde étude confirment tout d'abord les données existantes sur le déclin cognitif lié à l'âge mais apportent également des informations supplémentaires sur la cinétique d'apparition des troubles cognitifs. En effet, notre étude montre que la rétention d'une information spatiale est altérée dès 12 mois alors que les capacités d'apprentissage associatif persistent jusqu'à au moins 15 voire 18 mois. Enfin, dans nos conditions expérimentales, le réapprentissage après changement de règle qui peut constituer une mesure de flexibilité cognitive est moins efficace tardivement, vers l'âge de 18 mois. Ce décours temporel des altérations cognitives est certainement dépendant au moins partiellement des tests utilisés. Des tests plus sensibles pourraient révéler des altérations plus fines et éventuellement plus précoces. Par exemple, une tâche de réapprentissage multiples (avec plusieurs changements de règle successifs) permettrait de détecter plus finement le déficit de flexibilité qui apparait dans nos conditions à 18 mois à l'image de déficits révélés chez des animaux transgéniques modèle de la maladie d'Alzheimer (Chen et al., 2000). Pour approfondir les données sur la mémoire spatiale, d'autres tests classiques pourraient être conduits comme le test du labyrinthe radial dans lequel

il est possible de graduer la difficulté de la tâche en augmentant par exemple les interférences spatiales (proximité ou non du bras récompensé avec le bras non récompensé) (Gracian et al., 2013).

B. Effets bénéfiques de l'enrichissement olfactif tout au long de la vie

Nous avons pu également montrer que l'enrichissement olfactif tout au long de la vie de l'animal permet de maintenir les capacités de mémoire spatiale et de flexibilité cognitive. En effet, la baisse des capacités de rétention de l'information spatiale semble être retardée jusqu'à au moins 18 mois, et les animaux enrichis sont capables d'atteindre des performances supérieures à celles des animaux contrôles dans l'apprentissage olfactif associatif après le changement de règle. Ces résultats originaux indiquent bien des effets bénéfiques de l'enrichissement olfactif en-dehors de la sphère olfactive.

De manière surprenante, les groupes contrôles montrent parfois des performances de discrimination supérieures à ce qui était attendu (Mandairon et al., 2006b; Moreno et al., 2014, 2012; Rey et al., 2012). Chez les souris contrôles, la manipulation des cages et l'introduction quotidienne des boules à thé, même non odorisées, pourraient représenter des stimuli saillants susceptibles d'activer le système noradrénergique, suffisamment pour promouvoir une amélioration de la discrimination olfactive. Ceci pourrait expliquer pourquoi certains groupes contrôles discriminent spontanément des odorants perceptuellement proches. Il n'est pas exclu que ce même mécanisme puisse améliorer les performances des contrôles dans les tests non olfactifs, par rapport à ce qu'auraient pu être les performances de souris qui auraient vieilli en absence de toute manipulation. Ces considérations renforcent l'hypothèse que c'est bien l'enrichissement en odeur qui est responsable des différences entre groupe contrôle et groupe enrichi.

Nous proposons donc que l'enrichissement olfactif pourrait être considéré comme un modèle de construction de réserve cognitive. Contrairement à l'enrichissement environnemental qui représente une stimulation multi-sensorielle, notre protocole est basé sur une seule modalité sensorielle ce qui permet un contrôle facile et une manipulation précise de la durée, de l'intensité, et de la complexité de la stimulation. Ce protocole d'enrichissement olfactif représente également une stratégie transposable à l'homme étant donnée la similitude de l'organisation anatomo-fonctionnelle du système olfactif du rongeur avec celle de l'homme. De plus, il serait facile à mettre en œuvre chez les personnes âgées dans différents contextes (à la maison ou en institution).

III. Bases neurales de la réserve cognitive

L'ensemble de nos résultats démontre que les bienfaits d'un enrichissement olfactif à long terme s'étendent au-delà de la modalité olfactive, suggérant que cette stratégie pourrait être une excellente façon de construire une réserve cognitive chez la souris.

A. La Noradrénaline, médiateur des effets de l'enrichissement olfactif répété tout au long de la vie ?

Sur la base de ce qu'on le sait de l'implication de la NA dans les effets de l'enrichissement olfactif (Moreno et al., 2014, 2012; Rey et al., 2012; Veyrac et al., 2009), des effets olfactifs et non olfactifs produits par l'enrichissement répété par les odeurs (étude 2), et du caractère distribué et diffus dans l'ensemble du cerveau de l'innervation noradrénergique (Benarroch, 2018; Berridge and Waterhouse, 2003), nous faisons l'hypothèse que les sessions d'enrichissement olfactif tout au long de la vie induiraient la libération répétée de NA dans le cerveau et que les effets cellulaires de la NA permettrait le maintien des performances cognitives. L'enrichissement olfactif répété permet d'améliorer les capacités de discrimination olfactive, de mémoire spatiale et de flexibilité cognitive mais aussi de maintenir ces capacités au cours du vieillissement. Notre interprétation est que les stimuli présentés lors des sessions d'enrichissement conservent un caractère nouveau ou saillant susceptible d'activer le LC. En effet, si le même jeu de 10 odeurs est utilisé pour les différentes périodes d'enrichissement, il est très probable que les odeurs soient oubliées par l'animal d'une fois sur l'autre, compte tenu de ce que l'on sait de la durée de rétention en mémoire de quelques minutes à quelques heures seulement d'une odeur chez la souris. Même si elle est mise en mémoire au fil des sessions, l'odeur reste sans doute un élément saillant de l'environnement pour l'animal lorsqu'elle est présentée. Ainsi, des stimuli olfactifs présentés aux animaux durant les périodes d'enrichissement, permettraient de stimuler l'activité du LC. Le LC reçoit de nombreuses afférences (cortex, amygdale, hypothalamus et noyaux du tronc cérébral. Ainsi, les voies permettant à l'information olfactive de conduire à l'activation du LC pourraient passer par l'amygdale, cible du BO, qui projette directement sur le LC ou les régions corticales olfactives (Schwarz et Luo, 2015). En retour, compte tenu de l'organisation diffuse de ses projections, le LC libérerait de la NA dans l'ensemble du cerveau, notamment dans le BO, l'hippocampe et le PFC. Nos données peuvent ainsi s'inscrire dans l'hypothèse noradrénergique de la réserve cognitive (Robertson, 2013). La sollicitation du système noradrénergique tout au long de la vie de l'animal pourrait alors permettre la construction d'une réserve cognitive.

Afin de confirmer le rôle potentiel de la NA dans la construction de la RC, il sera nécessaire de manipuler l'activité du LC durant les périodes d'enrichissement olfactif, en utilisant par exemple la technique de pharmacogénétique DREAD. En infectant les neurones du LC avec un virus codant pour un récepteur muscarinique muté qui ne peut être activé que par l'injection d'un ligand exogène, nous pourrions contrôler l'activité du LC lors des sessions d'enrichissement. En particulier, l'activation du DREADD inhibiteur (hM4Di) pendant chaque période d'enrichissement devrait bloquer les effets bénéfiques de l'enrichissement olfactif. Pour distinguer l'action de la NA de celle de la Dopamine, il faudra comme proposé plus haut pour l'étude 1, utiliser une approche pharmacologique classique avec des antagonistes des récepteurs dopaminergiques ou adrénergiques. Pour éviter les injections intra-péritonéales à répétition, la mise en place d'une micro-pompe osmotique serait recommandée afin d'empêcher le développement de tumeurs et le stress induit par les injections.

B. Actions possibles de la Noradrénaline sur les différents réseaux neuronaux

La figure 12 récapitule l'ensemble de nos hypothèses concernant les bases neurales des effets de l'enrichissement olfactif répété. L'amélioration de la discrimination dans le cadre d'un enrichissement olfactif à long terme pourrait être liée, comme le suggère fortement la première étude, à la modification de l'innervation des fibres noradrénergiques sur les nouveaux neurones granulaires du BO. Nous pourrions également supposer que cette amélioration de l'innervation noradrénergique se fasse dans d'autres structures olfactives comme le cortex piriforme, étant donné qu'elles reçoivent aussi des projections du LC. Dans le BO, la modulation de la balance excitation/inhibition due à l'augmentation des contacts des fibres noradrénergiques sur les nouveaux neurones granulaires pourrait conduire à une modification de l'activité du BO. En effet, un renforcement de l'activation des Gr conduira à un renforcement de l'inhibition sur les Mi, à l'origine d'un raffinement des patterns d'activation des Mi et d'une meilleure discrimination olfactive (Linster and Cleland, 2016; Nai et al., 2009). Si l'innervation noradrénergique est renforcée dans le BO mais aussi dans le cortex piriforme, alors les fonctions olfactives gérées par ces structures telles que la détection, la discrimination ou encore la mémoire olfactive, pourraient être améliorées selon des mécanismes cellulaires qui restent à préciser.

Nous pourrions également transposer ce mécanisme dans l'hippocampe et le PFC. Nous pourrions imaginer que la stimulation répétée du LC, via les sessions répétées d'enrichissement olfactif, pourrait aussi remodeler l'innervation noradrénergique dans l'hippocampe et le PFC en augmentant le nombre de contacts synaptiques des fibres du LC sur ces deux structures.

L'hippocampe et le PFC reçoivent des projections du LC et leurs activités sont par conséquent sensibles à celle du LC. Augmenter le nombre de contacts des fibres du LC dans les différentes régions de l'hippocampe ou du PFC permettrait de moduler beaucoup plus finement l'activité de ces structures. Cette action pourrait passer par les récepteurs bêta 2 et favoriser la plasticité synaptique (Hansen, 2017). En effet dans l'hippocampe, que ce soit dans la région de CA1, CA3 ou le GD, l'activation des récepteurs beta 2 adrénérgiques enclenche les mécanismes de la LTP, ce qui permet de renforcer la transmission synaptique dans les réseaux hippocampiques. Par ailleurs, comme il a déjà été mentionné, les fibres du LC libèrent à la fois de la NA mais aussi de la dopamine dans l'hippocampe. L'augmentation de l'innervation du LC dans cette structure peut donc conduire également à une modulation de l'activité de l'hippocampe via la dopamine. Il est déjà établi que l'activation des récepteurs dopaminérgiques de types 1 et 5 induit une plasticité synaptique, comme par l'exemple l'amplification de la LTP et module la mémoire spatiale (Hansen and Manahan-Vaughan, 2014; Kempadoo et al., 2016; Takeuchi et al., 2016)

D'autre part, l'augmentation via l'enrichissement olfactif du nombre de contacts entre les fibres noradrénergiques et la couche III du DLPFC pourrait être un mécanisme qui contrecarrerait la diminution de l'innervation provenant du LC observée au cours du vieillissement (Arnsten et al., 2012). Cela permettrait de maintenir l'activité noradrénergique nécessaire à la flexibilité cognitive. Il semblerait que l'amélioration des capacités de flexibilité permise par la NA serait due à l'activation des récepteurs alpha 1 (Lapiz and Morilak, 2006; McGaughy et al., 2008). Par ailleurs l'amélioration de la mémoire de travail dans une tâche non olfactive de Go/no Go pourrait être due à une inhibition des canaux HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation). Cette inhibition, via l'activation des récepteurs adrénérgiques alpha 2, permettrait de renforcer l'activité du réseau impliqué dans la tâche et donc d'améliorer la mémoire de travail (Wang et al., 2007). Ce type de mécanisme pourrait éventuellement s'appliquer à l'amélioration du délai de rétention de l'information spatiale rapporté dans nos données, les canaux HCN étant présents dans le BO (Holderith et al., 2003; Hu et al., 2016).

Par analogie avec l'hippocampe, nous pouvons imaginer que l'augmentation du nombre de contacts entre les fibres provenant du LC et les cellules de la couche III du DLPFC module l'influence de la dopamine dans le PFC. A notre connaissance, aucune étude ne rapporte de co-libération de dopamine et de NA par les neurones du LC dans le PFC mais il a déjà été établi que l'activité du PFC est modulée par la dopamine (Arnsten et al., 2015). Les neurones pyramidaux du PFC présentent à la fois des récepteurs à la dopamine et à la noradrénaline (Mitrano et al., 2014). La NA et la DA peuvent affecter la plasticité synaptique, notamment en favorisant l'induction de LTP dans le PFC (Xu and Yao, 2010; Zhou et al., 2013). Toutefois, les mécanismes

cellulaires responsables des effets de la NA et de la DA et de leurs interactions restent encore peu étudiés dans le PFC.

L'augmentation de l'innervation du LC dans ces structures cérébrales permettrait donc de maintenir une plasticité optimale et par conséquent d'optimiser les processus cognitifs qu'elles gèrent. Il sera également intéressant par la suite d'étudier les modifications cellulaires et moléculaires induites par ce protocole d'enrichissement dans les différentes structures impliquées dans les fonctions cognitives abordées dans notre étude. Il est notamment envisageable que l'enrichissement améliore la densité synaptique ou préserve la plasticité structurale de certaines populations de neurones dans ces différentes structures

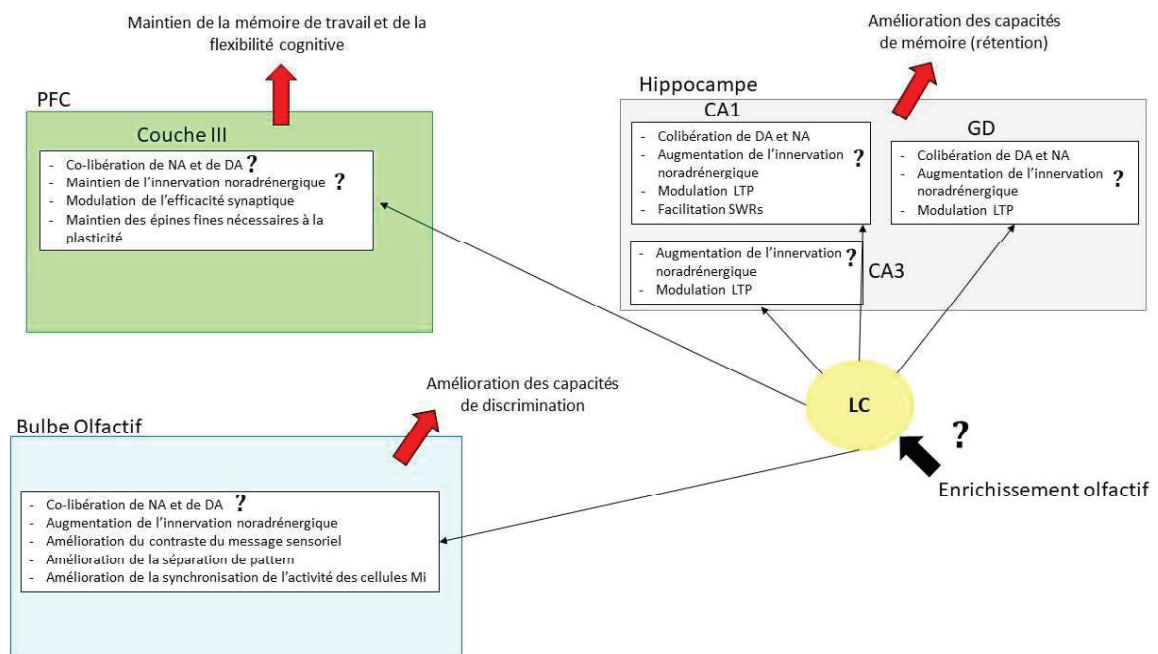


Figure 12 : Hypothèses sur les bases neurales des effets de l'enrichissement olfactif répété : un modèle de réserve cognitive ? Les « ? » représentent des hypothèses (pas de résultats disponibles dans la littérature). BO= Bulbe Olfactif ; DA= Dopamine ; LTP= Potentialisation à long-terme ; NA= Noradrénaline ; Mi= Cellules Mitrales ; PFC= Cortex Préfrontal ; SWRs= sharpe wave ripples

IV. Conclusion générale et perspectives

Malgré l'intérêt thérapeutique que revêt le concept de la RC, les mécanismes par lesquels les expériences cognitives sont implémentées dans les circuits neuronaux pour leur permettre de lutter plus efficacement contre le vieillissement, sont encore inconnus. Les résultats présentés dans ce mémoire indiquent d'une part que la NA serait un médiateur important du maintien des capacités de plasticité du cerveau et d'autre part proposent l'enrichissement olfactif tout au long

de la vie, qui améliore les fonctions cognitives au-delà de la sphère cognitive, comme une stratégie intéressante de construction de RC avec un fort potentiel translationnel. De plus, grâce à ce modèle, les mécanismes cellulaires du bien vieillir cérébral pourront être identifiés et l'implication de la NA dans les effets bénéfiques de cet enrichissement pourra notamment être testée.

Bibliographie

- Adamsons, I., Rubin, G.S., Vitale, S., Taylor, H.R., Stark, W.J., 1992. The Effect of Early Cataracts on Glare and Contrast Sensitivity: A Pilot Study. *Arch. Ophthalmol.* 110, 1081–1086. <https://doi.org/10.1001/archophth.1992.01080200061025>
- Aguiar, A.S., Castro, A.A., Moreira, E.L., Glaser, V., Santos, A.R.S., Tasca, C.I., Latini, A., Prediger, R.D.S., 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. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.09.005>
- Aimone, J.B., Li, Y., Lee, S.W., Clemenson, G.D., Deng, W., Gage, F.H., 2014. Regulation and Function of Adult Neurogenesis: From Genes to Cognition. *Physiol. Rev.* 94, 991–1026. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2014>
- Albert, S.M., Teresi, J.A., 1999. Reading ability, education, and cognitive status assessment among older adults in Harlem, New York City. *Am. J. Public Health* 89, 95–97.
- Allen, P.D., Eddins, D.A., 2010. Presbycusis phenotypes form a heterogeneous continuum when ordered by degree and configuration of hearing loss. *Hear. Res.* 264, 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.02.001>
- Alonso, M., Lepousez, G., Wagner, S., Bardy, C., Gabellec, M.-M., Torquet, N., Lledo, P.-M., 2012. Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat. Neurosci.* 15, 897–904. <https://doi.org/10.1038/nn.3108>
- Amaral, D.G., Foss, J., 1975. Locus Coeruleus Lesions and Learning 3.
- Ang, E.-T., Dawe, G.S., Wong, P.T.H., Moochhala, S., Ng, Y.-K., 2006. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Res.* 1113, 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.023>
- Arnsten, A.F.T., Paspalas, C.D., Gamo, N.J., Yang, Y., Wang, M., 2010. Dynamic Network Connectivity: A new form of neuroplasticity. *Trends Cogn. Sci.* 14, 365–375. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.05.003>
- Arnsten, A.F.T., Wang, M., Paspalas, C.D., 2015. Dopamine's Actions in Primate Prefrontal Cortex: Challenges for Treating Cognitive Disorders. *Pharmacol. Rev.* 67, 681–696. <https://doi.org/10.1124/pr.115.010512>
- Arnsten, A.F.T., Wang, M.J., Paspalas, C.D., 2012. Neuromodulation of Thought: Flexibilities and Vulnerabilities in Prefrontal Cortical Network Synapses. *Neuron* 76, 223–239. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.038>
- Aston-Jones, G., Bloom, F.E., 1981. Locus Coeruleus neurons pronounced responses to stimuli.
- Aston-Jones, G., Cohen, J.D., 2005. An integrative theory of Locus Coeruleus-Norepinephrine function: Adaptive Gain and Optimal Performance. *Annu. Rev. Neurosci.* 28, 403–450. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P., 1997. Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task. *Neuroscience* 80, 697–715. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00060-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00060-2)

- Aston-Jones, G., Waterhouse, B., 2016. Locus coeruleus: From global projection system to adaptive regulation of behavior. *Brain Res.* 1645, 75–78.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.001>
- Baker, Franzen, Stone, Cho, Margolis, 1995. Expression of Tyrosine Hydroxylase in the Aging, Rodent Olfactory System. *J. Comp. Neurol.* 10.
- Barense, M.D., Fox, M.T., Baxter, M.G., 2002. Aged Rats Are Impaired on an Attentional Set-Shifting Task Sensitive to Medial Frontal Cortex Damage in Young Rats. *Learn. Mem.* 9, 191–201.
<https://doi.org/10.1101/lm.48602>
- Barha, C.K., Falck, R.S., Davis, J.C., Nagamatsu, L.S., Liu-Ambrose, T., 2017. Sex differences in aerobic exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of studies in older rodents. *Front. Neuroendocrinol.* 46, 86–105.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.06.001>
- Barnes, C.A., 1979. Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat.
- Barnes, C.A., McNaughton, B.L., 1980. Physiological compensation for loss of afferent synapses in rat hippocampal granule cells during senescence. *J. Physiol.* 309, 473–485.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1980.sp013521>
- Barnes, C.A., Nadel, L., Honig, W.K., 1980. Spatial memory deficit in senescent rats. - PubMed - NCBI [WWW Document]. *Can J Psychol.* URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.insb.bib.cnrs.fr/pubmed/?term=barnes+nadel+1980> (accessed 9.25.18).
- Barnes, C.A., Rao, G., Foster, McNaughton, B.L., 1992. Region-specific age effects on AMPA sensitivity: Electrophysiological evidence for loss of synaptic contacts in hippocampal field CA1 [WWW Document]. URL (accessed 9.24.18).
- Barnes, C.A., Rao, G., Houston, F.P., 2000. LTP induction threshold change in old rats at the perforant path– granule cell synapse . *Neurobiol. Aging* 8.
- Barsz, K., Ison, J.R., Snell, K.B., Walton, J.P., 2002. Behavioral and neural measures of auditory temporal acuity in aging humans and mice. *Neurobiol. Aging* 23, 565–578.
[https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00008-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00008-8)
- Barulli, D., Stern, Y., 2013. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn. Sci.* 17, 502–509.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Bates, S.L., Wolbers, T., 2014. How cognitive aging affects multisensory integration of navigational cues. *Neurobiol. Aging* 35, 2761–2769.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.003>
- Bath, K.G., Jing, D.Q., Dincheva, I., Neeb, C.C., Pattwell, S.S., Chao, M.V., Lee, F.S., Ninan, I., 2012. BDNF Val66Met Impairs Fluoxetine-Induced Enhancement of Adult Hippocampus Plasticity. *Neuropsychopharmacology* 37, 1297–1304. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.318>

Bath, K.G., Mandairon, N., Jing, D., Rajagopal, R., Kapoor, R., Chen, Z.-Y., Khan, T., Proenca, C.C., Kraemer, R., Cleland, T.A., Hempstead, B.L., Chao, M.V., Lee, F.S., 2008. Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (Val66Met) Alters Adult Olfactory Bulb Neurogenesis and Spontaneous Olfactory Discrimination. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 2383–2393.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4387-07.2008>

Bauer, S., Moyses, E., Jourdan, F., Colpaert, F., Martel, J.C., Marien, M., 2003. Effects of the α 2-adrenoreceptor antagonist dexefaroxan on neurogenesis in the olfactory bulb of the adult rat in vivo: selective protection against neuronal death. *Neuroscience* 117, 281–291.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00757-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00757-1)

Beas, B.S., McQuail, J.A., Bañuelos, C., Setlow, B., Bizon, J.L., 2017. Prefrontal cortical GABAergic signaling and impaired behavioral flexibility in aged F344 rats. *Neuroscience* 345, 274–286.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.014>

Bekkers, J.M., Suzuki, N., 2013. Neurons and circuits for odor processing in the piriform cortex. *Trends Neurosci.* 36, 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.04.005>

Benarroch, E.E., 2018. Locus coeruleus. *Cell Tissue Res.* 373, 221–232.
<https://doi.org/10.1007/s00441-017-2649-1>

Berchtold, N.C., Castello, N., Cotman, C.W., 2010. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience* 167, 588–597.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.02.050>

Bergado, J.A., Almaguer, W., Rojas, Y., Capdevila, V., Frey, J.U., 2011. Spatial and emotional memory in aged rats: a behavioral-statistical analysis. *Neuroscience* 172, 256–269.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.064>

Bergado, J.A., Krug, M., Rüttrich, H., Matthies, H., 1988. Orotate improves memory and enhances synaptic long-term potentiation in active avoidance behaviour in rats with perforant path stimulation as the conditioned stimulus. *Eur. J. Pharmacol.* 157, 155–163.
[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(88\)90378-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(88)90378-0)

Berridge, C.W., Waterhouse, B.D., 2003. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res. Rev.* 42, 33–84.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7)

Berry, A.S., Zanto, T.P., Clapp, W.C., Hardy, J.L., Delahunt, P.B., Mahncke, H.W., Gazzaley, A., 2010. The Influence of Perceptual Training on Working Memory in Older Adults. *PLoS ONE* 5, e11537.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011537>

Bhatnagar, K.P., Kennedy, R.C., Baron, G., Greenberg, R.A., 1987. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: A quantitative morphological study. *Anat. Rec.* 218, 73–87. <https://doi.org/10.1002/ar.1092180112>

Birrell, J.M., Brown, V.J., 2000. Medial Frontal Cortex Mediates Perceptual Attentional Set Shifting in the Rat. *J. Neurosci.* 20, 4320–4324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-11-04320.2000>

Bissonette, G.B., Martins, G.J., Franz, T.M., Harper, E.S., Schoenbaum, G., Powell, E.M., 2008. Double Dissociation of the Effects of Medial and Orbital Prefrontal Cortical Lesions on

Attentional and Affective Shifts in Mice. *J. Neurosci.* 28, 11124–11130.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2820-08.2008>

Bissonette, G.B., Powell, E.M., Roesch, M.R., 2013. Neural structures underlying set-shifting: Roles of medial prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. *Behav. Brain Res.* 250, 91–101.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.037>

Bissonette, G.B., Roesch, M.R., 2017. Neurophysiology of rule switching in the corticostriatal circuit. *Neuroscience* 345, 64–76. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.062>

Bliss, T.V., Collingridge, G., 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus | *Nature* [WWW Document]. URL
<http://www.nature.com.insb.bib.cnrs.fr/articles/361031a0> (accessed 9.14.18).

Bliss, T.V., Goddard, G.V., Riives, M., 1983. Reduction of long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat following selective depletion of monoamines. *J. Physiol.* 334, 475–491.

Bloss, E.B., Janssen, W.G., Ohm, D.T., Yuk, F.J., Wadsworth, S., Saardi, K.M., McEwen, B.S., Morrison, J.H., 2011. Evidence for Reduced Experience-Dependent Dendritic Spine Plasticity in the Aging Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 31, 7831–7839. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0839-11.2011>

Bodyak, N., 1999. Performance of Mice in an Automated Olfactometer: Odor Detection, Discrimination and Odor Memory. *Chem. Senses* 24, 637–645.
<https://doi.org/10.1093/chemse/24.6.637>

Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E.M., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., Solé-Padullés, C., Sánchez-Valle, R., Bargalló, N., Falcón, C., Molinuevo, J.L., 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.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.05.006>

Bouret, S., Sara, S.J., 2004. Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur. J. Neurosci.* 20, 791–802.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03526.x>

Bourne, J., Harris, K.M., 2007. Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? *Curr. Opin. Neurobiol.* 17, 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.04.009>

Brabander, D., Kramers, Uylings, 1998. Layer-specific dendritic regression of pyramidal cells with ageing in the human prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 10, 1261–1269.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00137.x>

Bramham, C., Bacher-Svendsen, K., Sarvey, J., 1997. LTP in the lateral perforant path is beta-adrenergic receptor-dependent. [WWW Document]. URL <https://insights-ovid-com.insb.bib.cnrs.fr/pubmed?pmid=9106754> (accessed 9.15.18).

Braver, T.S., Barch, D.M., 2002. A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 809–817. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00067-2)

- Breton-Provencher, V., Lemasson, M., Peralta, M.R., Saghatelian, A., 2009. Interneurons Produced in Adulthood Are Required for the Normal Functioning of the Olfactory Bulb Network and for the Execution of Selected Olfactory Behaviors. *J. Neurosci.* 29, 15245–15257. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3606-09.2009>
- Brown, J., Cooper-Kuhn, C.M., Kempermann, G., Praag, H.V., Winkler, J., Gage, F.H., Kuhn, H.G., 2003. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* 17, 2042–2046. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02647.x>
- Buckner, R.L., 2004. Memory and Executive Function in Aging and AD: Multiple Factors that Cause Decline and Reserve Factors that Compensate. *Neuron* 44, 195–208. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.006>
- Buell, S., Coleman, P., 1979. Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science* 206, 854–856. <https://doi.org/10.1126/science.493989>
- Buell, S.J., Coleman, P.D., 1981. Quantitative evidence for selective dendritic growth in normal human aging but not in senile dementia. *Brain Res.* 214, 23–41. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90436-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90436-4)
- Burzynska, A.Z., Nagel, I.E., Preuschhof, C., Gluth, S., Bäckman, L., Li, S.-C., Lindenberger, U., Heekeren, H.R., 2012. Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1607–1620. <https://doi.org/10.1002/hbm.21311>
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J.C., Witt, M., Abolmaali, N.D., Hummel, T., 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage* 42, 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>
- Cain, W.S., Gent, J.F., 1991. Olfactory Sensitivity: Reliability, Generality, and Association With Aging. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 10.
- Cappell, K.A., Gmeindl, L., Reuter-Lorenz, P.A., 2010. Age Differences in Prefrontal Recruitment During Verbal Working Memory Maintenance Depend on Memory Load. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 46, 462–473. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.009>
- Caprioli, A., Ghirardi, O., Giuliani, A., Ramacci, M.T., Angelucci, L., 1991. Spatial learning and memory in the radial maze: A longitudinal study in rats from 4 to 25 months of age. *Neurobiol. Aging* 12, 605–607. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(91\)90093-Y](https://doi.org/10.1016/0197-4580(91)90093-Y)
- Caprioli, A., Ghirardi, O., Ramacci, M.T., Angelucci, L., 1990. Age-dependent deficits in radial maze performance in the rat: Effect of chronic treatment with acetyl-L-carnitine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 14, 359–369. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(90\)90024-B](https://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90024-B)
- Carleton, A., Petreanu, L.T., Lansford, R., Alvarez-Buylla, A., Lledo, P.-M., 2003. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* 6, 507–518. <https://doi.org/10.1038/nn1048>
- Carreiras, M., Seghier, M.L., Baquero, S., Estévez, A., Lozano, A., Devlin, J.T., Price, C.J., 2009. An anatomical signature for literacy. *Nature* 461, 983–986. <https://doi.org/10.1038/nature08461>

- Cerf-Ducastel, B., Murphy, C., 2003. FMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Res.* 986, 39–53.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)03168-8](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)03168-8)
- Chen, G., Chen, K.S., Knox, J., Inglis, J., Bernard, A., Martin, S.J., Justice, A., McConlogue, L., Games, D., Freedman, S.B., Morris, R.G.M., 2000. A learning deficit related to age and b-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease 408, 5.
- Child, K.M., Herrick, D.B., Schwob, J.E., Holbrook, E.H., Jang, W., 2018. The Neuroregenerative Capacity of Olfactory Stem Cells Is Not Limitless: Implications for Aging. *J. Neurosci.* 38, 6806–6824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3261-17.2018>
- Cleland, T.A., Linster, C., 2005. Computation in the Olfactory System. *Chem. Senses* 30, 801–813.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bji072>
- Cleland, T.A., Linster, C., 2002. How synchronization properties among second-order sensory neurons can mediate stimulus salience. *Behav. Neurosci.* 116, 212–221.
<https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.2.212>
- Cleland, T.A., Morse, A., Yue, E.L., Linster, C., 2002. Behavioral models of odor similarity. *Behav. Neurosci.* 116, 222–231. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.2.222>
- Clewett, D.V., Lee, T.-H., Greening, S., Ponzio, A., Margalit, E., Mather, M., 2016. Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiol. Aging* 37, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.019>
- Colcombe, S.J., Erickson, K.I., Scalf, P.E., Kim, J.S., Prakash, R., McAuley, E., Elavsky, S., Marquez, D.X., Hu, L., Kramer, A.F., 2006. Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 61, 1166–1170.
<https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166>
- Compton, D.M., Dietrich, K.L., Smith, J.S., Davis, B.K., 1995. Spatial and non-spatial learning in the rat following lesions to the nucleus locus coeruleus. *Neuroreport* 7, 177–182.
- Conley, D.B., Kern, R.C., 2003. Age-Related Olfactory Dysfunction: Cellular and Molecular Characterization in the Rat. *Am. J. Rhinol.* 17, 8.
- Conner, J.M., Lauterborn, J.C., Yan, Q., Gall, C.M., Varon, S., 1997. Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein and mRNA in the Normal Adult Rat CNS: Evidence for Anterograde Axonal Transport. *J. Neurosci.* 17, 2295–2313.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-07-02295.1997>
- Cosman, J.D., Vecera, S.P., 2011. The contents of visual working memory reduce uncertainty during visual search. *Atten. Percept. Psychophys.* 73, 996–1002.
<https://doi.org/10.3758/s13414-011-0093-y>
- Cotman, C.W., Berchtold, N.C., 2002. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 25, 295–301.
- Cowansage, K.K., LeDoux, J.E., Monfils, M.-H., 2006. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Dynamic Gatekeeper of Neural Plasticity 18.

- Curcio, C.A., Hinds, J.W., 1983. Stability of synaptic density and spine volume in dentate gyrus of aged rats. *Neurobiol. Aging* 4, 77–87. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(83\)90058-1](https://doi.org/10.1016/0197-4580(83)90058-1)
- Dade, L.A., Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., 2002. Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain J. Neurol.* 125, 86–101.
- Dardou, D., Datiche, F., Cattarelli, M., 2008. Memory is differently impaired during aging according to the learning tasks in the rat. *Behav. Brain Res.* 194, 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.07.007>
- Daroles, L., Gribaudo, S., Doulazmi, M., Scotto-Lomassese, S., Dubacq, C., Mandairon, N., Greer, C.A., Didier, A., Trembleau, A., Caillé, I., 2016. Fragile X Mental Retardation Protein and Dendritic Local Translation of the Alpha Subunit of the Calcium/Calmodulin-Dependent Kinase II Messenger RNA Are Required for the Structural Plasticity Underlying Olfactory Learning. *Biol. Psychiatry* 80, 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.023>
- Davis, A., McMahon, C.M., Pichora-Fuller, K.M., Russ, S., Lin, F., Olusanya, B.O., Chadha, S., Tremblay, K.L., 2016. Aging and Hearing Health: The Life-course Approach. *The Gerontologist* 56, S256–S267. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw033>
- Davison, A.P., Feng, J., Brown, D., 2003. Dendrodendritic Inhibition and Simulated Odor Responses in a Detailed Olfactory Bulb Network Model. *J. Neurophysiol.* 90, 1921–1935. <https://doi.org/10.1152/jn.00623.2002>
- Day, H.E.W., Campeau, S., Jr, S.J.W., Akil, H., 1997. Distribution of h1a-, h1b- and h1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J. Chem. Neuroanat.* 25.
- De Blasi, A., Cotecchia, S., Mennini, T., 1982. Selective changes of receptor binding in brain regions of aged rats. *Life Sci.* 31, 335–340. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(82\)90412-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(82)90412-X)
- Desai, M., Pratt, L.A., Lentzner, H., Robinson, K.N., 2001. Trends in Vision and Hearing Among Older Americans: (620682007-001). <https://doi.org/10.1037/e620682007-001>
- Deupree, D.L., Bradley, J., Turner, D.A., 1993. Age-related alterations in potentiation in the CA1 region in F344 rats. *Neurobiol. Aging* 14, 249–258. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(93\)90009-Z](https://doi.org/10.1016/0197-4580(93)90009-Z)
- Deupree, D.L., Turner, D.A., Watters, C.L., 1991. Spatial performance correlates with in vitro potentiation in young and aged Fischer 344 rats. *Brain Res.* 554, 1–9. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90164-Q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90164-Q)
- Devauges, V., Sara, S.J., 1990. Activation of the noradrenergic system facilitates an attentional shift in the rat. *Behav. Brain Res.* 39, 19–28. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90118-X](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90118-X)
- Dieguez, D., Barea-Rodriguez, E.J., 2004. Aging Impairs the Late Phase of Long-Term Potentiation at the Medial Perforant Path-CA3 Synapse in Awake Rats. *Synap. N. Y. N* 52, 53–61. <https://doi.org/10.1002/syn.20004>
- Ding, Y.-S., Singhal, T., Planeta-Wilson, B., Gallezot, J.-D., Nabulsi, N., Labaree, D., Ropchan, J., Henry, S., Williams, W., Carson, R., Neumeister, A., Malison, R.T., 2010. PET Imaging of the Effects

of Age and Cocaine on the Norepinephrine Transporter in the Human Brain Using (S,S)-[11C]O-Methylreboxetine and HRRT. *Synap. N. Y. N* 64, 30–38. <https://doi.org/10.1002/syn.20696>

Doty, R., Shaman, P., Applebaum, S., Giberson, R., Siksorski, L., Rosenberg, L., 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226, 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>

Doty, R.L., Kamath, V., 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Front. Psychol.* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00020>

Doty, R.L., Li, C., Bagla, R., Huang, W., Pfeiffer, C., Brosvic, G.M., Risser, J.M., 1998. SKF 38393 enhances odor detection performance. *Psychopharmacology (Berl.)* 136, 75–82.

Doty, R.L., Risser, J.M., 1989. Influence of the D-2 dopamine receptor agonist quinpirole on the odor detection performance of rats before and after spiperone administration.

Doucette, W., Milder, J., Restrepo, D., 2007. Adrenergic modulation of olfactory bulb circuitry affects odor discrimination. *Learn. Mem.* 14, 539–547. <https://doi.org/10.1101/lm.606407>

Drewe, E.A., 1974. The Effect of Type and Area of Brain Lesion on Wisconsin Card Sorting Test Performance. *Cortex* 10, 159–170. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(74\)80006-7](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(74)80006-7)

Du, A.-T., Schuff, N., Chao, L.L., Kornak, J., Jagust, W.J., Kramer, J.H., Reed, B.R., Miller, B.L., Norman, D., Chui, H.C., Weiner, M.W., 2006. Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiol. Aging* 27, 733–740. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.021>

Duan, H., Wearne, S.L., Rocher, A.B., Macedo, A., Morrison, J.H., Hof, P.R., 2003. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 13, 950–961.

Dumitriu, D., Hao, J., Hara, Y., Kaufmann, J., Janssen, W.G.M., Lou, W., Rapp, P.R., Morrison, J.H., 2010. Selective Changes in Thin Spine Density and Morphology in Monkey Prefrontal Cortex Correlate with Aging-Related Cognitive Impairment. *J. Neurosci.* 30, 7507–7515. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010>

Dunnett, S.B., 1985. Comparative effects of cholinergic drugs and lesions of nucleus basalis or fimbria-fornix on delayed matching in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 87, 357–363. <https://doi.org/10.1007/BF00432721>

Dunnett, S.B., Evenden, J.L., Iversen, S.D., 1988. Delay-dependent short-term memory deficits in aged rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 96. <https://doi.org/10.1007/BF00177557>

Eadie, B.D., Redila, V.A., Christie, B.R., 2005. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J. Comp. Neurol.* 486, 39–47. <https://doi.org/10.1002/cne.20493>

Eckmeier, D., Shea, S.D., 2014. Noradrenergic Plasticity of Olfactory Sensory Neuron Inputs to the Main Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* 34, 15234–15243. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0551-14.2014>

- Engeroff, T., Füzéki, E., Vogt, L., Fleckenstein, J., Schwarz, S., Matura, S., Pilatus, U., Deichmann, R., Hellweg, R., Pantel, J., Banzer, W., 2018. Is Objectively Assessed Sedentary Behavior, Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness Linked to Brain Plasticity Outcomes in Old Age? *Neuroscience* 388, 384–392. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.050>
- Engvig, A., Fjell, A.M., Westlye, L.T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V.A., Walhovd, K.B., 2012. Memory training impacts short-term changes in aging white matter: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2390–2406. <https://doi.org/10.1002/hbm.21370>
- Enwere, E., 2004. Aging Results in Reduced Epidermal Growth Factor Receptor Signaling, Diminished Olfactory Neurogenesis, and Deficits in Fine Olfactory Discrimination. *J. Neurosci.* 24, 8354–8365. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2751-04.2004>
- Erickson, K.I., Leckie, R.L., Weinstein, A.M., 2014. Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol. Aging* 35, S20–S28. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034>
- Escanilla, O., Alperin, S., Youssef, M., Ennis, M., Linster, C., 2012. Noradrenergic but not cholinergic modulation of olfactory bulb during processing of near threshold concentration stimuli. *Behav. Neurosci.* 126, 720–728. <https://doi.org/10.1037/a0030006>
- Escanilla, O., Arrellanos, A., Karnow, A., Ennis, M., Linster, C., 2010. Noradrenergic modulation of behavioral odor detection and discrimination thresholds in the olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 32, 458–468. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07297.x>
- Escanilla, O., Yuhas, C., Marzan, D., Linster, C., 2009. Dopaminergic modulation of olfactory bulb processing affects odor discrimination learning in rats. *Behav. Neurosci.* 123, 828–833. <https://doi.org/10.1037/a0015855>
- Feng, R., Rampon, C., Tang, Y.-P., Shrom, D., Jin, J., Kyin, M., Sopher, B., Martin, G.M., Kim, S.-H., Langdon, R.B., Sisodia, S.S., Tsien, J.Z., 2001. Deficient Neurogenesis in Forebrain-Specific Presenilin-1 Knockout Mice Is Associated with Reduced Clearance of Hippocampal Memory Traces. *Neuron* 32, 911–926. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00523-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00523-2)
- Finkel, D., Reynolds, C.A., McArdle, J.J., Pedersen, N.L., 2005. The Longitudinal Relationship between Processing Speed and Cognitive Ability: Genetic and Environmental Influences. *Behav. Genet.* 35, 535–549. <https://doi.org/10.1007/s10519-005-3281-5>
- Fischer, W., Nilsson, O.G., Björklund, A., 1991. In vivo acetylcholine release as measured by microdialysis is unaltered in the hippocampus of cognitively impaired aged rats with degenerative changes in the basal forebrain. *Brain Res.* 556, 44–52. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90545-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90545-7)
- Fjell, A.M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A.M., Walhovd, K.B., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2013. Brain Changes in Older Adults at Very Low Risk for Alzheimer's Disease. *J. Neurosci.* 33, 8237–8242. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5506-12.2013>
- Fjell et al. - 2013 - Brain Changes in Older Adults at Very Low Risk for.pdf, n.d.
- Flood, D.G., 1993. Critical issues in the analysis of dendritic extent in aging humans, primates, and rodents. *Neurobiol. Aging* 14, 649–654. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(93\)90058-J](https://doi.org/10.1016/0197-4580(93)90058-J)

- Flood, D.G., Buell, S.J., Horwitz, G.J., Coleman, P.D., 1987. Dendritic extent in human dentate gyrus granule cells in normal aging and senile dementia. *Brain Res.* 402, 205–216. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90027-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90027-8)
- Floresco, S.B., Block, A.E., Tse, M.T.L., 2008. Inactivation of the medial prefrontal cortex of the rat impairs strategy set-shifting, but not reversal learning, using a novel, automated procedure. *Behav. Brain Res.* 190, 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.02.008>
- Foote, S.L., Morrison, J.H., 1987. Extrathalamic Modulation of Cortical Function. *Annu. Rev. Neurosci.* 10, 67–95. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.10.030187.000435>
- Foster, T.C., Gagne, J., Massicotte, G., 1996. Mechanism of altered synaptic strength due to experience: relation to long-term potentiation. *Brain Res.* 736, 243–250. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00707-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00707-X)
- Freund, J., Brandmaier, A.M., Lewejohann, L., Kirste, I., Kritzler, M., Kruger, A., Sachser, N., Lindenberger, U., Kempermann, G., 2013. Emergence of Individuality in Genetically Identical Mice. *Science* 340, 756–759. <https://doi.org/10.1126/science.1235294>
- Fristoe, N.M., Salthouse, T.A., Woodard, J.L., 1997. Examination of Age-Related Deficits on the Wisconsin Card Sorting Test 9.
- Fritschy, J.M., Grzanna, R., 1992. Restoration of Ascending Noradrenergic Projections by Residual Locus Coeruleus Neurons: Compensatory Response to Neurotoxin-Induced Cell Death in the Adult Rat Brain.
- Fritschy, J.-M., Grzanna, R., 1992. Restoration of ascending noradrenergic projections by residual locus coeruleus neurons: Compensatory response to neurotoxin-induced cell death in the adult rat brain. *J. Comp. Neurol.* 321, 421–441. <https://doi.org/10.1002/cne.903210309>
- 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. <https://doi.org/10.1101/lm.041236.115>
- Gage, F.H., Dunnett, S.B., Björklund, A., 1984. Spatial learning and motor deficits in aged rats. *Neurobiol. Aging* 5, 43–48. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(84\)90084-8](https://doi.org/10.1016/0197-4580(84)90084-8)
- Galani, R., Berthel, M.-C., Lazarus, C., Majchrzak, M., Barbelivien, A., Kelche, C., Cassel, J.-C., 2007. The behavioral effects of enriched housing are not altered by serotonin depletion but enrichment alters hippocampal neurochemistry. *Neurobiol. Learn. Mem.* 88, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.03.009>
- Gallagher, M., Burwell, R.D., Kodosi, M.H., McKinney, M., Southerland, S., Vella-Rountree, L., Lewis, M.H., 1990. Markers for biogenic amines in the aged rat brain: Relationship to decline in spatial learning ability. *Neurobiol. Aging* 11, 507–514. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(90\)90111-C](https://doi.org/10.1016/0197-4580(90)90111-C)
- Gardener, S.L., Rainey-Smith, S.R., 2018. The Role of Nutrition in Cognitive Function and Brain Ageing in the Elderly. *Curr. Nutr. Rep.* 7, 139–149. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0229-y>

- Gaser, C., Schlaug, G., 2003. Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians. *J. Neurosci.* 23, 9240–9245. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-27-09240.2003>
- Gazzaley, A., Thakker, M., Hof, P., Morrison, J., 1997. Preserved Number of Entorhinal Cortex Layer II Neurons in Aged Macaque Monkeys. *Neurobiol. Aging* 18, 549–553. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00112-7](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00112-7)
- Ge, S., Goh, E.L.K., Sailor, K.A., Kitabatake, Y., Ming, G., Song, H., 2006. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 439, 589–593. <https://doi.org/10.1038/nature04404>
- Geinisman, Y., de Toledo-Morrell, L., Morrell, F., 1986. Loss of perforated synapses in the dentate gyrus: morphological substrate of memory deficit in aged rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83, 3027–3031. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.9.3027>
- Geinisman, Y., Toledo-Morrell, L. de, Morrell, F., Persina, I.S., Rossi, M., 1992. Age-related loss of axospinous synapses formed by two afferent systems in the rat dentate gyrus as revealed by the unbiased stereological dissector technique. *Hippocampus* 2, 437–444. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020411>
- Gelbmann, C.M., Müller, W.E., 1990. Specific decrease of high-affinity agonist states of alpha 2-adrenoceptors in the aging mouse brain. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 79, 131–136.
- Gelfo, F., Mandolesi, L., Serra, L., Sorrentino, G., Caltagirone, C., 2018. The Neuroprotective Effects of Experience on Cognitive Functions: Evidence from Animal Studies on the Neurobiological Bases of Brain Reserve. *Neuroscience* 370, 218–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.065>
- German, D., Walker, B., Manaye, K., Smith, W., Woodward, D., North, A., 1988. The human locus coeruleus: computer reconstruction of cellular distribution. *J. Neurosci.* 8, 1776–1788. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-05-01776.1988>
- Gervais, R., Buonviso, N., Martin, C., Ravel, N., 2007. What do electrophysiological studies tell us about processing at the olfactory bulb level? *J. Physiol. Paris* 101, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2007.10.006>
- Gilbert, C.D., Sigman, M., Crist, R.E., 2001. The Neural Basis of Perceptual Learning. *Neuron* 31, 681–697. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00424-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00424-X)
- Gilbert, P.E., Pirogovsky, E., Brushfield, A.M., Luu, T.T., Tolentino, J.C., Renteria, A.F., 2009. Age-related Changes in Associative Learning for Olfactory and Visual Stimuli in Rodents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1170, 718–724. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03929.x>
- Giridhar, S., Doiron, B., Urban, N.N., 2011. Timescale-dependent shaping of correlation by olfactory bulb lateral inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 5843–5848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015165108>
- Globue, Rosenzweig, Mark, Bennett, Diamond, 1973. Effects of differential experience on dendritic spine counts in rat cerebral cortex. [WWW Document]. URL <http://psycnet.apa.org/buy/1973-20366-001> (accessed 9.16.18).

Gracian, E.I., Shelley, L.E., Morris, A.M., Gilbert, P.E., 2013. Age-related changes in place learning for adjacent and separate locations. *Neurobiol. Aging* 34, 2304–2309. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.03.033>

Grady, C., 2008. Cognitive Neuroscience of Aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 127–144. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.009>

Grady, C.L., 2012. The cognitive neuroscience of ageing. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 491–505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>

Grady, C.L., Maisog, J.M., Horwitz, B., Ungerleider, L.G., Mentis, M.J., Salerno, J., Pietrini, P., Wagner, E., Haxby, J.V., 1994. Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *J. Neurosci.* 14, 1450–1462. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-03-01450.1994>

Grady, C.L., McIntosh, A.R., 1995. Age-related reductions in human recognition memory due to impaired encoding. *Science* 269, 218.

Grady, C.L., Protzner, A.B., Kovacevic, N., Strother, S., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., Anderson, J.A., Churchill, N., McIntosh, A.R., 2010. A Multivariate Analysis of Age-Related Differences in Default Mode and Task-Positive Networks across Multiple Cognitive Domains. *Cereb. Cortex* 1432–1447. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp207>

Graves, A.B., Mortimer, J.A., Bowen, J.D., McCormick, W.C., McCurry, S.M., Schellenberg, G.D., Larson, E.B., 2001. Head circumference and incident Alzheimer's disease: Modification by apolipoprotein E. *Neurology* 57, 1453–1460. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.8.1453>

Gray, N.E., Zweig, J.A., Caruso, M., Martin, M.D., Zhu, J.Y., Quinn, J.F., Soumyanath, A., 2018. *Centella asiatica* increases hippocampal synaptic density and improves memory and executive function in aged mice. *Brain Behav.* 8. <https://doi.org/10.1002/brb3.1024>

Green, E.J., Greenough, W.T., 1986. Altered synaptic transmission in dentate gyrus of rats reared in complex environments: evidence from hippocampal slices maintained in vitro. *J. Neurophysiol.* 55, 739–750. <https://doi.org/10.1152/jn.1986.55.4.739>

Grelat, A., Benoit, L., Wagner, S., Moigneu, C., Lledo, P.-M., Alonso, M., 2018. Adult-born neurons boost odor–reward association. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, 2514–2519. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716400115>

Griep, M.I., Collys, K., Mets, T.F., Slop, D., Laska, M., Massart, D.L., 1996. Sensory detection of food odour in relation to dental status, gender and age. *Gerodontology* 13, 56–62. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.1996.tb00151.x>

Griep, M.I., Mets, T.F., Vercruyssen, A., Cromphout, I., Ponjaert, I., Toft, J., Massart, D.L., 1995. Food Odor Thresholds in Relation to Age, Nutritional, and Health Status. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 50A, B407–B414. <https://doi.org/10.1093/gerona/50A.6.B407>

Grill, J.D., Riddle, D.R., 2002. Age-related and laminar-specific dendritic changes in the medial frontal cortex of the rat. *Brain Res.* 937, 8–21. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02457-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02457-5)

Grilli, 2009. Exposure to an enriched environment selectively increases the functional response of the pre-synaptic NMDA receptors which modulate noradrenaline release in mouse hippocampus - Grilli - 2009 - Journal of Neurochemistry - Wiley Online Library [WWW Document]. URL <https://onlinelibrary-wiley-com.insb.bib.cnrs.fr/doi/epdf/10.1111/j.1471-4159.2009.06265.x> (accessed 9.16.18).

Grudzien, A., Shaw, P., Weintraub, S., Bigio, E., Mash, D.C., Mesulam, M.M., 2007. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 28, 327–335. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.007>

Guerin, D., Peace, S.T., Didier, A., Linster, C., Cleland, T.A., 2008. Noradrenergic neuromodulation in the olfactory bulb modulates odor habituation and spontaneous discrimination. *Behav. Neurosci.* 122, 816–826. <https://doi.org/10.1037/a0012522>

Gunning-Dixon, F.M., Raz, N., 2003. Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia* 41, 1929–1941. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00129-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00129-5)

Haapalinna, A., Sirvio, J., MacDonald, E., Virtanen, R., Heinonen, E., 2000. The effects of a specific α -2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, on cognitive performance and brain neurochemistry in aged Fisher 344 rats 10.

Habeck, C., Hilton, H.J., Zarahn, E., Flynn, J., Moeller, J., Stern, Y., 2003. Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory☆. *NeuroImage* 20, 1723–1733. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.032>

Haberly, L.B., 2001. Parallel-distributed Processing in Olfactory Cortex: New Insights from Morphological and Physiological Analysis of Neuronal Circuitry. *Chem. Senses* 26, 551–576. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.551>

Haberly, L.B., Brower, J.M., 1989. Olfactory cortex: model circuit for study of associative memory?

Hamilton, D.A., Brigman, J.L., 2015. Behavioral flexibility in rats and mice: contributions of distinct frontocortical regions: Flexibility and frontocortical function. *Genes Brain Behav.* 14, 4–21. <https://doi.org/10.1111/gbb.12191>

Hanks, S.D., Flood, D.G., 1991. Region-specific stability of dendritic extent in normal human aging and regression in Alzheimer's disease. I. CA1 of hippocampus. *Brain Res.* 540, 63–82. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90493-F](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90493-F)

Hansen, N., 2017. The Longevity of Hippocampus-Dependent Memory Is Orchestrated by the Locus Coeruleus-Noradrenergic System. *Neural Plast.* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2727602>

Hansen, N., Manahan-Vaughan, D., 2015. Hippocampal long-term potentiation that is elicited by perforant path stimulation or that occurs in conjunction with spatial learning is tightly controlled by beta-adrenoreceptors and the locus coeruleus. *Hippocampus* 25, 1285–1298. <https://doi.org/10.1002/hipo.22436>

- Hansen, N., Manahan-Vaughan, D., 2014. Dopamine D1/D5 Receptors Mediate Informational Saliency that Promotes Persistent Hippocampal Long-Term Plasticity. *Cereb. Cortex* 24, 845–858. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs362>
- Hara, Y., Park, C.S., Janssen, W.G.M., Punsoni, M., Rapp, P.R., Morrison, J.H., 2011. Synaptic Characteristics of Dentate Gyrus Axonal Boutons and Their Relationships with Aging, Menopause, and Memory in Female Rhesus Monkeys. *J. Neurosci.* 31, 7737–7744. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0822-11.2011>
- Hara, Y., Park, C.S., Janssen, W.G.M., Roberts, M.T., Morrison, J.H., Rapp, P.R., 2012a. Synaptic correlates of memory and menopause in the hippocampal dentate gyrus in rhesus monkeys. *Neurobiol. Aging* 33, 421.e17–421.e28. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.014>
- Hara, Y., Rapp, P.R., Morrison, J.H., 2012b. Neuronal and morphological bases of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Age* 34, 1051–1073. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9278-5>
- 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* 35, 1027–1043. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9424-8>
- Harris, M.A., Wolbers, T., 2014. How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiol. Aging* 35, 1095–1102. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.086>
- Hasher, L., Stoltzfus, E.R., Zacks, R.T., Rypma, B., 1991. Age and inhibition. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 17, 163–169. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.17.1.163>
- Hasselmo, M.E., Linster, C., Patil, M., Ma, D., Cekic, M., 1997. Noradrenergic Suppression of Synaptic Transmission May Influence Cortical Signal-to-Noise Ratio. *J. Neurophysiol.* 77, 3326–3339. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.6.3326>
- Hasselmo, M.E., Wilson, M.A., Anderson, B.P., Bower, J.M., 1990. Associative memory function in piriform (olfactory) cortex: computational modeling and neuropharmacology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 55, 599–610.
- Hayar, A., Heyward, P.M., Heinbockel, T., Shipley, M.T., Ennis, M., 2001. Direct Excitation of Mitral Cells Via Activation of α 1-Noradrenergic Receptors in Rat Olfactory Bulb Slices. *J. Neurophysiol.* 86, 2173–2182. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.5.2173>
- Head, D., Kennedy, K.M., Rodrigue, K.M., Raz, N., 2009. Age differences in perseveration: Cognitive and neuroanatomical mediators of performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia* 47, 1200–1203. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.003>
- Hinds, J.W., McNelly, N.A., 1981. Aging in the rat olfactory system: Correlation of changes in the olfactory epithelium and olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 203, 441–453. <https://doi.org/10.1002/cne.902030308>
- Hirai, T., Kojima, S., Shimada, A., Umemura, T., Sakai, M., Itakurat, C., 1996. Age-related changes in the olfactory system of dogs. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 22, 531–539. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.1996.tb01132.x>

- Holderith, N.B., Shigemoto, R., Nusser, Z., 2003. Cell type-dependent expression of HCN1 in the main olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 18, 344–354. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02756.x>
- Holman, C., de Villiers-Sidani, E., 2014. Indestructible plastic: the neuroscience of the new aging brain. *Front. Hum. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00219>
- Holtmaat, A., Wilbrecht, L., Knott, G.W., Welker, E., Svoboda, K., 2006. Experience-dependent and cell-type-specific spine growth in the neocortex. *Nature* 441, 979–983. <https://doi.org/10.1038/nature04783>
- Holtzer, R., Rakitin, B.C., Steffener, J., Flynn, J., Kumar, A., Stern, Y., 2009. Age effects on load-dependent brain activations in working memory for novel material. *Brain Res.* 1249, 148–161. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.10.009>
- Hu, R., Ferguson, K.A., Whiteus, C.B., Meijer, D.H., Araneda, R.C., 2016. Hyperpolarization-Activated Currents and Subthreshold Resonance in Granule Cells of the Olfactory Bulb. *eNeuro* 3. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0197-16.2016>
- Huang, T., Larsen, K.T., Ried-Larsen, M., Møller, N.C., Andersen, L.B., 2014. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 24, 1–10. <https://doi.org/10.1111/sms.12069>
- Hultsch, D.F., Hertzog, C., Small, B.J., McDonald-Miszczak, L., Dixon, R.A., 1992. Short-term longitudinal change in cognitive performance in later life. *Psychol. Aging* 7, 571–584. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.7.4.571>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., Mackay-Sim, A., 2007. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 264, 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hüttenrauch, M., Salinas, G., Wirths, O., 2016. Effects of Long-Term Environmental Enrichment on Anxiety, Memory, Hippocampal Plasticity and Overall Brain Gene Expression in C57BL6 Mice. *Front. Mol. Neurosci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00062>
- Ince, P., 2001. Dementia with Lewy bodies. *Adv. Exp. Med. Biol.* 487, 135–145.
- Irvine, G.I., Logan, B., Eckert, M., Abraham, W.C., 2006. Enriched environment exposure regulates excitability, synaptic transmission, and LTP in the dentate gyrus of freely moving rats. *Hippocampus* 16, 149–160. <https://doi.org/10.1002/hipo.20142>
- Ishida, Y., Shirokawa, T., Komatsu, Y., Isobe, K., 2001. Changes in cortical noradrenergic axon terminals of locus coeruleus neurons in aged F344 rats. *Neurosci. Lett.* 307, 197–199. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)01963-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)01963-2)
- Ishida, Y., Shirokawa, T., Miyaishi, O., Komatsu, Y., Isobe, K., 2000. Age-dependent changes in projections from locus coeruleus to hippocampus dentate gyrus and frontal cortex: Age-dependent changes in LC axons. *Eur. J. Neurosci.* 12, 1263–1270. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00017.x>

- Izquierdo, A., Brigman, J.L., Radke, A.K., Rudebeck, P.H., Holmes, A., 2017. The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience* 345, 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.021>
- Jackson, G.R., Owsley, C., Curcio, C.A., 2002. Photoreceptor degeneration and dysfunction in aging and age-related maculopathy. *Ageing Res. Rev.* 1, 381–396. [https://doi.org/10.1016/S1568-1637\(02\)00007-7](https://doi.org/10.1016/S1568-1637(02)00007-7)
- Jaeggi, S.M., Buschkuhl, M., Jonides, J., Perrig, W.J., 2008. Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 6829–6833. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801268105>
- Jagust, W., 2013. Vulnerable Neural Systems and the Borderland of Brain Aging and Neurodegeneration. *Neuron* 77, 219–234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.002>
- Jennings, J.M., Jacoby, L.L., 1993. Automatic versus intentional uses of memory: Aging, attention, and control. *Psychol. Aging* 8, 283–293. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.8.2.283>
- Jhaveri, D.J., Mackay, E.W., Hamlin, A.S., Marathe, S.V., Nandam, L.S., Vaidya, V.A., Bartlett, P.F., 2010. Norepinephrine Directly Activates Adult Hippocampal Precursors via β -Adrenergic Receptors. *J. Neurosci.* 30, 2795–2806. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3780-09.2010>
- Jhaveri, D.J., Nanavaty, I., Prosper, B.W., Marathe, S., Husain, B.F.A., Kernie, S.G., Bartlett, P.F., Vaidya, V.A., 2014. Opposing Effects of α 2- and β -Adrenergic Receptor Stimulation on Quiescent Neural Precursor Cell Activity and Adult Hippocampal Neurogenesis. *PLoS ONE* 9, e98736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098736>
- Joussain, P., Thevenet, M., Rouby, C., Bensafi, M., 2013. Effect of Aging on Hedonic Appreciation of Pleasant and Unpleasant Odors. *PLoS ONE* 8, e61376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061376>
- Jurado, M.B., Rosselli, M., 2007. The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of our Current Understanding. *Neuropsychol. Rev.* 17, 213–233. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>
- Kabaso, D., Coskren, P.J., Henry, B.I., Hof, P.R., Wearne, S.L., 2009. The Electrotonic Structure of Pyramidal Neurons Contributing to Prefrontal Cortical Circuits in Macaque Monkeys Is Significantly Altered in Aging. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 19, 2248–2268. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn242>
- Kafkas, A., Montaldi, D., 2018. How do memory systems detect and respond to novelty? *Neurosci. Lett.* 680, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.01.053>
- Kalaria, R.N., Andorn, A.C., 1991. Adrenergic Receptors in Aging and Alzheimer's Disease: Decreased α 2-Receptors Demonstrated by [3 H]p-Aminoclonidine Binding in Prefrontal Cortex I 6.
- Kalmey, J., Thewissen, J., Dluzen, D., 1998. Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. *Anat. Rec.*

- Kaneda, H., Maeshima, K., Goto, N., Kobayakawa, T., Ayabe-Kanamura, S., Saito, S., 2000. Decline in Taste and Odor Discrimination Abilities with Age, and Relationship between Gustation and Olfaction. *Chem. Senses* 25, 331–337. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.3.331>
- Kanedo, N., Sawada, M., Sawamoto, K., 2017. Mechanisms of neuronal migration in the adult brain [WWW Document]. *J. Neurochem.* URL (accessed 10.2.18).
- Kareken, D.A., Mosnik, D.M., Doty, R.L., Dziedzic, M., Hutchins, G.D., 2003. Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology* 17, 482–495. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.3.482>
- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N., Nakahara, H., 2003. Structure–stability–function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci.* 26, 360–368. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00162-0](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00162-0)
- Kass, M.D., Czarnecki, L.A., McGann, J.P., 2018. Stable olfactory sensory neuron in vivo physiology during normal aging. *Neurobiol. Aging* 69, 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.018>
- Katzman, R., 1993. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer’s disease. *Neurology*.
- Kay, L.M., 2014. Circuit Oscillations in Odor Perception and Memory, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 223–251. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63350-7.00009-7>
- Kelsch, W., Lin, C.-W., Lois, C., 2008. Sequential development of synapses in dendritic domains during adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 16803–16808. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807970105>
- Kelsch, W., Lin, C.-W., Mosley, C.P., Lois, C., 2009. A Critical Period for Activity-Dependent Synaptic Development during Olfactory Bulb Adult Neurogenesis. *J. Neurosci.* 29, 11852–11858. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2406-09.2009>
- Kelsch, W., Sim, S., Lois, C., 2010. Watching Synaptogenesis in the Adult Brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 33, 131–149. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153252>
- Kemp, A., Manahan-Vaughan, D., 2008. The Hippocampal CA1 Region and Dentate Gyrus Differentiate between Environmental and Spatial Feature Encoding through Long-Term Depression. *Cereb. Cortex* 18, 968–977. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm136>
- Kempadoo, K.A., Mosharov, E.V., Choi, S.J., Sulzer, D., Kandel, E.R., 2016. Dopamine release from the locus coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113, 14835–14840. <https://doi.org/10.1073/pnas.1616515114>
- Kempermann, G., Kuhn, H.G., Gage, F.H., 1997. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386, 493–495. <https://doi.org/10.1038/386493a0>
- Kishikawa, M., Iseki, M., Nishimura, M., Sekine, I., Fujii, H., 1990. A histopathological study on senile changes in the human olfactory bulb. *Acta Pathol. Jpn.* 40, 255–260.

- Klimova, B., Valis, M., Kuca, K., 2017. Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clin. Interv. Aging* 12, 903–910. <https://doi.org/10.2147/CIA.S132963>
- Kondo, M., Takei, Y., Hirokawa, N., 2012. Motor Protein KIF1A Is Essential for Hippocampal Synaptogenesis and Learning Enhancement in an Enriched Environment. *Neuron* 73, 743–757. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.020>
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara, K., Miyashita, Y., 1998. Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nat. Neurosci.* 1, 80–84. <https://doi.org/10.1038/283>
- Kraemer, S., Apfelbach, R., 2004. Olfactory sensitivity, learning and cognition in young adult and aged male Wistar rats. *Physiol. Behav.* 81, 435–442. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.01.012>
- Krmpotić-Nemanić, J., 1969. Presbycusis, presbystasis and presbyosmia as consequences of the analogous biological process. *Acta Otolaryngol.* (Stockh.).
- Kubis, N., Faucheux, B.A., Ransmayr, G., Damier, P., Duyckaerts, C., Henin, D., Forette, B., Le Charpentier, Y., Hauw, J.-J., Agid, Y., Hirsch, E.C., 2000. Preservation of midbrain catecholaminergic neurons in very old human subjects. *Brain* 123, 366–373. <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.366>
- Kulkarni, V.A., Jha, S., Vaidya, V.A., 2002. Depletion of norepinephrine decreases the proliferation, but does not influence the survival and differentiation, of granule cell progenitors in the adult rat hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 16, 2008–2012. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02268.x>
- Kumar, A., Rani, A., Tchigranova, O., Lee, W.-H., Foster, T.C., 2012. Influence of late-life exposure to environmental enrichment or exercise on hippocampal function and CA1 senescent physiology. *Neurobiol. Aging* 33, 828.e1–828.e17. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.023>
- Lagier, S., 2004. Interplay between Local GABAergic Interneurons and Relay Neurons Generates Oscillations in the Rat Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* 24, 4382–4392. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5570-03.2004>
- Lagier, S., Panzanelli, P., Russo, R.E., Nissant, A., Bathellier, B., Sassoè-Pognetto, M., Fritschy, J.-M., Lledo, P.-M., 2007. GABAergic inhibition at dendrodendritic synapses tunes oscillations in the olfactory bulb. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 7259–7264. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701846104>
- Lalonde-Parsi, M.-J., Lamontagne, A., 2015. Perception of Self-Motion and Regulation of Walking Speed in Young-Old Adults. *Motor Control* 19, 191–206. <https://doi.org/10.1123/mc.2014-0010>
- Lapiz, M.D.S., Morilak, D.A., 2006. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience* 137, 1039–1049. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.09.031>

- Larsson, M., 2004. Demographic and Cognitive Predictors of Cued Odor Identification: Evidence from a Population-based Study. *Chem. Senses* 29, 547–554. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh059>
- Larsson, M., Bäckman, L., 1998. Modality memory across the adult life span: evidence for selective age-related olfactory deficits. *Exp. Aging Res.* 24, 63–82.
- Larsson, M., Farde, L., Hummel, T., Witt, M., Lindroth, N.E., Bäckman, L., 2009. Age-related loss of olfactory sensitivity: Association to dopamine transporter binding in putamen. *Neuroscience* 161, 422–426. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.074>
- Larsson, M., Öberg, C., Bäckman, L., 2006. Recollective experience in odor recognition: Influences of adult age and familiarity. *Psychol. Res. Psychol. Forsch.* 70, 68–75. <https://doi.org/10.1007/s00426-004-0190-9>
- LaSarge, C.L., Montgomery, K.S., Tucker, C., Slaton, G.S., Griffith, W.H., Setlow, B., Bizon, J.L., 2007. Deficits across multiple cognitive domains in a subset of aged Fischer 344 rats. *Neurobiol. Aging* 28, 928–936. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.04.010>
- Lazarini, F., Lledo, P.-M., 2011. Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci.* 34, 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.09.006>
- Lee, A.C., Tian, H., Grosmaître, X., Ma, M., 2009. Expression Patterns of Odorant Receptors and Response Properties of Olfactory Sensory Neurons in Aged Mice. *Chem. Senses* 34, 695–703. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp056>
- Lee, Y., Grady, C.L., Habak, C., Wilson, H.R., Moscovitch, M., 2011. Face processing changes in normal aging revealed by fMRI adaptation. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 3433–3447. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00026
- Lemon, N., Aydin-Abidin, S., Funke, K., Manahan-Vaughan, D., 2009. Locus Coeruleus Activation Facilitates Memory Encoding and Induces Hippocampal LTD that Depends on α -Adrenergic Receptor Activation. *Cereb. Cortex* 19, 2827–2837. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp065>
- Lepousez, G., Nissant, A., Bryant, A.K., Gheusi, G., Greer, C.A., Lledo, P.-M., 2014. Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 13984–13989. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404991111>
- Lester, A.W., Moffat, S.D., Wiener, J.M., Barnes, C.A., Wolbers, T., 2017. The Aging Navigational System. *Neuron* 95, 1019–1035. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.037>
- Li, S., Jin, M., Zhang, D., Yang, T., Koeglsperger, T., Fu, H., Selkoe, D.J., 2013. Environmental Novelty Activates β 2-Adrenergic Signaling to Prevent the Impairment of Hippocampal LTP by A β Oligomers. *Neuron* 77, 929–941. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.040>
- Li, S.-C., Chicherio, C., Nyberg, L., von Oertzen, T., Nagel, I.E., Papenberg, G., Sander, T., Heekeren, H.R., Lindenberger, U., Bäckman, L., 2010. Ebbinghaus revisited: influences of the BDNF Val66Met polymorphism on backward serial recall are modulated by human aging. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2164–2173. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21374>

- Lim, D.A., Alvarez-Buylla, A., 2016. The Adult Ventricular–Subventricular Zone (V–SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 8. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018820>
- Linster, C., 2018. Cellular and network processes of noradrenergic modulation in the olfactory system. *Brain Res.* <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.008>
- Linster, C., Cleland, T.A., 2016. Neuromodulation of olfactory transformations [WWW Document]. URL https://ac-els-cdn-com.insb.bib.cnrs.fr/S0959438816300915/1-s2.0-S0959438816300915-main.pdf?_tid=bb564be2-fee7-4df5-8651-de7e3f6b0178&acdnat=1537189221_62f532bdecabbfa382d00c98d24c0c47 (accessed 9.17.18).
- Linster, C., Gervais, R., 1996. Investigation of the role of interneurons and their modulation by centrifugal fibers in a neural model of the olfactory bulb. *J. Comput. Neurosci.* 3, 225–246. <https://doi.org/10.1007/BF00161133>
- Linster, C., Hasselmo, M., 1999. Behavioral Responses to Aliphatic Aldehydes Can Be Predicted From Known Electrophysiological Responses of Mitral Cells in the Olfactory Bulb. *Physiol. Behav.* 66, 497–502. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00324-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00324-2)
- Linster, C., Hasselmo, M., 1997. Modulation of inhibition in a model of olfactory bulb reduces overlap in the neural representation of olfactory stimuli. *Behav. Brain Res.* 84, 117–127. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(97\)83331-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(97)83331-1)
- Linster, C., Johnson, B., Morse, A., Yue, E., Leon, M., 2002. Spontaneous versus Reinforced Olfactory Discriminations. *J. Neurosci.* 22, 6842–6845. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-16-06842.2002>
- Linster, C., Menon, A.V., Singh, C., Wilson, D.A., 2009. Odor-specific habituation arises from interaction of afferent synaptic adaptation and intrinsic synaptic potentiation in olfactory cortex. *Learn. Mem.* 16, 452–459. <https://doi.org/10.1101/lm.1403509>
- Linster, C., Nai, Q., Ennis, M., 2011. Nonlinear effects of noradrenergic modulation of olfactory bulb function in adult rodents. *J. Neurophysiol.* 105, 1432–1443. <https://doi.org/10.1152/jn.00960.2010>
- Litaudon, P., Datiche, F., Cattarelli, M., 1997. Optical recording of the rat piriform cortex activity. *Prog. Neurobiol.* 52, 485–510. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(97\)00027-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(97)00027-0)
- Lois, C., Alvarez-Buylla, A., 1994. Long-Distance Neuronal Migration in the Adult Mammalian Brain 264, 5.
- Loo, A.T., Youngentob, S.L., Kent, P.F., Schwob, J.E., 1996. The aging olfactory epithelium: Neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity. *Int. J. Dev. Neurosci.* 14, 881–900. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(96\)00046-9](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(96)00046-9)
- Loughlin, S.E., Foote, S.L., Grzanna, R., 1986. Efferent projections of nucleus locus coeruleus: Morphologic subpopulations have different efferent targets. *Neuroscience* 18, 307–319. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(86\)90156-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(86)90156-9)

- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., Schmiedek, F., 2010. A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychol. Bull.* 136, 659–676. <https://doi.org/10.1037/a0020080>
- Loy, 1980. Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation [WWW Document]. URL <https://onlinelibrary-wiley-com.gate2.inist.fr/doi/epdf/10.1002/cne.901890406> (accessed 8.24.18).
- Luine, V., Bowling, D., Hearn, M., 1990. Spatial memory deficits in aged rats: contributions of monoaminergic systems. *Brain Res.* 537, 271–278. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90368-L](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90368-L)
- Madden, D.J., Whiting, W.L., Huettel, S.A., White, L.E., MacFall, J.R., Provenzale, J.M., 2004. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *NeuroImage* 21, 1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.004>
- Maggi, L., Scianni, M., Branchi, I., D'Andrea, I., Lauro, C., Limatola, C., 2011. CX3CR1 Deficiency Alters Hippocampal-Dependent Plasticity Phenomena Blunting the Effects of Enriched Environment. *Front. Cell. Neurosci.* 5. <https://doi.org/10.3389/fncel.2011.00022>
- Maggil, A., Schmidt, M.J., Ghetti, B., Ennal', S.J., 1979. Effect of aging on neurotransmitter receptor binding in rat and human brain. Vol . 7.
- Mahncke, H.W., Connor, B.B., Appelman, J., Ahsanuddin, O.N., Hardy, J.L., Wood, R.A., Joyce, N.M., Boniske, T., Atkins, S.M., Merzenich, M.M., 2006. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: A randomized, controlled study. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 12523–12528. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605194103>
- Malik, R., Chattarji, S., 2012. Enhanced intrinsic excitability and EPSP-spike coupling accompany enriched environment-induced facilitation of LTP in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 107, 1366–1378. <https://doi.org/10.1152/jn.01009.2011>
- Maliković, J., Feyissa, D.D., Hussein, A.M., Höger, H., Lubec, G., Korz, V., 2018. Moderate Differences in Feeding Diets Largely Affect Motivation and Spatial Cognition in Adult and Aged but Less in Young Male Rats. *Front. Aging Neurosci.* 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00249>
- Manaye, K.F., McIntire, D.D., Mann, D.M.A., German, D.C., 1995. Locus coeruleus cell loss in the aging human brain: A non-random process. *J. Comp. Neurol.* 358, 79–87. <https://doi.org/10.1002/cne.903580105>
- Mandairon, N., Didier, A., Linster, C., 2008a. Odor enrichment increases interneurons responsiveness in spatially defined regions of the olfactory bulb correlated with perception. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90, 178–184. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.02.008>
- Mandairon, N., Kuczewski, N., Kermen, F., Forest, J., Midroit, M., Richard, M., Thevenet, M., Sacquet, J., Linster, C., Didier, A., 2018. Opposite regulation of inhibition by adult-born granule cells during implicit versus explicit olfactory learning. *eLife* 7, e34976. <https://doi.org/10.7554/eLife.34976>

- Mandaïron, N., Linster, C., 2009. Odor Perception and Olfactory Bulb Plasticity in Adult Mammals. *J. Neurophysiol.* 101, 2204–2209. <https://doi.org/10.1152/jn.00076.2009>
- Mandaïron, N., Peace, S., Karnow, A., Kim, J., Ennis, M., Linster, C., 2008b. Noradrenergic modulation in the olfactory bulb influences spontaneous and reward-motivated discrimination, but not the formation of habituation memory. *Eur. J. Neurosci.* 27, 1210–1219. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06101.x>
- Mandaïron, N., Peace, S.T., Boudadi, K., Boxhorn, C.E., Narla, V.A., Suffis, S.D., Cleland, T.A., 2011a. Compensatory responses to age-related decline in odor quality acuity: Cholinergic neuromodulation and olfactory enrichment. *Neurobiol. Aging* 32, 2254–2265. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.024>
- Mandaïron, N., Sacquet, J., Jourdan, F., Didier, A., 2006a. Long-term fate and distribution of newborn cells in the adult mouse olfactory bulb: Influences of olfactory deprivation. *Neuroscience* 141, 443–451. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.03.066>
- Mandaïron, N., Stack, C., Kiselycznyk, C., Linster, C., 2006b. Broad activation of the olfactory bulb produces long-lasting changes in odor perception. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 13543–13548. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602750103>
- Mandaïron, N., Stack, C., Linster, C., 2006c. Olfactory enrichment improves the recognition of individual components in mixtures. *Physiol. Behav.* 89, 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.07.013>
- Mandaïron, N., Sultan, S., Nouvian, M., Sacquet, J., Didier, A., 2011b. Involvement of Newborn Neurons in Olfactory Associative Learning? The Operant or Non-operant Component of the Task Makes All the Difference. *J. Neurosci.* 31, 12455–12460. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2919-11.2011>
- Mandaïron, N., Sultan, S., Rey, N., Kermen, F., Moreno, M., Busto, G., Farget, V., Messaoudi, B., Thevenet, M., Didier, A., 2009. A computer-assisted odorized hole-board for testing olfactory perception in mice. *J. Neurosci. Methods* 180, 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.04.008>
- Manella, L.C., Petersen, N., Linster, C., 2017. Stimulation of the Locus Ceruleus Modulates Signal-to-Noise Ratio in the Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* 37, 11605–11615. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2026-17.2017>
- Marchetti, E., Jacquet, M., Escoffier, G., Miglioratti, M., Dumuis, A., Bockaert, J., Roman, F.S., 2011. Enhancement of reference memory in aged rats by specific activation of 5-HT₄ receptors using an olfactory associative discrimination task. *Brain Res.* 1405, 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.020>
- Margrie, T.W., Schaefer, A.T., 2003. Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigour in a mammalian sensory system. *J. Physiol.* 546, 363–374. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.031245>

- Martin, C., Ravel, N., 2014. Beta and gamma oscillatory activities associated with olfactory memory tasks: different rhythms for different functional networks? *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00218>
- Martin, S.J., Morris, R.G.M., 2002. New life in an old idea: The synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus* 12, 609–636. <https://doi.org/10.1002/hipo.10107>
- Masuda, T., Nakagawa, S., Boku, S., Nishikawa, H., Takamura, N., Kato, A., Inoue, T., Koyama, T., 2012. Noradrenaline increases neural precursor cells derived from adult rat dentate gyrus through beta2 receptor. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 36, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.08.019>
- Mather, M., Clewett, D., Sakaki, M., Harley, C.W., 2016. Norepinephrine ignites local hot spots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behav. Brain Sci.* 39, e200. <https://doi.org/10.1017/S0140525X15000667>
- Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G.C.R., Nemoto, T., Miyashita, Y., Iino, M., Kasai, H., 2001. Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nat. Neurosci.* 4, 1086–1092. <https://doi.org/10.1038/nn736>
- Matthies, H., Ruethrich, H., Ott, T., Matthies, H.K., Matthies, R., 1986. Low frequency perforant path stimulation as a conditioned stimulus demonstrates correlations between long-term synaptic potentiation and learning. *Physiol. Behav.* 36, 811–821. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90436-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90436-1)
- McCune, S.K., Voigt, M.M., Hill, J.M., 1993. Expression of multiple alpha adrenergic receptor subtype messenger RNAs in the adult rat brain. *Neuroscience* 57, 143–151. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90116-W](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90116-W)
- McGaughy, J., Ross, R.S., Eichenbaum, H., 2008. Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience* 153, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.064>
- McLean, J.H., Shipley, M.T., Nickell, W.T., Aston-Jones, G., Reyher, C.K.H., 1989. Chemoanatomical organization of the noradrenergic input from locus coeruleus to the olfactory bulb of the adult rat. *J. Comp. Neurol.* 285, 339–349. <https://doi.org/10.1002/cne.902850305>
- Merrill, D.A., Chiba, A.A., Tuszynski, M.H., 2001. Conservation of neuronal number and size in the entorhinal cortex of behaviorally characterized aged rats. *J. Comp. Neurol.* 438, 445–456. <https://doi.org/10.1002/cne.1327>
- Merrill, D.A., Roberts, J.A., Tuszynski, M.H., 2000. Conservation of neuron number and size in entorhinal cortex layers II, III, and V/VI of aged primates. *J. Comp. Neurol.* 422, 396–401. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000703\)422:3<396::AID-CNE6>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000703)422:3<396::AID-CNE6>3.0.CO;2-R)
- Miller, D.I., Taler, V., Davidson, P.S.R., Messier, C., 2012. Measuring the impact of exercise on cognitive aging: methodological issues. *Neurobiol. Aging* 33, 622.e29–622.e43. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.020>
- Miller, J.A., Zahniser, N.R., 1988. Quantitative Autoradiographic Analysis of ¹²⁵I-Pindolol Binding in Fischer 344 Rat Brain: Changes in fl-Adrenergic Receptor Density With Aging 6.

- Mirich, J.M., Williams, Berlau, Brunjes, 2002. Comparative Study of Aging in the Mouse Olfactory Bulb. *J. Comp. Neurol.*
- Mirzadeh, Z., Merkle, F.T., Soriano-Navarro, M., Garcia-Verdugo, J.M., Alvarez-Buylla, A., 2008. Neural Stem Cells Confer Unique Pinwheel Architecture to the Ventricular Surface in Neurogenic Regions of the Adult Brain. *Cell Stem Cell* 3, 265–278.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.004>
- Mitrano, D.A., Pare, J.-F., Smith, Y., Weinschenker, D., 2014. D1-dopamine and α 1-adrenergic receptors co-localize in dendrites of the rat prefrontal cortex. *Neuroscience* 258, 90–100.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.002>
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R.M., DiNardo, L.J., Reiter, E.R., 2001. Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* 127, 497–503. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497>
- Mobley, A.S., Rodriguez-Gil, D.J., Imamura, F., Greer, C.A., 2014. Aging in the olfactory system. *Trends Neurosci.* 37, 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.11.004>
- Moffat, S.D., 2009. Aging and Spatial Navigation: What Do We Know and Where Do We Go? *Neuropsychol. Rev.* 19, 478–489. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9120-3>
- Molteni, R., Ying, Z., Gómez-Pinilla, F., 2002. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur. J. Neurosci.* 16, 1107–1116. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02158.x>
- Moore, C.I., Browning, M.D., Rose, G.M., 1993. Hippocampal plasticity induced by primed burst, but not long-term potentiation, stimulation is impaired in area CA1 of aged fischer 344 rats. *Hippocampus* 3, 57–66. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030106>
- Mora-Gallegos, A., Rojas-Carvajal, M., Salas, S., Saborío-Arce, A., Fornaguera-Trías, J., Brenes, J.C., 2015. Age-dependent effects of environmental enrichment on spatial memory and neurochemistry. *Neurobiol. Learn. Mem.* 118, 96–104.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.11.012>
- Moreno, M., Richard, M., Landrein, B., Sacquet, J., Didier, A., Mandairon, N., 2014. Alteration of olfactory perceptual learning and its cellular basis in aged mice. *Neurobiol. Aging* 35, 680–691.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.034>
- Moreno, M.M., Bath, K., Kuczewski, N., Sacquet, J., Didier, A., Mandairon, N., 2012. Action of the Noradrenergic System on Adult-Born Cells Is Required for Olfactory Learning in Mice. *J. Neurosci.* 32, 3748–3758. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6335-11.2012>
- Moreno, M.M., Linstner, C., Escanilla, O., Sacquet, J., Didier, A., Mandairon, N., 2009. Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 17980–17985.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0907063106>
- Moreno-Castilla, P., Pérez-Ortega, R., Violante-Soria, V., Balderas, I., Bermúdez-Rattoni, F., 2017. Hippocampal release of dopamine and norepinephrine encodes novel contextual information. *Hippocampus* 27, 547–557. <https://doi.org/10.1002/hipo.22711>

- Mori, K., 1999. The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information. *Science* 286, 711–715. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.711>
- Mori, K., Sakano, H., 2011. How Is the Olfactory Map Formed and Interpreted in the Mammalian Brain? *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 467–499. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-112210-112917>
- Morris, R., 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci. Methods* 11, 47–60. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
- Morrison, J.H., 1997. Life and Death of Neurons in the Aging Brain. *Science* 278, 412–419. <https://doi.org/10.1126/science.278.5337.412>
- Mouton, P.R., Pakkenberg, B., Gundersen, H.J.G., Price, D.L., 1994. Absolute number and size of pigmented locus coeruleus neurons in young and aged individuals. *J. Chem. Neuroanat.* 7, 185–190. [https://doi.org/10.1016/0891-0618\(94\)90028-0](https://doi.org/10.1016/0891-0618(94)90028-0)
- Mulder, C.K., Gerkema, M.P., Zee, V.D., A, E., 2013. Circadian clocks and memory: time-place learning. *Front. Mol. Neurosci.* 6. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2013.00008>
- Mulder, C.K., Reckman, G.A.R., Gerkema, M.P., Van der Zee, E.A., 2015. Time–place learning over a lifetime: absence of memory loss in trained old mice. *Learn. Mem.* 22, 278–288. <https://doi.org/10.1101/lm.037440.114>
- Murai, T., Okuda, S., Tanaka, T., Ohta, H., 2007. Characteristics of object location memory in mice: Behavioral and pharmacological studies. *Physiol. Behav.* 90, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.013>
- Murphy, C., 1983. Age-related Effects on the Threshold, Psychophysical Function, and Pleasantness of Menthol. *J. Gerontol.* 38, 217–222. <https://doi.org/10.1093/geronj/38.2.217>
- Nacke, L.E., Nacke, A., Lindley, C.A., 2009. Brain training for silver gamers: effects of age and game form on effectiveness, efficiency, self-assessment, and gameplay experience. *Cyberpsychology Behav. Impact Internet Multimed. Virtual Real. Behav. Soc.* 12, 493–499. <https://doi.org/10.1089/cpb.2009.0013>
- Nagao, H., Yamaguchi, M., Takahashi, Y., Mori, K., 2002. Grouping and representation of odorant receptors in domains of the olfactory bulb sensory map. *Microsc. Res. Tech.* 58, 168–175. <https://doi.org/10.1002/jemt.10146>
- Nagayama, S., Homma, R., Imamura, F., 2014. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Front. Neural Circuits* 8. <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00098>
- Nagel, I.E., Preuschhof, C., Li, S.-C., Nyberg, L., Bäckman, L., Lindenberger, U., Heekeren, H.R., 2011. Load Modulation of BOLD Response and Connectivity Predicts Working Memory Performance in Younger and Older Adults. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 2030–2045. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21560>
- Nagel, I.E., Preuschhof, C., Li, S.-C., Nyberg, L., Bäckman, L., Lindenberger, U., Heekeren, H.R., 2009. Performance level modulates adult age differences in brain activation during spatial

working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 22552–22557.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0908238106>

Nai, Q., Dong, H.-W., Hayar, A., Linster, C., Ennis, M., 2009. Noradrenergic Regulation of GABAergic Inhibition of Main Olfactory Bulb Mitral Cells Varies as a Function of Concentration and Receptor Subtype. *J. Neurophysiol.* 101, 2472–2484.
<https://doi.org/10.1152/jn.91187.2008>

Naka, F., Shiga, T., Yaguchi, M., Okado, N., 2002. An enriched environment increases noradrenaline concentration in the mouse brain. *Brain Res.* 924, 124–126.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)03257-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)03257-7)

Nakashima, T., Kimmelman, C., Snow, J.J., 1984. Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium.

Neidl, R., Schneider, A., Bousiges, O., Majchrzak, M., Barbelivien, A., de Vasconcelos, A.P., 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. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3239-15.2016>

Newton, I.G., Forbes, M.E., Linville, M.C., Pang, H., Tucker, E.W., Riddle, D.R., Brunso-Bechtold, J.K., 2008. Effects of aging and caloric restriction on dentate gyrus synapses and glutamate receptor subunits. *Neurobiol. Aging* 29, 1308–1318.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.009>

Nicholson, D.A., Yoshida, R., Berry, R., Gallagher, M., Geinisman, Y., 2004. Reduction in Size of Perforated Postsynaptic Densities in Hippocampal Axospinous Synapses and Age-Related Spatial Learning Impairments. *J. Neurosci.* 24, 7648–7653. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1725-04.2004>

Nicolle, M.M., Prescott, S., Bizon, J.L., 2003. Emergence of a Cue Strategy Preference on the Water Maze Task in Aged C57B6 × SJL F1 Hybrid Mice.

Nissant, A., Bardy, C., Katagiri, H., Murray, K., Lledo, P.-M., 2009. Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* 12, 728–730.
<https://doi.org/10.1038/nn.2298>

Nithianantharajah, J., Hannan, A.J., 2009. The neurobiology of brain and cognitive reserve: Mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog. Neurobiol.* 89, 369–382.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.10.001>

Nordin, S., Murphy, C., 1998. Odor Memory in Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855, 686–693. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10646.x>

Novitskaya, Y., Sara, S.J., Logothetis, N.K., Eschenko, O., 2016. Ripple-triggered stimulation of the locus coeruleus during post-learning sleep disrupts ripple/spindle coupling and impairs memory consolidation. *Learn. Mem.* 23, 238–248. <https://doi.org/10.1101/lm.040923.115>

Novkovic, T., Mittmann, Manahan-Vaughan, 2015. BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment. [WWW

Document]. URL <https://onlinelibrary-wiley-com.insb.bib.cnrs.fr/doi/epdf/10.1002/hipo.22342> (accessed 9.13.18).

Nusser, Z., Kay, L.M., Laurent, G., Homanics, G.E., Mody, I., 2001. Disruption of GABA_A Receptors on GABAergic Interneurons Leads to Increased Oscillatory Power in the Olfactory Bulb Network. *J. Neurophysiol.* 86, 2823–2833. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.6.2823>

Nyberg et al. - 2012 - Memory aging and brain maintenance.pdf, n.d.

Nyberg, L., Backman, L., Erngrund, K., Nilsson, L.-G., Olofsson, U., 1996. Age Differences in Episodic Memory, Semantic Memory, and Priming: Relationships to Demographic, Intellectual, and Biological Factors. *J. Gerontol. Psychol. Sci.*

Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., Bäckman, L., 2012. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn. Sci.* 16, 292–305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.005>

Nyberg, L., Maitland, S.B., Rönnlund, M., Bäckman, L., Dixon, R.A., Wahlin, Å., Nilsson, L.-G., 2003. Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychol. Aging* 18, 149–160. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.1.149>

O'Donnell, J., Ding, F., Nedergaard, M., 2015. Distinct functional states of astrocytes during sleep and wakefulness: Is norepinephrine the master regulator? *Curr. Sleep Med. Rep.* 1, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s40675-014-0004-6>

Oke, A.F., Adams, R.N., 1978. Selective attention dysfunctions in adult rats neonatally treated with 6-hydroxydopamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 9, 429–432. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(78\)90036-9](https://doi.org/10.1016/0091-3057(78)90036-9)

Okutani, F., Kaba, H., Takahashi, S., Seto, K., 1998. The biphasic effects of locus coeruleus noradrenergic activation on dendrodendritic inhibition in the rat olfactory bulb. *Brain Res.* 783, 272–279. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01371-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01371-1)

Oler, J.A., Markus, E.J., 2000. Age-related deficits in the ability to encode contextual change: A place cell analysis. *Hippocampus* 10, 338–350. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:3<338::AID-HIPO14>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:3<338::AID-HIPO14>3.0.CO;2-Y)

Olton, D.S., 1987. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiol. Behav.* 40, 793–797. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(87\)90286-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90286-1)

Omori, M., Yamada, H., Murata, T., Sadato, N., Tanaka, M., Ishii, Y., Isaki, K., Yonekura, Y., 1999. Neuronal substrates participating in attentional set-shifting of rules for visually guided motor selection: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Neurosci. Res.* 33, 317–323. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(99\)00022-X](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(99)00022-X)

O'Sullivan, M., Jones, D.K., Summers, P.E., Morris, R.G., Williams, S.C.R., Markus, H.S., 2001. Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 57, 632–638. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.4.632>

Owsley, C., 2016. Vision and Aging. *Annu. Rev. Vis. Sci.* 2, 255–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-111815-114550>

- Page, T.L., Einstein, M., Duan, H., He, Y., Flores, T., Rolshud, D., Erwin, J.M., Wearne, S.L., Morrison, J.H., Hof, P.R., 2002. Morphological alterations in neurons forming corticocortical projections in the neocortex of aged Patas monkeys. *Neurosci. Lett.* 317, 37–41.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02428-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02428-4)
- Pandipati, S., Schoppa, N.E., 2012. Age-dependent adrenergic actions in the main olfactory bulb that could underlie an olfactory-sensitive period. *J. Neurophysiol.* 108, 1999–2007.
<https://doi.org/10.1152/jn.00322.2012>
- Pang, T.Y.C., Hannan, A.J., 2013. Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity. *Neuropharmacology* 64, 515–528.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.029>
- Park, D.C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N.S., Smith, A.D., Smith, P.K., 2002. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol. Aging* 17, 299–320.
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.2.299>
- Park, D.C., Reuter-Lorenz, P., 2009. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annu. Rev. Psychol.* 60, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Patel, R.C., Larson, J., 2009. Impaired olfactory discrimination learning and decreased olfactory sensitivity in aged C57Bl/6 mice. *Neurobiol. Aging* 30, 829–837.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.007>
- Pattwell, S.S., Bath, K.G., Perez-Castro, R., Lee, F.S., Chao, M.V., Ninan, I., 2012. The BDNF Val66Met polymorphism impairs synaptic transmission and plasticity in the infralimbic medial prefrontal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 2410–2421.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5205-11.2012>
- Persson, J., Pudas, S., Lind, J., Kauppi, K., Nilsson, L.-G., Nyberg, L., 2012. Longitudinal Structure-Function Correlates in Elderly Reveal MTL Dysfunction with Cognitive Decline. *Cereb. Cortex* 22, 2297–2304. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr306>
- Peters, A., Sethares, C., Luebke, J.I., 2008. Synapses are lost during aging in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience* 152, 970–981.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.07.014>
- Petreanu, L., Alvarez-Buylla, A., 2002. Maturation and Death of Adult-Born Olfactory Bulb Granule Neurons: Role of Olfaction. *J. Neurosci.* 22, 6106–6113.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-14-06106.2002>
- Phillips, C., 2017. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast.* 2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/3589271>
- Pieribone, A., Nicholas, P., Dagerlind, A., 1994. Distribution of α_1 Adrenoceptors in Rat Brain Revealed by in situ Hybridization Experiments Utilizing Subtype-Specific Probes 17.
- Pitsikas, N., Carli, M., Fidecka, S., Algeri, S., 1990. Effect of life-long hypocaloric diet on age-related changes in motor and cognitive behavior in a rat population. *Neurobiol. Aging* 11, 417–423. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(90\)90008-N](https://doi.org/10.1016/0197-4580(90)90008-N)

Platel, J.-C., Dave, K.A., Gordon, V., Lacar, B., Rubio, M.E., Bordey, A., 2010. NMDA Receptors Activated by Subventricular Zone Astrocytic Glutamate Are Critical for Neuroblast Survival Prior to Entering a Synaptic Network. *Neuron* 65, 859–872. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.009>

Ponti, G., Obernier, K., Alvarez-Buylla, A., 2013. Lineage progression from stem cells to new neurons in the adult brain ventricular-subventricular zone. *Cell Cycle* 12, 1649–1650. <https://doi.org/10.4161/cc.24984>

Prediger, R.D.S., Batista, L.C., Takahashi, R.N., 2005. Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats. *Neurobiol. Aging* 26, 957–964. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.012>

Quiñones-Hinojosa, A., Sanai, N., Soriano-Navarro, M., Gonzalez-Perez, O., Mirzadeh, Z., Gil-Perotin, S., Romero-Rodriguez, R., Berger, M.S., Garcia-Verdugo, J.M., Alvarez-Buylla, A., 2006. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: A niche of neural stem cells. *J. Comp. Neurol.* 494, 415–434. <https://doi.org/10.1002/cne.20798>

Rajkowski, J., Kubiak, P., Aston-Jones, G., 1994. Locus coeruleus activity in monkey: Phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Res. Bull.* 35, 607–616. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)90175-9)

Ramos, B.P., Birnbaum, S.G., Lindenmayer, I., Newton, S.S., Duman, R.S., Arnsten, A.F.T., 2003. Dysregulation of Protein Kinase A Signaling in the Aged Prefrontal Cortex: New Strategy for Treating Age-Related Cognitive Decline 11.

Rampon, C., Tang, Y.P., Goodhouse, J., Shimizu, E., Kyin, M., Tsien, J.Z., 2000. Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nat. Neurosci.* 3, 238–244.

Rapp, P.R., Deroche, P., Mao, Y., Burwell, R., 2002. Neuron Number in the Parahippocampal Region is Preserved in Aged Rats with Spatial Learning Deficits. *Cereb. Cortex* 12, 1171–1179. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.11.1171>

Rapp, P.R., Gallagher, M., 1996. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 9926–9930. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9926>

Rawson, N.E., Gomez, G., Cowart, B., Restrepo, D., 1998. The Use of Olfactory Receptor Neurons (ORNs) from Biopsies to Study Changes in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855, 701–707. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10648.x>

Raz, N., Ghisletta, P., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Lindenberger, U., 2010. Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences. *NeuroImage* 51, 501–511. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.020>

Rea, I.M., 2017. Towards ageing well: Use it or lose it: Exercise, epigenetics and cognition. *Biogerontology* 18, 679–691. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9719-3>

Reuter-Lorenz, P.A., Cappell, K.A., 2008. Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 17, 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>

- Rey, N.L., Sacquet, J., Veyrac, A., Jourdan, F., Didier, A., 2012. Behavioral and cellular markers of olfactory aging and their response to enrichment. *Neurobiol. Aging* 33, 626.e9-626.e23. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.026>
- Rhodes, M.G., 2004. Age-Related Differences in Performance on the Wisconsin Card Sorting Test: A Meta-Analytic Review. *Psychol. Aging* 19, 482-494. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.3.482>
- Richard, M.B., Taylor, S.R., Greer, C.A., 2010. Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 15613-15618. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007931107>
- Ridderinkhof, K.R., Span, M.M., van der Molen, M.W., 2002. Perseverative Behavior and Adaptive Control in Older Adults: Performance Monitoring, Rule Induction, and Set Shifting. *Brain Cogn.* 49, 382-401. <https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1506>
- Rioult-Pedotti, M.-S., Friedman, D., Hess, G., Donoghue, J.P., 1998. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat. Neurosci.* 1, 230-234. <https://doi.org/10.1038/678>
- Robertson, I.H., 2013. A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 34, 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.019>
- Robinson, D.W., Sutton, G.J., 1979. Age effect in hearing - a comparative analysis of published threshold data. *Audiol. Off. Organ Int. Soc. Audiol.* 18, 320-334.
- Rochefort, C., Gheusi, G., Vincent, J.-D., Lledo, P.-M., 2002. Enriched Odor Exposure Increases the Number of Newborn Neurons in the Adult Olfactory Bulb and Improves Odor Memory. *J. Neurosci.* 22, 2679-2689. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02679.2002>
- Rochet, M., El-Hage, W., Richa, S., Kazour, F., Atanasova, B., 2018. Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sci.* 8. <https://doi.org/10.3390/brainsci8050080>
- Rodgers, M.K., Sindone, J.A., Moffat, S.D., 2012. Effects of age on navigation strategy. *Neurobiol. Aging* 33, 202.e15-202.e22. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.021>
- Roditi, R.E., Crane, B.T., 2012. Supra-threshold Asymmetries in Human Motion Perception. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Exp. Cerebrale* 219, 369-379. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3099-3>
- Rogan, M.T., Stäubli, U.V., LeDoux, J.E., 1997. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* 390, 604-607. <https://doi.org/10.1038/37601>
- Rogers, R.D., Andrews, T.C., Grasby, P.M., Brooks, D.J., Robbins, T.W., 2000. Contrasting Cortical and Subcortical Activations Produced by Attentional-Set Shifting and Reversal Learning in Humans. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 142-162. <https://doi.org/10.1162/089892900561931>
- Roman, F.S., Alesci-Lautier, B., Soumireu-Mourat, B., 1996. Age-Related Learning and Memory Deficits in Odor-Reward Association in Rats 10.

- 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. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3>
- Rosenzweig, E.S., Rao, G., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., 1997. Role of temporal summation in age-related long-term potentiation-induction deficits. *Hippocampus* 7, 549–558. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1997\)7:5<549::AID-HIPO10>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:5<549::AID-HIPO10>3.0.CO;2-0)
- Rosenzweig, E.S., Redish, A.D., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., 2003. Hippocampal map realignment and spatial learning. *Nat. Neurosci.* 6, 609–615. <https://doi.org/10.1038/nn1053>
- Rosin, 1996. Distribution of α 2C-adrenergic receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system - Rosin - 1996 - *Journal of Comparative Neurology* - Wiley Online Library [WWW Document]. URL <https://onlinelibrary-wiley-com.insb.bib.cnrs.fr/doi/epdf/10.1002/%28SICI%291096-9861%2819960812%29372%3A1%3C135%3A%3AAID-CNE9%3E3.0.CO%3B2-4> (accessed 9.17.18).
- Rowe, W., Spreekmeester, E., Meaney, M., Quirion, R., Rochford, J., 1998. Reactivity to novelty in cognitively-impaired and cognitively-unimpaired aged rats and young rats. *Neuroscience* 83, 669–680. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00464-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00464-8)
- Sara, S.J., 2009. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 211–223. <https://doi.org/10.1038/nrn2573>
- Sara, S.J., Bouret, S., 2012. Orienting and Reorienting: The Locus Coeruleus Mediates Cognition through Arousal. *Neuron* 76, 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.011>
- Satz, P., Cole, M.A., Hardy, D.J., Rassovsky, Y., 2011. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33, 121–130. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.493151>
- Scarmeas, N., Luchsinger, J.A., Brickman, A.M., Cosentino, S., Schupf, N., Xin-Tang, M., Gu, Y., Stern, Y., 2011. Physical Activity and Alzheimer’s disease course. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 19, 471–481. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181eb00a9>
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K.E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R.L., Sackeim, H.A., Stern, Y., 2003. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage* 19, 1215–1227. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00074-0](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00074-0)
- Schättin, Gennaro, F., Egloff, M., Vogt, S., De Bruin, E.D., 2018. *Frontiers | Physical Activity, Nutrition, Cognition, Neurophysiology, and Short-Time Synaptic Plasticity in Healthy Older Adults: A Cross-Sectional Study | Frontiers in Aging Neuroscience [WWW Document]. Front. Aging Neurosci.* URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00242/full>
- Schiffman, S., Moss, J., Erickson, R., 1976. Thresholds of food odors in the elderly 389–98.
- Schiffman, S., Pasternak, M., 1979. Decreased discrimination of food odors in the elderly. *J. Gerontol.* 73–9.

- Schneider-Garces, N.J., Gordon, B.A., Brumback-Peltz, C.R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B.P., Maclin, E.L., Gratton, G., Fabiani, M., 2010. Span, CRUNCH, and Beyond: Working Memory Capacity and the Aging Brain. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 655–669. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21230>
- Schoenbaum, G., Nugent, S., Saddoris, M.P., Gallagher, M., 2002. Teaching old rats new tricks: age-related impairments in olfactory reversal learning. *Neurobiol. Aging* 23, 555–564. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00343-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00343-8)
- Schoenbaum, G., Roesch, M.R., Stalnaker, T.A., Takahashi, Y.K., 2009. A new perspective on the role of the orbitofrontal cortex in adaptive behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 885–892. <https://doi.org/10.1038/nrn2753>
- Schofield, P., 1999. Alzheimer's Disease and Brain Reserve. *Australas. J. Ageing* 18, 10–14. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6612.1999.tb00081.x>
- Schofield, P.W., Logroscino, G., Andrews, H.F., Albert, S., Stern, Y., 1997. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 49, 30–37.
- Scholz, J., Klein, M.C., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., 2009. Training induces changes in white-matter architecture. *Nat. Neurosci.* 12, 1370–1371. <https://doi.org/10.1038/nn.2412>
- Schwarz, L.A., Luo, L., 2015. Organization of the Locus Coeruleus-Norepinephrine System. *Curr. Biol.* 25, R1051–R1056. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.039>
- Schwarz, L.A., Miyamichi, K., Gao, X.J., Beier, K.T., Weissbourd, B., DeLoach, K.E., Ren, J., Ibanes, S., Malenka, R.C., Kremer, E.J., Luo, L., 2015. Viral-genetic tracing of the input–output organization of a central noradrenergic circuit. *Nature* 524, 88–92. <https://doi.org/10.1038/nature14600>
- Seubert, J., Laukka, E.J., Rizzuto, D., Hummel, T., Fratiglioni, L., Bäckman, L., Larsson, M., 2017. Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 72, 1072–1079. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx054>
- Shamay-Tsoory, S.G., Tomer, R., Goldsher, D., Berger, B.D., Aharon-Peretz, J., 2004. Impairment in Cognitive and Affective Empathy in Patients with JournalofClinicalandExperimentalNeuropsychology Brain Lesions: Anatomical and Cognitive Correlates 17.
- Shao, Y., Mang, J., Li, P., Wang, J., Deng, T., Xu, Z., 2015. Computer-Based Cognitive Programs for Improvement of Memory, Processing Speed and Executive Function during Age-Related Cognitive Decline: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 10, e0130831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130831>
- Sharp, P.E., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., 1985. Enhancement of hippocampal field potentials in rats exposed to a novel, complex environment. *Brain Res.* 339, 361–365. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90105-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90105-2)
- Shi, L., Adams, M.M., Linville, M.C., Newton, I.G., Forbes, M.E., Long, A.B., Riddle, D.R., Brunso-Bechtold, J.K., 2007. Caloric restriction eliminates the aging-related decline in NMDA and AMPA receptor subunits in the rat hippocampus and induces homeostasis. *Exp. Neurol.* 206, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.03.026>

- Ship, J.A., Pearson, J.D., Cruise, L.J., Brant, L.J., Metter, E.J., 1996. Longitudinal Changes in Smell Identification. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 51A, M86–M91.
<https://doi.org/10.1093/gerona/51A.2.M86>
- Shiple, M.T., Halloran, F.J., de la Torre, J., 1985. Surprisingly rich projection from locus coeruleus to the olfactory bulb in the rat. *Brain Res.* 329, 294–299.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)90537-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)90537-2)
- Shirokawa, T., Ishida, Y., Isobe, K., 2003. Age-related changes in the release and uptake activity of presynaptic axon terminals of rat locus coeruleus neurons. *Neurosci. Lett.* 344, 212–214.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00463-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00463-4)
- Shores, M.M., White, S.S., Veith, R.C., Patricia Szot, 1999. Tyrosine hydroxylase mRNA is increased in old age and norepinephrine uptake transporter mRNA is decreased in middle age in locus coeruleus of Brown–Norway rats. *Brain Res.* 826, 143–147.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01200-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01200-7)
- Smith, C., 1942. Age incidence of atrophy of olfactory nerves in man. 589–594.
- Smith, T.D., Adams, M.M., Gallagher, M., Morrison, J.H., Rapp, P.R., 2000. Circuit-Specific Alterations in Hippocampal Synaptophysin Immunoreactivity Predict Spatial Learning Impairment in Aged Rats 7.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., Bosch, B., Villar, A., Bargalló, N., Jurado, M.A., Barrios, M., Molinuevo, J.L., 2009. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Aging* 30, 1114–1124.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>
- Sorel, O., Pennequin, V., 2008. Aging of the Planning process: The role of executive functioning. *Brain Cogn.* 66, 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.07.006>
- Spaniol, J., Grady, C., 2012. Aging and the neural correlates of source memory: over-recruitment and functional reorganization. *Neurobiol. Aging* 33, 425.e3–425.e18.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.005>
- Stanton, P., Sarvey, J., 1985. Depletion of norepinephrine, but not serotonin, reduces long-term potentiation in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *J. Neurosci.* 5, 2169–2176.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.05-08-02169.1985>
- Steffener, J., Brickman, A.M., Rakitin, B.C., Gazes, Y., Stern, Y., 2009. The impact of age-related changes on working memory functional activity. *Brain Imaging Behav.* 3, 142–153.
<https://doi.org/10.1007/s11682-008-9056-x>
- Stein, L.R., O’Dell, K.A., Funatsu, M., Zorumski, C.F., Izumi, Y., 2016. Short-term environmental enrichment enhances synaptic plasticity in hippocampal slices from aged rats. *Neuroscience* 329, 294–305. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.020>
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–2028.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>

- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T.K., Tang, M.X., Wilder, D., Mayeux, R., 1994. Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA* 271, 1004–1010. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510370056032>
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K.E., Hilton, H.J., Flynn, J., Sackeim, H.A., Van Heertum, R.L., 2005. Brain Networks Associated with Cognitive Reserve in Healthy Young and Old Adults. *Cereb. Cortex* 15, 394–402. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh142>
- Stevens, J.C., Cain, W.S., 1987. Old-age deficits in the sense of smell as gauged by thresholds, magnitude matching, and odor identification. *Psychol. Aging* 2, 36–42. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.2.1.36>
- Straube, T., Korz, V., Balschun, D., Frey, J.U., 2003. Requirement of β -adrenergic receptor activation and protein synthesis for LTP-reinforcement by novelty in rat dentate gyrus. *J. Physiol.* 552, 953–960. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049452>
- Stuck, B.A., Frey, S., Freiburg, C., Hörmann, K., Zahnert, T., Hummel, T., 2006. Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin. Neurophysiol.* 117, 1367–1375. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.004>
- Suchy, Y., Kraybill, M.L., Franchow, E., 2011. Instrumental activities of daily living among community-dwelling older adults: discrepancies between self-report and performance are mediated by cognitive reserve. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33, 92–100. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.493148>
- Sullivan, R.M., Stackenwalt, G., Nasr, F., Lemon, C., Wilson, D.A., 2000. Association of an Odor with Activation of Olfactory Bulb Noradrenergic β -Receptors or Locus Coeruleus Stimulation is Sufficient to Produce Learned Approach Responses to that Odor in Neonatal Rats. *Behav. Neurosci.* 114, 957–962.
- Sultan, S., Mandairon, N., Kermen, F., Garcia, S., Sacquet, J., Didier, A., 2010. Learning-dependent neurogenesis in the olfactory bulb determines long-term olfactory memory. *FASEB J.* 24, 2355–2363. <https://doi.org/10.1096/fj.09-151456>
- Suzuki, Y., Critchley, H.D., Suckling, J., Fukuda, R., Williams, S.C., Andrew, C., Howard, R., Ouldred, E., Bryant, C., Swift, C.G., Jackson, S.H., 2001. Functional magnetic resonance imaging of odor identification: the effect of aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 56, M756-760.
- Swanson-Park, J.L., Coussens, C.M., Mason-Parker, S.E., Raymond, C.R., Hargreaves, E.L., Dragunow, M., Cohen, A.S., Abraham, W.C., 1999. A double dissociation within the hippocampus of dopamine D1/D5 receptor and β -adrenergic receptor contributions to the persistence of long-term potentiation 13.
- Takeuchi, T., Duzkiewicz, A.J., Sonneborn, A., Spooner, P.A., Yamasaki, M., Watanabe, M., Smith, C.C., Fernández, G., Deisseroth, K., Greene, R.W., Morris, R.G.M., 2016. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 537, 357–362. <https://doi.org/10.1038/nature19325>

Talley, E.M., Rosin, D.L., Lee, A., Guyenet, P.G., Lynch, K.R., 1996. Distribution of α 2A-adrenergic receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 372, 111–134. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960812\)372:1<111::AID-CNE8>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960812)372:1<111::AID-CNE8>3.0.CO;2-6)

Tanila, H., Sipila, P., Shapiro, M., Eichenbaum, H., 1997. Brain Aging: Impaired Coding of Novel Environmental Cues. *Brain Aging* 8.

Taylor, J.R., Birnbaum, S., Ubriani, R., Arnsten, A.F.T., 1999. Activation of cAMP-Dependent Protein Kinase A in Prefrontal Cortex Impairs Working Memory Performance. *J. Neurosci.* 19, RC23–RC23. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-18-j0001.1999>

Thomas-Danguin, T., Rouby, C., Sicard, G., Vigouroux, M., Farget, V., Johanson, A., Bengtson, A., Hall, G., Ormel, W., De Graaf, C., Rousseau, F., Dumont, J.-P., 2003. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* 41, 142–151.

Toepper, M., 2017. Dissociating Normal Aging from Alzheimer's Disease: A View from Cognitive Neuroscience. *J. Alzheimers Dis.* 57, 331–352. <https://doi.org/10.3233/JAD-161099>

Tombaugh, G.C., Rowe, W.B., Chow, A.R., Michael, T.H., Rose, G.M., 2002. Theta-Frequency Synaptic Potentiation in CA1 In Vitro Distinguishes Cognitively Impaired from Unimpaired Aged Fischer 344 Rats. *J. Neurosci.* 22, 9932–9940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-22-09932.2002>

Turner, D.A., Deupree, D.L., 1991. Functional elongation of CA1 hippocampal neurons with aging in Fischer 344 rats. *Neurobiol. Aging* 12, 201–210. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(91\)90098-5](https://doi.org/10.1016/0197-4580(91)90098-5)

Uemura, E., 1985. Age-related changes in the subiculum of *Macaca mulatta*: synaptic density. *Exp. Neurol.* 87, 403–411.

Usher, M., Cohen, J.D., Servan-Schreiber, D., Rajkowski, J., Aston-Jones, G., 1999. The Role of Locus Coeruleus in the Regulation of Cognitive Performance. *Science* 283, 549–554. <https://doi.org/10.1126/science.283.5401.549>

Valenzuela, M., Sachdev, P., 2006. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol. Med.*

Valero, J., Paris, I., Sierra, A., 2016. Lifestyle Shapes the Dialogue between Environment, Microglia, and Adult Neurogenesis. *ACS Chem. Neurosci.* 7, 442–453. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00009>

Vallesi, A., 2011. Targets and non-targets in the aging brain: A go/nogo event-related potential study. *Neurosci. Lett.* 487, 313–317. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.10.046>

Valls-Pedret, C., Sala-Vila, A., Serra-Mir, M., Corella, D., Torre, R. de la, Martínez-González, M.Á., Martínez-Lapiscina, E.H., Fitó, M., Pérez-Heras, A., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Ros, E., 2015. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 175, 1094–1103. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1668>

van Praag, H., Christie, B.R., Sejnowski, T.J., Gage, F.H., 1999. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 13427–13431.

- van Praag, H., Kempermann, G., Gage, F.H., 2000. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 191–198. <https://doi.org/10.1038/35044558>
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., Gage, F.H., 2005. Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *J. Neurosci.* 25, 8680–8685. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>
- Vankov, A., Hervé-Minvielle, A., Sara, S.J., 1995. Response to Novelty and its Rapid Habituation in Locus Coeruleus Neurons of the Freely Exploring Rat. *Eur. J. Neurosci.* 7, 1180–1187. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1995.tb01108.x>
- Vaynman, S., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F., 2004. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition [WWW Document]. URL <https://onlinelibrary-wiley-com.insb.bib.cnrs.fr/doi/epdf/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x> (accessed 9.28.18).
- Verhaeghen, P., Cerella, J., 2002. Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 849–857. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00071-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00071-4)
- Veyrac, A., Didier, A., Colpaert, F., Jourdan, F., Marien, M., 2005. Activation of noradrenergic transmission by α 2-adrenoceptor antagonists counteracts deafferentation-induced neuronal death and cell proliferation in the adult mouse olfactory bulb. *Exp. Neurol.* 194, 444–456. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.03.004>
- Veyrac, A., Nguyen, V., Marien, M., Didier, A., Jourdan, F., 2007. Noradrenergic control of odor recognition in a nonassociative olfactory learning task in the mouse. *Learn. Mem.* 14, 847–854. <https://doi.org/10.1101/lm.708807>
- Veyrac, A., Sacquet, J., Nguyen, V., Marien, M., Jourdan, F., Didier, A., 2009. Novelty Determines the Effects of Olfactory Enrichment on Memory and Neurogenesis Through Noradrenergic Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 34, 786–795. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.191>
- Vieweg et al. - 2015 - Changes in pattern completion – A key mechanism to.pdf, n.d.
- Vinera, J., Kermen, F., Sacquet, J., Didier, A., Mandairon, N., Richard, M., 2015. Olfactory perceptual learning requires action of noradrenaline in the olfactory bulb: comparison with olfactory associative learning. *Learn. Mem.* 22, 192–196. <https://doi.org/10.1101/lm.036608.114>
- Viticchi, C., Bulian, D., Pierpaoli, W., Piantanelli, L., 1994. Brain Cortex α - and P-Adrenoceptors Are Differentially Modulated by Pineal Graft in Aging Mice 6.
- Wang, M., Gamo, N.J., Yang, Y., Jin, L.E., Wang, X.-J., Laubach, M., Mazer, J.A., Lee, D., Arnsten, A.F.T., 2011. Neuronal basis of age-related working memory decline. *Nature* 476, 210–213. <https://doi.org/10.1038/nature10243>
- Wang, M., Ramos, B.P., Paspalas, C.D., Shu, Y., Simen, A., Duque, A., Vijayraghavan, S., Brennan, A., Dudley, A., Nou, E., Mazer, J.A., McCormick, D.A., Arnsten, A.F.T., 2007. α 2A-Adrenoceptors Strengthen Working Memory Networks by Inhibiting cAMP-HCN Channel Signaling in Prefrontal Cortex. *Cell* 129, 397–410. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.015>

- Wang, W., Li, S., Dong, H., Lv, S., Tang, Y., 2009. Differential impairment of spatial and nonspatial cognition in a mouse model of brain aging. *Life Sci.* 85, 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.05.003>
- Wehling, E., Nordin, S., Espeseth, I., Reinvang, I., Lundervold, A., 2010. Familiarity, cued and free odor identification and their association with cognitive functioning in middle aged and older adults. *Neuropsychol. Dev. Cogn.*
- Weiler, E., Farbman, A.I., 1997. Proliferation in the Rat Olfactory Epithelium: Age-Dependent Changes. *J. Neurosci.* 17, 3610–3622. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-10-03610.1997>
- West, R.L., 1996. An Application of Prefrontal Cortex Function Theory to Cognitive Aging 21.
- Whitman, M.C., Greer, C.A., 2009. Adult Neurogenesis and the Olfactory System. *Prog. Neurobiol.* 89, 162–175. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.07.003>
- Williams, R.S., Matthyse, S., 1986. Chapter 4 Age-related changes in Down syndrome brain and the cellular pathology of Alzheimer disease, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 49–67. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)64297-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64297-1)
- Wilson, D.A., 2001. Receptive Fields in the Rat Piriform Cortex. *Chem. Senses* 26, 577–584. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.577>
- Wilson, I.A., 2005. Age-Associated Alterations of Hippocampal Place Cells Are Subregion Specific. *J. Neurosci.* 25, 6877–6886. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1744-05.2005>
- Wilson, I.A., Gallagher, M., Eichenbaum, H., Tanila, H., 2006. Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends Neurosci.* 29, 662–670. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.10.002>
- Wilson, R.I., Mainen, Z.F., 2006. Early Events in Olfactory Processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 163–201. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112950>
- Wilson, R.S., Nag, S., Boyle, P.A., Hizel, L.P., Yu, L., Buchman, A.S., Schneider, J.A., Bennett, D.A., 2013. Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline. *Neurology* 80, 1202–1208. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182897103>
- Wimmer, M., Hernandez, P., Blackwell, J., Abel, T., 2012. Aging impairs hippocampus-dependent long-term memory for object location in mice. *Neurobiol. Aging* 33, 2220–2224. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.007>
- Winocur, G., 1992. A comparison of normal old rats and young adult rats with lesions to the hippocampus or prefrontal cortex on a test of matching-to-sample. *Neuropsychologia* 30, 769–781. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(92\)90081-V](https://doi.org/10.1016/0028-3932(92)90081-V)
- Winocur, G., 1991. Conditional Learning in Aged Rats: Evidence of Hippocampal and Prefrontal Cortex Impairment. *Neurobiol. Aging* Vol 13.
- Woo, C.C., Leon, M., 1995. Distribution and development of β -adrenergic receptors in the rat olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.* 352, 1–10. <https://doi.org/10.1002/cne.903520102>

- Xu, T.-X., Yao, W.-D., 2010. D1 and D2 dopamine receptors in separate circuits cooperate to drive associative long-term potentiation in the prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 16366–16371. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004108107>
- Yamaguchi, M., Mori, K., 2005. Critical period for sensory experience-dependent survival of newly generated granule cells in the adult mouse olfactory bulb. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 9697–9702. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406082102>
- Yang, Z., Krause, M., Rao, G., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., 2008. Synaptic Commitment: Developmentally Regulated Reciprocal Changes in Hippocampal Granule Cell NMDA and AMPA Receptors Over the Lifespan. *J. Neurophysiol.* 99, 2760–2768. <https://doi.org/10.1152/jn.01276.2007>
- Yao, N., Wu, Y., Zhou, Y., Ju, L., Liu, Y., Ju, R., Duan, D., Xu, Q., 2015. Lesion of the locus coeruleus aggravates dopaminergic neuron degeneration by modulating microglial function in mouse models of Parkinson's disease. *Brain Res.* 1625, 255–274. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.08.032>
- Yassa, M.A., Lacy, J.W., Stark, S.M., Albert, M.S., Gallagher, M., Stark, C.E.L., 2011. Pattern separation deficits associated with increased hippocampal CA3 and dentate gyrus activity in nondemented older adults. *Hippocampus* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/hipo.20808>
- Yavich, L., Jäkälä, P., Tanila, H., 2005. Noradrenaline overflow in mouse dentate gyrus following locus coeruleus and natural stimulation: real-time monitoring by in vivo voltammetry. *J. Neurochem.* 95, 641–650. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03390.x>
- Yoder, W.M., Gaynor, L.S., Burke, S.N., Setlow, B., Smith, D.W., Bizon, J.L., 2017. Interaction between age and perceptual similarity in olfactory discrimination learning in F344 rats: relationships with spatial learning. *Neurobiol. Aging* 53, 122–137. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.023>
- Yousem, D.M., Geckle, R.J., Bilker, W.B., Doty, R.L., 1998. Olfactory Bulb and Tract and Temporal Lobe Volumes: Normative Data across Decades. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 855, 546–555. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x>
- Yue, E.L., Cleland, T.A., Pavlis, M., Linster, C., 2004. Opposing Effects of D₁ and D₂ Receptor Activation on Odor Discrimination Learning. *Behav. Neurosci.* 118, 184–190. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.1.184>
- Yueh, B., Shapiro, N., MacLean, C.H., Shekelle, P.G., 2003. Screening and Management of Adult Hearing Loss in Primary Care: Scientific Review. *JAMA* 289, 1976–1985. <https://doi.org/10.1001/jama.289.15.1976>
- Zaia, A., Viticchi, C., Piantanelli, L., 1992. Differential regulation of brain beta-adrenoceptor subpopulations in aging rodents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 673, 200–205.
- Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J., Stern, Y., 2007. Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiol. Aging* 28, 784–798. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.002>

Zhou, F.-W., Dong, H.-W., Ennis, M., 2016. Activation of β -noradrenergic receptors enhances rhythmic bursting in mouse olfactory bulb external tufted cells. *J. Neurophysiol.* 116, 2604–2614. <https://doi.org/10.1152/jn.00034.2016>

Zhou, H.-C., Sun, Y.-Y., Cai, W., He, X.-T., Yi, F., Li, B.-M., Zhang, X.-H., 2013. Activation of β 2-adrenoceptor enhances synaptic potentiation and behavioral memory via cAMP-PKA signaling in the medial prefrontal cortex of rats. *Learn. Mem. Cold Spring Harb.* N 20, 274–284. <https://doi.org/10.1101/lm.030411.113>

Zhu, M.-Y., Wang, W.-P., Iyo, A.H., Ordway, G.A., Kim, K.-S., 2005. Age-associated changes in mRNA levels of Phox2, norepinephrine transporter and dopamine β -hydroxylase in the locus coeruleus and adrenal glands of rats. *J. Neurochem.* 94, 828–838. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03245.x>

Zuo, Y., Lin, A., Chang, P., Gan, W.-B., 2005. Development of Long-Term Dendritic Spine Stability in Diverse Regions of Cerebral Cortex. *Neuron* 46, 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.001>